08-76906

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA220158
SUPERINTENDENCIA INVENTARIO
SUPERINTENDENCIA INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

NOV/LM

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 08-76906

54. TITULO: " DERIVADOS DE PIPERIDINILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 31/454 ; 31/445

71. SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ P2008/000314
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., Julio 24, 2008

55

Copia
FN. 27-08-2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-076906- -00000-0000
Fecha: 2008-07-24 16:15:39 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 761

ication

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Dirección: Route 206 and Province Line Road, Princeton, Nueva Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211
E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: CARTER, Percy, H.; CAVALLARO, Cullen, L.; DUNCIA, John, V.; GARDNER, Daniel, S.; HYNES, John; LIU, Rui-qin; SANTELLA, Joseph, B. y DODD, Dharmpal, S.

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543; Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, 08543 Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 Estados Unidos de América; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 Estados Unidos de América y c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 Estados Unidos de América; respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/061012 Fecha 25-ENE-07
Publicación Internacional No. WO/2007/092681 Fecha 16-AGO-07

(6) Título (54) DERIVADOS DE PIPERIDINILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/454 ; 31/445

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	27-ENE-06	60/762,801
US	23-ENE-07	11/625,874

(9) Comprobante de pago No. 08-50412 **Fecha** 24-JUN-08

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] 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.
- [ ] Otros:

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesiòn de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

2008/012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174000-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-076906- -00000-0000

Fecha: 2008-07-24 16:15:39 Dep. 2020 NUECREACIONt
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 761

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,412
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7445885	23/06/2008	61,152,800.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

POD-4002

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN

3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

6. EL 28 DE JUNIO DE 2007

7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. N° A295716

9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)

10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

JAIME A. GARAVITO B

Idad Bogotá D.C. de 1983
Dec. 334 de 1992 D. de Justicia
Ministerio de Justicia

NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUL 2008
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COTEJO NOTARIAL ONCE DE ESTE CÍRCULO. HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
24 JUL 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

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

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow

COPIA NOTARIAL ONCE DE ESTE
CERTIFICADO PUEDE CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
24 JUL 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

BAKER & MCKENZIE

Baker&McKenzie
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.066.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modulos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO ... CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUL 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May

2007 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Name of the person issuing the power**
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
having its home office in
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo

de 2007 , el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
con sede en
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUL 2008
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZOILA MARINA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/092681 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2007/061012

(22) International Filing Date: 25 January 2007 (25.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/762,801 27 January 2006 (27.01.2006) US
11/625,874 23 January 2007 (23.01.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CARTER, Percy, H.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **CAVALLARO, Cullen, L.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). **DUNCIA, John, V.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **GARDNER, Daniel, S.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, 08543 (US). **HYNES, John** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). **LIU, Rui-qin** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). **SANTELLA, Joseph, B.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US). **DODD, Dharmpal, S.** [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543 (US).

(74) Agents: **BOGIE, Terence, J.** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

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: PIPERIDINYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

(57) Abstract: The present application describes substituted piperidinyl modulators of MIP-1 or CCR-1 or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof. In addition, methods of treating and preventing inflammatory diseases such as asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and transplant rejection using said modulators are disclosed.

WO 2007/092681 A2

DERIVADOS DE PIPERIDINILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere generalmente a moduladores de la actividad del receptor de quimiocina, composiciones farmacéuticas que contienen el mismo, y métodos de uso del mismo como agentes para el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y rechazo al transplante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas, de peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisión en: Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 y Rollins, Blood, 1997, 90, 909-928. Estas son las dos principales clases de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de cual de las primeras dos cisteínas en la secuencia de aminoácido se separan por un aminoácido sencillo (CXC) o están adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como interleucina 8 (IL-8), proteína 2 activada por neutrófilo (NAP-2) y proteína activada estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas

primariamente para los neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1α, MIP-1β, las proteínas quimiotácticas de monocito (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2, (ambas quimiocinas C), y fractalquina (una quimocina CX_3C) que no caen en ambas de las subfamilias de quimocina principales.

Las quimiocinas se enlazan a receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios de transmembrana acopladas a la proteína G (revisión en Horuk, Trends Pharm. Sci., 1994, 15, 159-165) que se llaman "receptores de quimiocina". En el enlace de estos ligandos similares, los receptores de quimiocina transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, lo que resulta en, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma celular, incremento en la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular. Hay al menos diez receptores de quimiocina humana que se enlazan o responden a quimiocina CC con los siguientes patrones característicos (revisado

en Zlotnik and Oshie Immunity 2000, 12, 121): CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., Cell 1993, 72, 415-425 and Luster, New Eng. J. Med., 1998, 338, 436-445); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 2752-2756, and Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494, and Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC] (Power et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 19495-19500, and Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1α, RANTES, MIP-1β] (Sanson, et al., Biochemistry 1996, 35, 3362-3367); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14893-14898); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 1997, 62, 634-644); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309] (Napolitano et al., J. Immunol. 1996, 157, 2759-2763); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al., DNA y Cell Biol. 1997, 16, 1249-1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4] (Schweickert, et al., Biol. Chem 2000, 275, 90550).

Además de los receptores de quimiocina de mamíferos, los citomegalovirus de mamífero, virus del herpes y virus de viruela, se han mostrado que expresan, en células infectadas, proteínas con las propiedades de enlace de los receptores de quimiocina (revisión por Wells and Schwartz, Curr. Opin, Biotech. 1997, 8, 741-748). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden causar una rápida movilización del calcio por medio de estos receptores viralmente codificados. La expresión de los receptores puede tolerar la infección al permitir la subversión de la vigilancia del sistema inmune normal y respuesta a una infección. Adicionalmente, los receptores de quimiocina humanos, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como co-receptores para la infección de células de mamífero por microbios como con, por ejemplo, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los receptores de quimiocina y sus similares están implicados como mediadores importantes de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras, que incluyen el asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en P. H. Carter, Current Opinión in Chemical Biology 2002, 6, 510; Trivedi, et al, Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders and Tarby, Drug Disc. Today 1994, 4, 80; Premack and Schall, Nature Medicine 1996,

2, 1174). Por ejemplo, el quimioatrayente de monocito de quimiocina 1 (MCP-1) y su Receptor de Quimiocina 2 CC (CCR-2) juegan un papel esencial en atraer leucocitos a los sitios de inflamación y posteriormente en activar estas células. Cuando la quimiocina MCP-1 se enlaza a CCR-1, se induce un incremento rápido en la concentración de calcio intracelular, se incrementa la expresión de las moléculas de adhesión celular, desgranulación celular, y la promoción de la migración de leucocitos.

Además, la demostración de las propiedades quimiotácticas del MIP-1α en humanos que se proporcionan experimentalmente. Los sujetos humanos, cuando se inyectan intradérmicamente con MIP-1α, experimentando un rápida y significativa afluencia de leucocitos al sitio de inyección (Brummet, M. E. J. Immun. 2000, 164, 3392-3401).

La demostración de la importancia de la interacción MCP-1α/CCR-1 se ha proporcionado por experimentos con ratones genéticamente modificados. Los ratones MCP-1α-/- tuvieron números normales de leucocitos, pero no son capaces de reclutar monocitos en los sitios de inflamación después del estímulo inmunitario (Cook, D., et al., Science. 1995, 269, 1583-1585). Recientemente, los ratones MIP-1α-/- mostraron resistencia a la artritis inducida por el anticuerpo de colágeno (Chintalacharuvu, S. R. Immun. Lett. 2005, 202-204).

Similarmente, los ratones CCR-1-/- no fueron capaces de reclutar neutrofilos cuando se estimulan con MIP-1α in vivo; sin embargo, los neutrofilos de sangre periféricos de los ratones nulos CCR-1 que no migran en respuesta al MIP-1α (Gao, B. et al. J. exp. Med. 1997, 185, 1959-1968), por ello demostrando la especificidad de la interacción MIP-1α/CCR-1. La viabilidad y generalmente la salud normal de los animales MIP-1α-/- y CCR-1-/- es notablemente, en que la disrupción de la interacción MIP-1α/CCR-1 no induce la crisis fisiológica. Tomados juntos, estos datos llevan a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones del MIP-1α deberán ser útiles en tratar un número de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. Esta hipótesis ha sido validada en un número de diferentes modelos de enfermedades de animales, como se describe a continuación.

Se conoce que MCP-1 es elevado en el fluido sinovial y la sangre de los pacientes con artritis reumatoide (Alisa Koch, et al., J. Clin. Invest. 1994, 93, 921-928). Por otro lado, diversos estudios han demostrado el valor terapéutico potencial del antagonismo de la interacción MIP-1α/CCR1 en el tratamiento de la artritis reumatoide (Pease, J. E. & Horuk, R. Expert Opin. Invest. Drugs 2005, 14, 785-796).

Un anticuerpo para el MIP-1α se mostró que alivia la encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE), un modelo de

esclerosis múltiple, en ratones (Karpus, W. J. et al., J. Immun. 1995, 5003-5010). Similarmente, los síntomas de enfermedades inflamatorias podrían controlarse por medio de la administración directa de los anticuerpos por el MIP-1α a los ratones con artritis inducida por colágeno (Lukacs, N. W., et al., J. Clin. Invest. 1995, 95, 2868-2876).

Se deberá notar que el CCR-1 también es el receptor para los quimiocinas RANTEs, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4 y MPIF-1 (Carter, P. H. Curr. Opin Chem. Bio. 2002, 6, 510-525). Ya que se presume que los nuevos compuestos de la presente invención descritos en la presente antagonizan el MIP-1α al enlazarse al CCR-1 receptor, puede ser que estos compuestos también son antagonistas efectivos de las acciones del ligando anteriormente mencionado que se media por el CCR-1. En consecuencia, cuando se hace referencia en la presente al "antagonismo del MIP-1α", se supone que es equivalente al "antagonismo de la estimulación de quimiocina del CCR-1".

Por ejemplo, la demostración de las propiedades quimiotácticas de los RANTES en humanos se ha proporcionado experimentalmente. Los sujetos humanos, cuando se inyectan intradérmicamente con RANTES, experimentan una afluencia de eosinofilos al sitio de inyección (Beck, L. A. et al. J. Immun. 1997, 159, 2962-2972). Similarmente, un anticuerpo RANTES demuestra la habilidad para aliviar los síntomas de la

enfermedad en la artritis inducida por el modelo del adyuvante de la rata (AIA) (Barnes, D. A. et al. J. Clin Invest. 1998, 101, 2910-2919). Los resultados similares se obtienen cuando se usa un antagonista derivado del péptido de la interacción RANTES/CCR-1 en los modelos de enfermedad tanto de ratas AIA (Shahrara, S. et al. Arthritis & Rheum. 2005, 52, 1907-1919) y ratón CIA (Plater-Zyberk, C. et al. Imm. Lett. 1997, 57, 117-120) de la inflamación de articulación.

Recientemente, se ha descrito un número de grupos que describen el desarrollo de los antagonista de la molécula pequeña de MIP-1α (revisados en: Carson, K. G., et al., Ann. Reports Med. Chem. 2004, 39, 149-158).

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En consecuencia, la presente proporciona antagonistas o agonistas/antagonistas parciales novedosos de la actividad del receptor MCP-1α o CCR-1, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los

mismos.

La presente invención proporciona un método para tratar la artritis reumatoide y rechazo al transplante, que comprende administrar a un hospedero que necesite de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

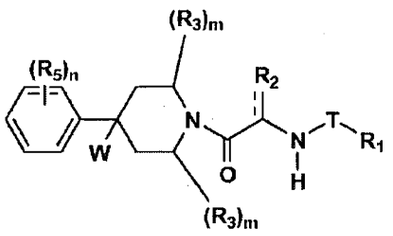
La presente invención proporciona un método para tratar enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un hospedero que necesite de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona derivados cíclicos novedosos para usarse en la terapia.

La presente descripción proporciona el uso de derivados cíclicos novedosos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estas y otras características de la invención, las cuales serán aparentes durante la siguiente descripción detallada, se han realizado por los inventores descubriendo que los derivados de piperidinilo substituidos de la presente invención son moduladores efectivos del MIP-α y actividad de quimiocina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

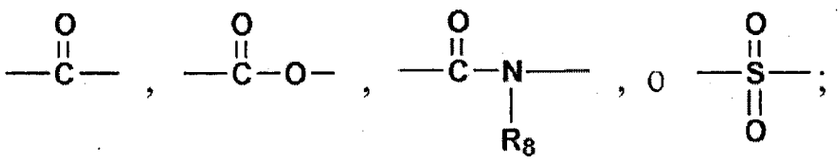
En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

la línea punteada representa un enlace doble opcional

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-$

$C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con $-OH$;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un

anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, -CN, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo o

W y un R_5 se toman juntos con los átomos de carbono los cuales cada uno se enlazan para formar un oxígeno de 3 hasta 6 miembros que contienen el anillo en donde el anillo puede ser opcionalmente substituido con uno o más R^5;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo,

$-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-$

$NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

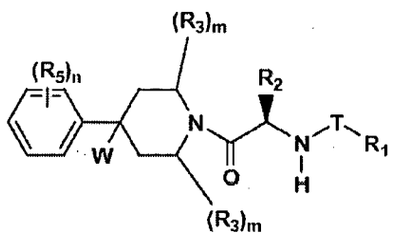
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3;

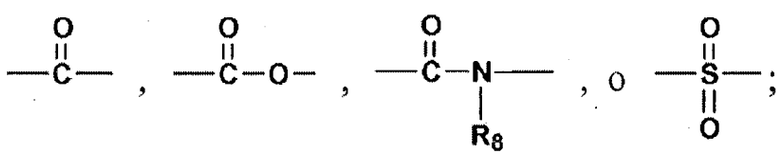
y r es 0-5.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (I) son aquellos compuestos que tienen la fórmula (Ia):



(Ia).

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-$

$S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 $R9_a$, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-$

$C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

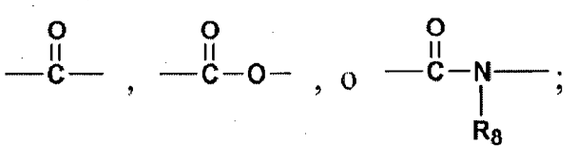
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-4.

En aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-$

$C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un

anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, $-NH_2$;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, -

$C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o

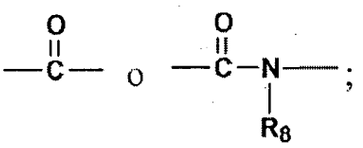
fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-3.

En todavía aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-CC=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9CC=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-NR_9C(=O)H$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con $-OH$;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, $-OH$, $-NH_2$;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo,

heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

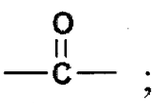
m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

En aún otra modalidad, los compuestos de la presente

invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con $-OH$;

R_3, cada que se presenta, es alquilo

W es hidrógeno, $-OH$ o $-NH_2$;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con

0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

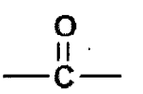
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_3, cada que se presenta, es alquilo W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9 cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$; $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, -

$S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-CC=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona

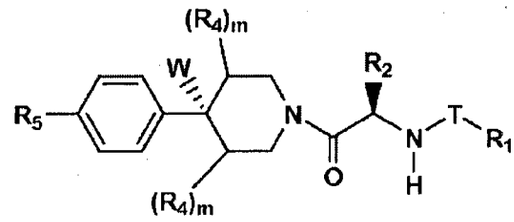
independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

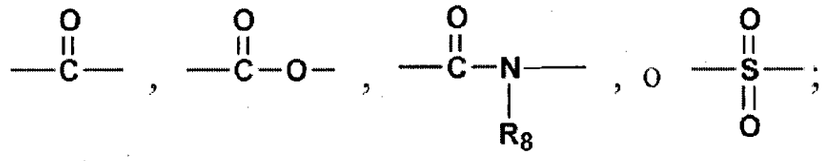
r es 0-2.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula (Ib):



(Ib)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, -

$O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, $-CH_2CH_2S(CR_8R_8)_rR_{10}$ o $-CH_2CH_2CN$, en donde el

alquilo y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, -OH, -CN, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-$

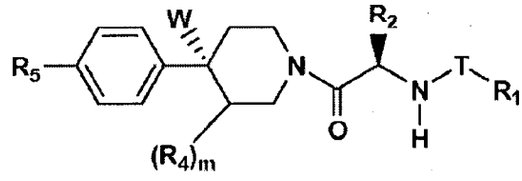
$C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2; y

r es 0-5.

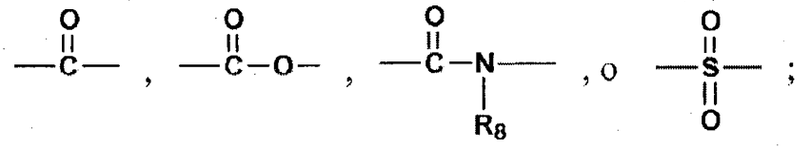
En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (Ib) son aquellos compuestos que tienen la fórmula (Ib'):



(Ib')

en la cual W es hidrógeno u OH y m es 1 ó 2.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

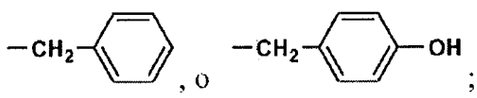
R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$;

$-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-CH_2CH_2CH_2-NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CN$,



en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es -OH o alquilo; o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilòalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o

heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

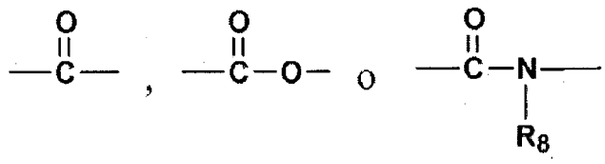
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-4.

En aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

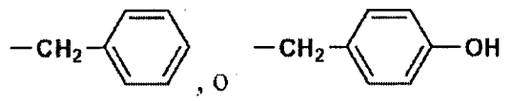
R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$,

ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CN$,



en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es -OH o alquilo; o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 $R9_a$, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

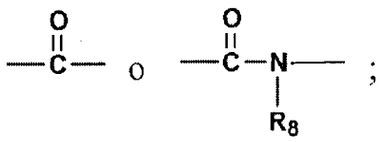
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, -

$C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-3.

En todavía aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

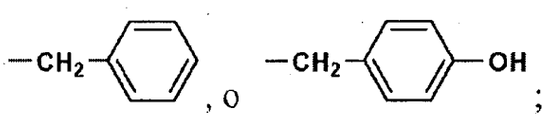
R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-$

$C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,



;

en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -

OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, -

$O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

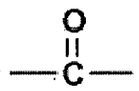
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, -

$NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-2.

En todavía aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-Q=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$; $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-NR_9C(=O)H$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente

hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el

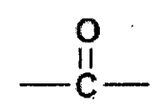
heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-2.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-$

$NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_4, cada que se presenta, es alquilo.

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, -

$C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, -

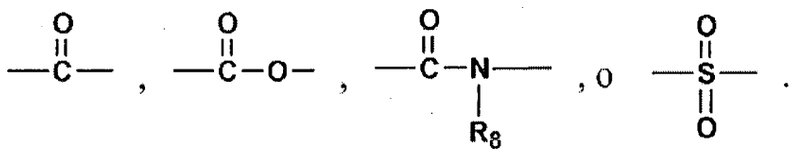
$OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

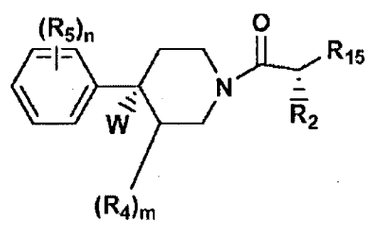
r es 0-2.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales R_2 es isopropilo, sec-butilo o ciclopropilo; R_4 es metilo; R_5 es Cl, F o Br; y R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a}.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

T es  .

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula (Ic):



(Ic)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a}, con la condición de que cuando R_1 es fenilo, R_{1a} no puede ser orto-metoxi;

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3

R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterociclilloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, -OH o $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-$

$S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

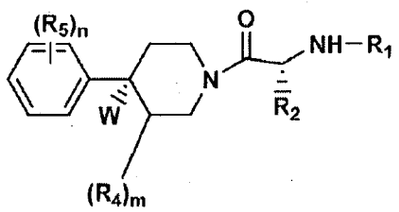
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o

fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3; y r es 0-5.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (Ic) son aquellos compuestos que tienen la fórmula (Id):



(Id).

En aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, ambos de los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-$

$C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo; o cualquiera de los dos alquilos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono puede formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual

puede opcionalmente contener de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, o -OH;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -

$C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaridalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona

independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-4.

En aún todavía otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b},;

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es OH o alquilo; o cualquiera de los dos alquilos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono puede formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual puede opcionalmente contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-3.

En aún otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo; o cualesquiera de los dos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual puede opcionalmente contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4

heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R_{15} es $-NHR_1$ o heteroarilo, en donde el heteroarilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-$

$NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH_2, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -C(=O)O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -O$(CF_2)_rCF_3$, -O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, -S$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -S(O)$_3$H, -P(O)$_3H_2$, -C(=O)$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -S(O)$_2NR_{14}R_{14}$, -NR_{14}S(O)$_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)NR_{14}S(O)$_2R_6$, -S(O)$_2NR_{14}$C(=O)OR_6, -S(O)$_2NR_{14}$C(O)$NR_{14}R_{14}$, -C(=O)NR_{14}S(O)$_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -NR_{14}C(=O)H, -NR_{14}C(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OC(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -C(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -NHC(=NR_{14})$NR_{14}R_{14}$, -S(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -S(O)$_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, -NR_{14}C(=O)OR_8, -NR_{14}S(O_2)R_8, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH_2, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -C(=O)O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -O$(CF_2)_rCF_3$, -O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, -S$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -S(O)$_3$H, -P(O)$_3H_2$, -C(=O)$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -S(O)$_2NR_{14}R_{14}$, -NR_{14}S(O)$_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)NR_{14}S(O)$_2R_6$, -S(O)$_2NR_{14}$C(=O)OR_6, -S(O)$_2NR_{14}$C(=O)$NR_{14}R_{14}$, -C(=O)NR_{14}S(O)$_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -NR_{14}C(=O)H, -

$NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos en los cuales:

R_{15} es $-NHR_1$;

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-$

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2R_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(=O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente

hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo,

heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

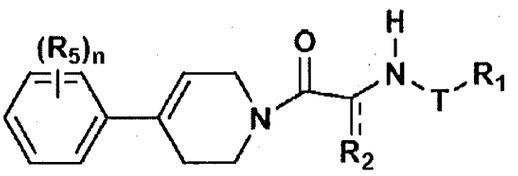
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y r es 0-2.

En una modalidad, la presente invención proporciona

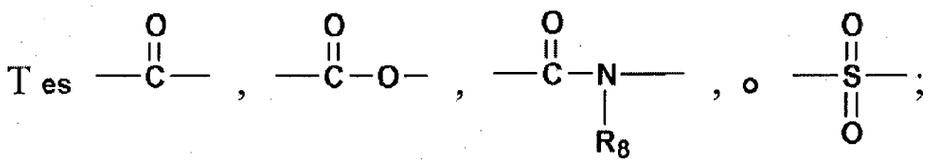
compuestos novedosos de la fórmula (Ie):



(Ie)

o formas estereoisómeras o profármacos o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

la línea punteada representa un enlace doble opcional;

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, -

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente

hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo,

arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

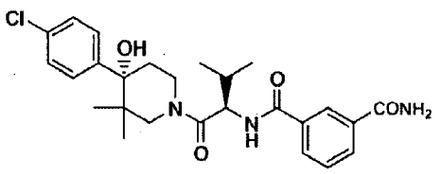
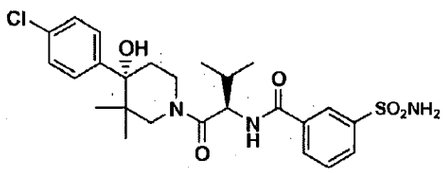
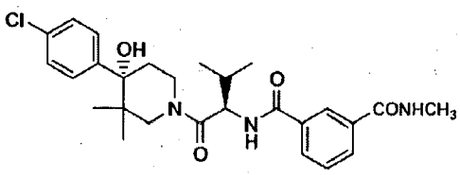
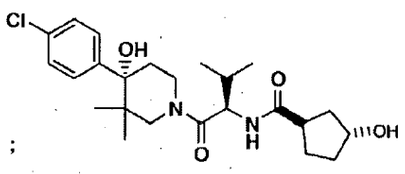
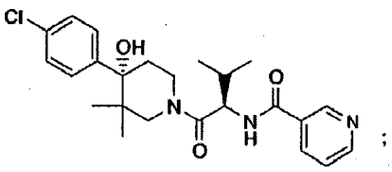
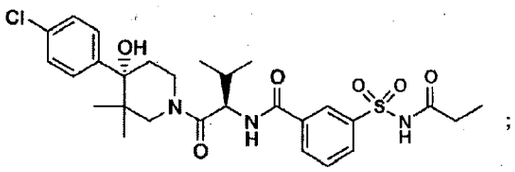
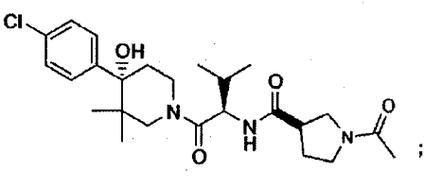
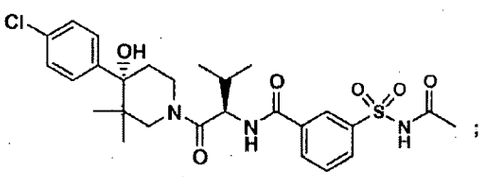
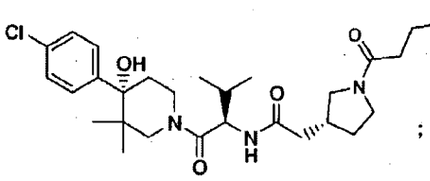
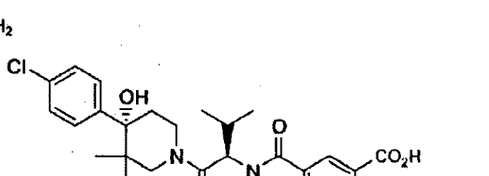
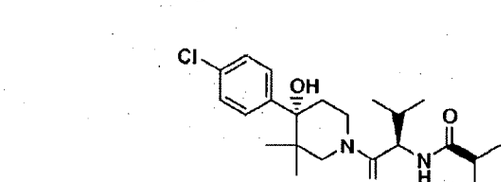
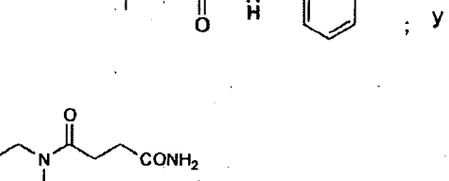
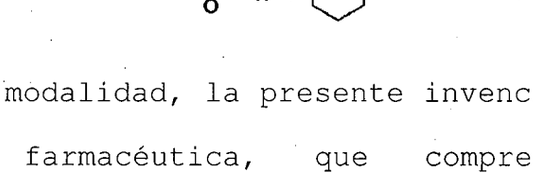
m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3; y

r es 0-5.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención se seleccionan de los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En una modalidad, los compuestos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste de:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y


En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de quimiocina o actividad del receptor de quimiocina que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de la actividad del receptor CCR-I receptor que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de actividad MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES, preferiblemente la modulación de actividad MIP-1α, que es mediada por el receptor CCR-1 que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, en donde el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, Infección de VIH, Demencia asociada con

VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido químicamente o físicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferiblemente, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y desgranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar la enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar soriasis, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar lupus eritematoso sistémico, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar artritis psoriásica, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar mieloma múltiple, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar carcinoma hepatocelular, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar osteoporosis, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente

invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar fibrosis renal, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias las cuales son al menos parcialmente mediadas por CCR-1, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de actividad CCR1 que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, Infección de VIH, demencia asociada con

VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido físicamente o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferiblemente, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de quimiocina o actividad del receptor de quimiocina que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente

efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de la actividad del receptor CCR-1 que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de actividad MIP-1α, MCP-3, MCP-4, RANTES, preferiblemente la modulación de la actividad MIP-1α, que es mediada por el receptor CCR-1 que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar a trastorno, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos, en donde el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca

congestiva, enfermedades autoinmunitarias, infección de VIH, demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido físicamente o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer, preferiblemente, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En aún otra modalidad, la presente invención, se dirige a un método para tratar enfermedades inflamatorias, preferiblemente, enfermedades inflamatorias en las cuales son al menos mediadas por CCR-1, que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para la modulación de actividad CCR-1 que comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos.

En otra modalidad, la presente invención se dirige a el uso de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunitarias, Infección de VIH, demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido físicamente o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer,

preferiblemente, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, mieloma múltiple, alergias, por ejemplo, en la piel y degranulación de mastocitos en la conjuntiva del ojo, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y fibrosis renal.

En aún todavía otra modalidad, la presente invención se dirige al uso de una composición farmacéutica que comprende de un compuesto de la presente invención y uno o más ingredientes activos en terapia.

La invención puede ser divisada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca también todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención notada en la presente. Se entiende que cualesquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunción con cualquier otra modalidad para describir modalidades adicionales de la presente invención. Adicionalmente, cualesquiera de los elementos de una modalidad pueden combinarse con cualesquiera y otros elementos de cualesquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales.

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente pueden tener

centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente substituido pueden aislarse en formas opcionalemnte activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar las formas opcionalmente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida opcionalmente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N, y similares también pueden presentarse en los compuestos descritos en la presente, y todos los isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos Cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isómericas geométricas de una estructura se involucran, a menos que la forma isómerica o estereoquímica específica se indique específicamente de otra manera.

Un enantiómero de un compuesto de la presente invención puede mostrar actividad superior comparada con otros. Así, todos los estereoquimicos se consideran para ser una parte de la presente invención. Cuando se requiere, la separación del material recémico puede lograrse por CLAR usando una columna quiral o por una resolución usando un agente de resolución tal como cloruro camfónico como en Steven D. Young, et al, Antimicrobial Agents and Chemother aphy, 1995, 2602-2605.

El término "substituido," como se usa en la presente, significa que cualesquiera de uno o más hidrógenos en el átomo designado o anillo se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo en el anillo o el átomo designado no se exceda, y que la substitución resulte en un compuesto estable. Cuando un substituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo se reemplazan.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R_4) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un

El término "substituido," como se usa en la presente, significa que cualesquiera de uno o más hidrógenos en el átomo designado o anillo se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo en el anillo o el átomo designado no se exceda, y que la substitución resulte en un compuesto estable. Cuando un substituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo se reemplazan.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R_4) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada que se presenta es independiente de su definición cada otra vez que se presente. Así, por ejemplo, si un grupo se muestra para substituirse con $(R_4)_m$ y m es 0-3, luego el grupo puede opcionalmente substituirse con hasta tres grupos R_4 y R_4 cada que se presenta se selecciona independientemente de la definición de R_4. También, las combinaciones de substituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Cuando un enlace a un substituyente se muestra para cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tales substituyentes pueden enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un substituyente se enlista sin indicar el átomo por medio del cual tal substituyente se enlaza al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces

tal substituyente puede enlazarse por medio de cualquier átomo en tal substituyente. Las combinaciones de substituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Como se usa en la presente, "alquilo" se pretende que incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto recta como ramificada que contienen 1 hasta 20 carbonos, preferiblemente 1 hasta 10 carbonos, más preferiblemente 1 hasta 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diferentes isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares así como tales grupos pueden opcionalmente incluir 1 hasta 4 substituyentes tal como halo, por ejemplo F, Br, Cl, o I, o CF_3, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(aril) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquilthio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo, y/o alquiltio.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquenilo" como se usa en la presente por si mismo o como

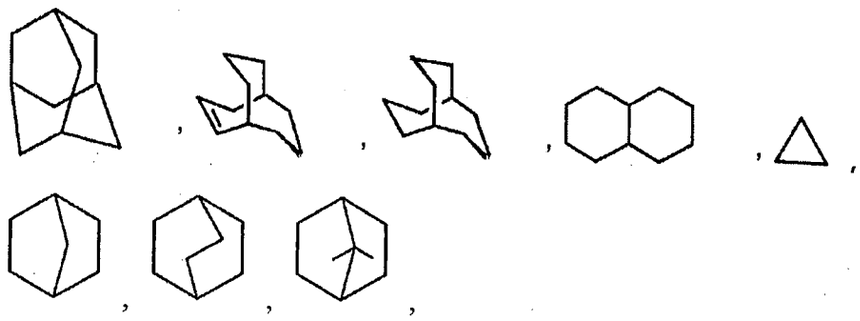
parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 hasta 20 carbonos, preferiblemente 2 hasta 12 carbonos, y más preferiblemente 1 hasta 8 carbonos en la cadena normal, la cual incluye uno hasta seis dobles enlaces en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 substituyentes, nombrado, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, y/o cualquiera de los substituyentes alquilo establecidos en la presente.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquinilo" como se usa en la presente por si mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 hasta 20 carbonos, preferiblemente 2 hasta 12 carbonos y más preferiblemente 2 hasta 8 carbonos en la cadena normal, los cuales incluyen un enlace triple en la cadena normal, tal como

2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo,3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 substituyentes, especialmente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualesquiera de los substituyentes de alquilo establecidos en la presente.

A menos que se indique de otra manera, el término "cicloalquilo" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluye grupos de hidrocarburo cíclico saturados o parcialmente no saturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 hasta 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 hasta 20 carbonos que forman el anillo, preferiblemente 3 hasta 10 carbonos, que forman el anillo y el cual puede fusionarse a 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe por arilo, el cual incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecil y ciclododecilo,

ciclohexenilo,



cualquiera de los grupos pueden ser opcionalmente substituidos con 1 hasta 4 substituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualesquiera de los substituyentes para alquilo.

Donde los grupos alquilo como se definen anteriormente tienen enlaces sencillos para unir a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alquileno" y pueden opcionalmente substituirse como se define anteriormente para "alquilo".

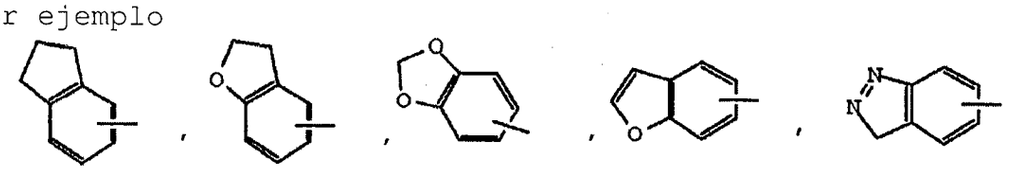
Donde los grupos alquenilos como se definen anteriormente y grupos alquinilos como se definen anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para unir a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alquenilenos" y "grupos alquinilenos", respectivamente, y pueden opcionalmente substituirse como se define anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

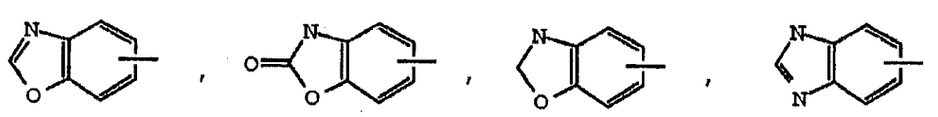
"Halo" o "halógeno" como se usa en la presente se

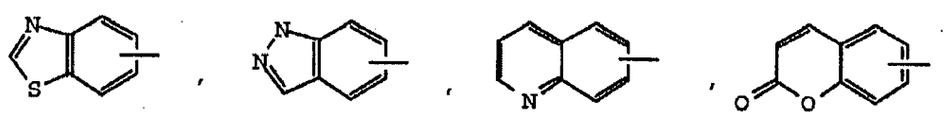
refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo; y "haloalquilo" se pretende que incluya grupos de hidrocarburo alifático saturados de cadena tanto recta como ramificada, por ejemplo CF_3, que tiene el número específico de átomos de carbono, substituido con 1 o más halógenos (por ejemplo $-C_vF_w$ donde v = 1 hasta 3 y w = 1 hasta (2v+1)).

A menos que se indique de otra manera, el término "arilo" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 hasta 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y opcionalmente puede incluir 1 hasta 3 anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o cicloheteroalquilo

por ejemplo







y puede opcionalmente substituirse a través de átomos de

carbono disponibles con 1, 2, ó 3 substituyentes, por ejemplo, hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino substituido en donde el amino incluye 1 ó 2 substituyentes (los cuales son alquilo, arilo, o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino, o arilsulfon-aminocarbonilo, y/o cualesquiera de los substituyentes de alquilo establecidos en la presente.

A menos que se indique de otra manera, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualesquiera de los grupos alquilo, aralquilo, o arilo anteriores ligados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique de otra manera, el término "amino" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere al amino que puede substituirse con uno o dos substituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o tioalquilo. Estos substituyentes pueden substituirse además con un ácido carboxílico y/o cualesquiera de los grupos R^1 o substituyentes para R^1 como se establece anteriormente. Además, los substituyentes de amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan para formar 1 - pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, opcionalmente substituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo, o hidroxi.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquiltio inferior", "alquiltio," "ariltio," o "aralquiltio" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluyen cualesquiera de los grupos de alquilo, aralquilo, o arilo anteriores ligados a un átomo de azufre.

A menos que se indique de otra manera, el término

"alquilamino inferior", "alquilamino," "arilamino," o "arilalquilamino" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluyen cualesquiera de los grupos de alquilo, arilo, o arilalquilo anteriores ligados a un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" o "sistema heterocíclico" se destina para mediar un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, ó 7 miembros estables o heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, ó 10 miembros los cuales son saturados, parcialmente no saturados o no saturados (aromático), y los cuales consisten de átomos de carbono y 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, NH, O y S e incluyendo cualquier grupo bicíclico en los cuales cualesquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusionan a un anillo de benzeno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados. El anillo heterocíclico puede enlazarse a sus grupos pendientes en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, los cuales resultan en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden substituirse en átomo de carbono o en un nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si específicamente se nota, un nitrógeno en el heterociclo puede opcionalmente ser cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo excede 1,

entonces estos heteroátomos no son adyacentes a otro. Como se usa en la presente, el término "sistema heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se pretende que signifique un anillo monocíclico o bicíclico de 5 hasta 7 miembros estables o aromático heterocíclico bicíclico de 7 hasta 10 miembros que consisten de átomos de carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, O y S y es aromático en la naturaleza.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-β]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinolo (benzimidazolil), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,

1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridil, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoidolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo. También

incluidos están los anillos fusionados y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heteroarilos son 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-β]tetrahidrofuran, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolil), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo,

pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridil pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los ejemplos de heteroarilos son indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalonilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinil isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolotriazinilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

El término "heterociclilalquilo" o "heterociclilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos heterociclilo como se define anteriormente

liagado a través de un átomo C o heteroátomo a una cadena alquilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente ligado a través de un átomo C o heteroátomo a una cadena alquilo, alquileno, o alquenileno como se define anteriormente.

El término "ciano" como se usa en la presente, se refiere a un grupo -CN.

El término "nitro" como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NO_2$.

El término "hidroxi" como se usa en la presente, se refiere a un grupo OH.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referir a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del juicio médico sólido, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de los humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuestas alérgicas, u otro problema o complicación, de medida igual con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descubiertos en donde el compuesto precursor se modifica para

hacer sales ácidas o de base de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tal como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tal como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tal como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tal como acéticas, propiónicas, succínicas, glicólicas, esteáricas, lácticas, málicas, tartáricas, cítricas, ascórbicas, pamoícas, maléicas, hidroximaléicas, fenilacéticas, glutámicas, benzóicas, salicílicas, sulfanínicas, 2-acetoxibenzóico, fumáricas, toluenosulfónicas, metansulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetíonico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse del compuesto precursor el cual contiene una porción ácido o básica por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base

o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos se prefieren como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuantran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, la descripción de la cual se incorpora aquí para referencia.

Cualquier compuesto que pueda convertirse in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ib', Ic, Id o Ie) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención.

El término "profármacos" como se emplea en la presente incluye ésteres y carbonatos formados al hacer reaccionar uno o más hidroxilos de los compuestos de la presente invención con alquilo, alcoxi, o agentes acilantes de arilo substituido empleando procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica para generar acetatos, privalatos, metilcarbonatos, benzoatos, y similares.

Diferentes formas profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen en:

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, P.

Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y

d) Hidrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Las referencias se incorporan en la presente para referencia.

Además, los compuestos de la presente invención son, después de su preparación, preferiblemente aislados y purificados para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual a o mayor a 99% del compuesto (compuesto "substancialmente puro"), el cual luego se usa o formula como se describe en la presente. Tales compuestos "substancialmente puros" de la presente invención se contemplan también en la presente como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención actual se contemplan, ya sea en forma de mezclas o pura o substancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualesquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera de los substituyentes R y/o exhiben polimorfismo. Consecuentemente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas enantioméricas, o diastereoméricas, o en mezclas de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros, o diaestereómeros como materiales de

partida. Cuando los productos diaestereoméricos o enantioméricos se preparan, estos pueden separarse por métodos convencionales por ejemplo, cromatográficos o cristalización fraccional.

El "compuesto estable" y "estructuras estable" son un medio para indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el asilamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéuticamente eficaz. La presente invención se pretende que abarque compuestos estables.

La "cantidad terapéuticamente efectiva" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención sola o en una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectivos para inhibir MIP-1α o efectivos para tratar o prevenir trastornos inflamatorios.

Como se usa en la presente, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir que el estado de la enfermedad se presente en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de la enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado; (b) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, eliminar el desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de

la enfermedad, es decir, causar la regresión del estado de la enfermedad.

SINTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de maneras bien conocidas por alguien experto en la técnica de síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones al respecto como se aprecia por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad para referencia.

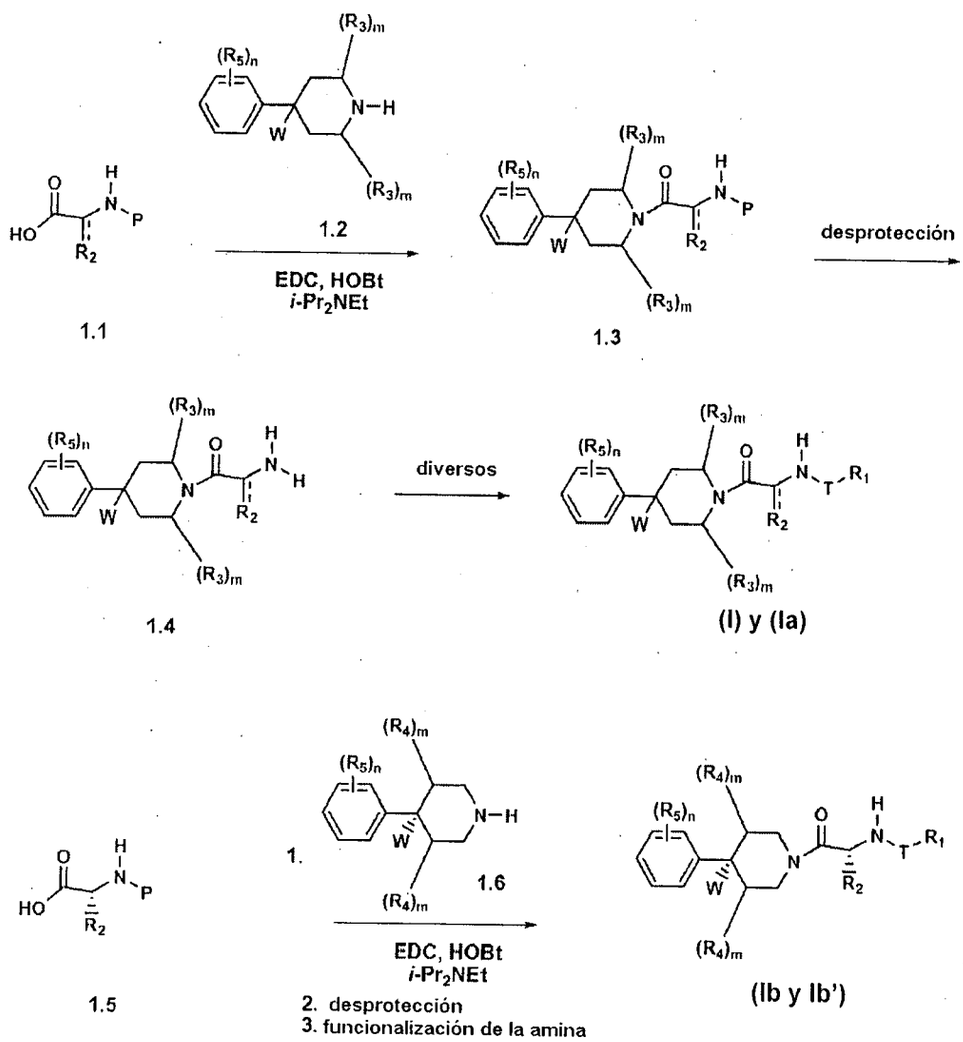
Los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones efectuadas. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo, se eligen para ser las condiciones estándar durante la reacción, lo cual podría fácilmente ser reconocido por alguien experto en

la técnica. Se entenderá por alguien experto en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula deberá ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los substituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para alguien de experiencia en la técnica y deberían usarse métodos alternativos. A veces se requiere un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de reacción del proceso particular sobre otro con objeto de obtener un compuesto deseado de la invención. También será reconocido que otra consideración mayor en el planeamiento de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe muchas alternativas a la formación profesional es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley and Sons, 1999).

Los antagonistas del receptor quimiocina de la presente invención pueden prepararse del derivado de aminoácido protegido **1.1** al acoplar con un piperidin **1.2** bajo enlace de amida estándar formando condiciones para proporcionar **1.3** como se muestra en el Esquema de reacción 1. La desprotección del nitrógeno puede proporcionar una amina **1.4** la cual puede reactivarse además con reactivos de derivados para proporcionar

(I y Ia). Adicionalmente, los derivados de aminoácido protegido, tal como **1.5**, puede reactivarse con una piperidina substituida **1.6**, y transformado además a compuestos de la invención **Ib** y **Ib'** usando una secuencia similar como en la preparación de **I**.

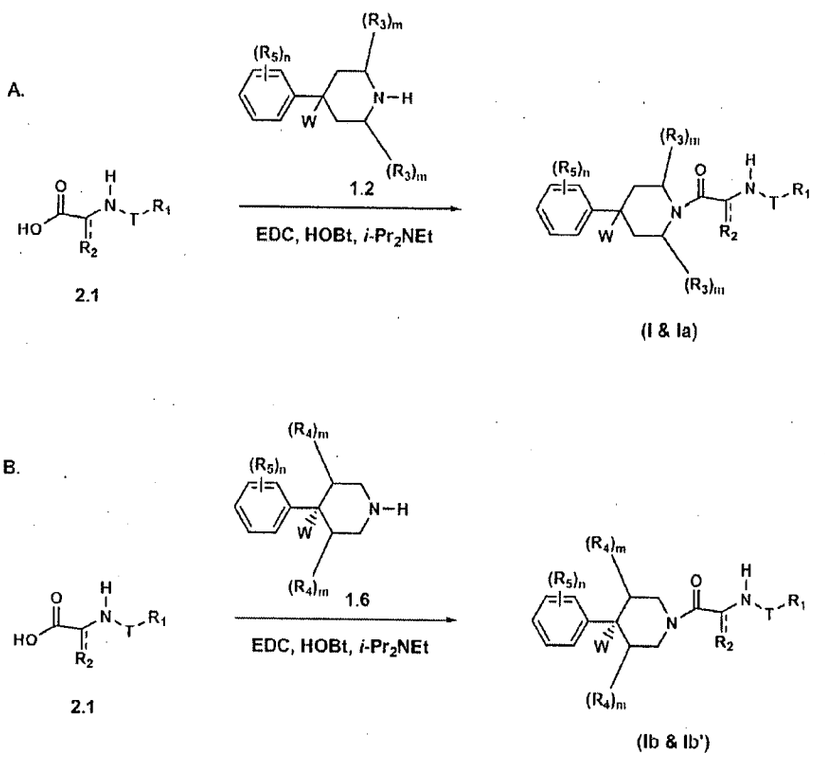
ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse como se muestra en el

Esquema de Reacción 2. El acoplamiento del derivado de aminoácido funcionalizado **2.1** con piperidina **1.2** ó **1.6** bajo condiciones que forman enlace amida estándar puede proporcionar un compuesto **I** y **Ia**, (A) o **Ib** y **Ib'** (B).

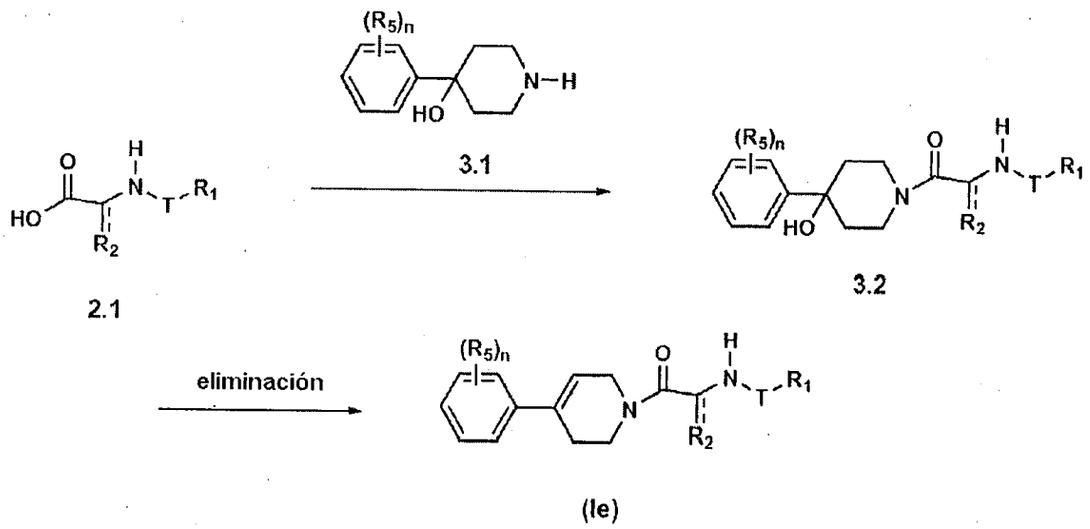
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los análogos hidroxipiperidina y dihidropiperidina pueden prepararse de acuerdo a los métodos delineados en el Esquema de Reacción 3. El ácido funcionalizado **2.1** puede acoplarse a la piperidina de hidroxi **3.1** para proporcionar **3.2**, que en sí mismo puede usarse como un inhibidor de

quimiocina. La eliminación del grupo hidroxilo bajo condiciones de ácido puede proporcionar dihidropiperidinas de la presente invención.

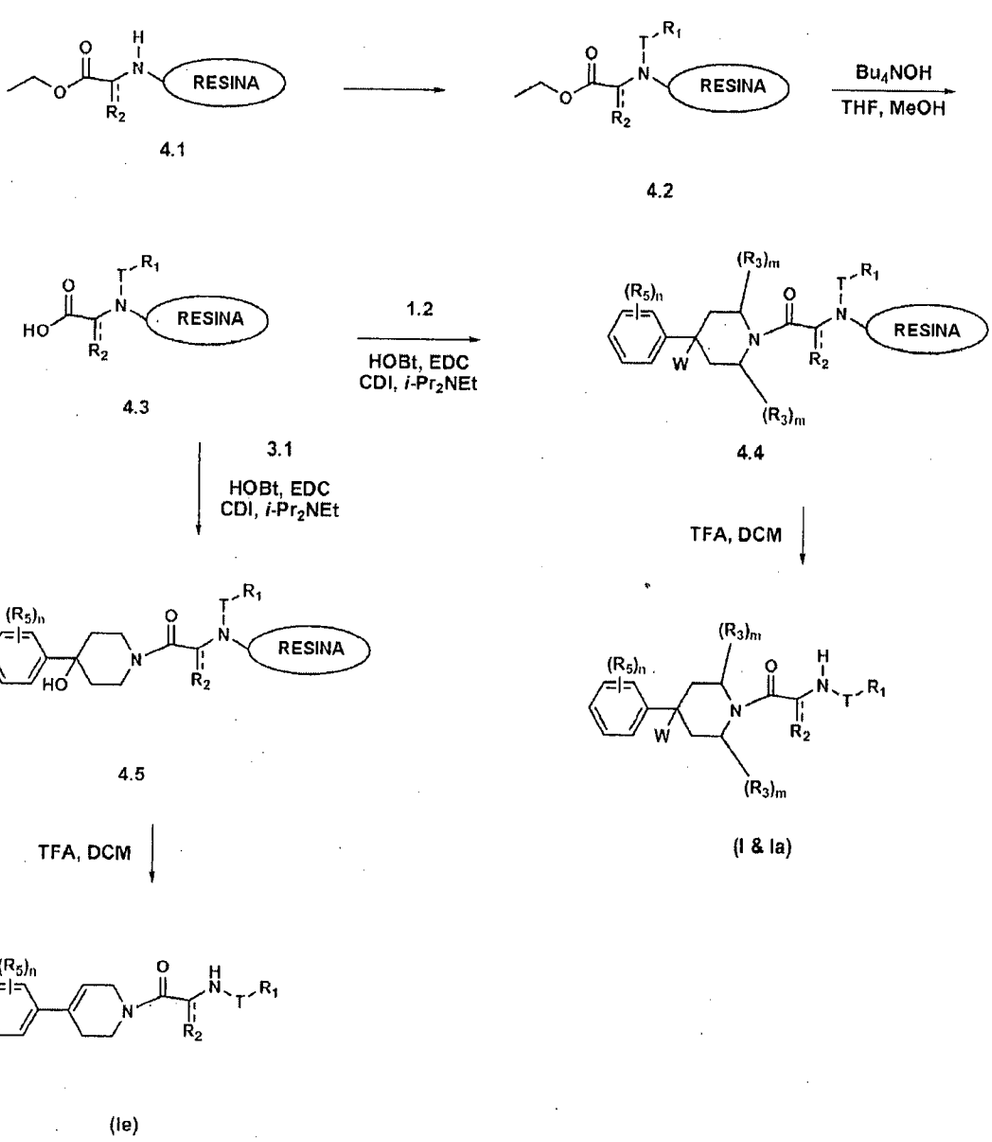
ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Una síntesis de soporte de resina también puede emplearse usando las reacciones delineadas en el Esquema de Reacción 4. El acoplamiento de un éster de amina a una resina correctamente funcionalizada puede dar **4.1** en la cual la funcionalización de la amina puede formar **4.2**. La saponificación estándar puede proporcionar la resina derivada del ácido pendiente **4.3**. La formación del enlace de la amida con amina **1.2** ó **3.1** puede proporcionar análogos **4.4** y **4.5**, respectivamente. La eliminación de la resina usando ácido puede proporcionar

la dihidropiperidina (**Ie**) del hidroxipiperidina **4.5** y la piperidina (**I** y **Ia**) de **4.4**.

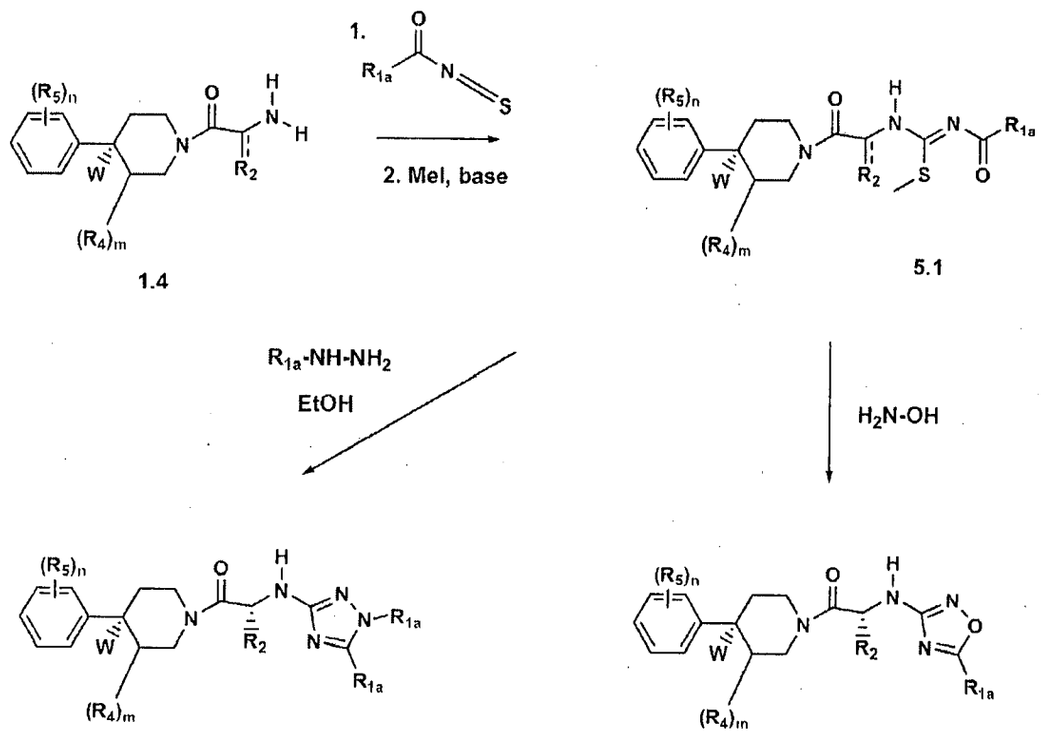
ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de la invención también pueden prepararse de acuerdo a los métodos delineados en el

Esquema de Reacción 5. Una amina apropiadamente funcionalizada **1.4** pueden hacerse reaccionar con un isotiocianato seguido por alquilación en la presencia de una base con yodometano para proporcionar **5.1**. El compuesto **5.1** además puede hacerse reaccionar con, por ejemplo una hidrazina o un derivado de hidroxilamina, para proporcionar el triazol substituido o el oxadiazol de la presente invención.

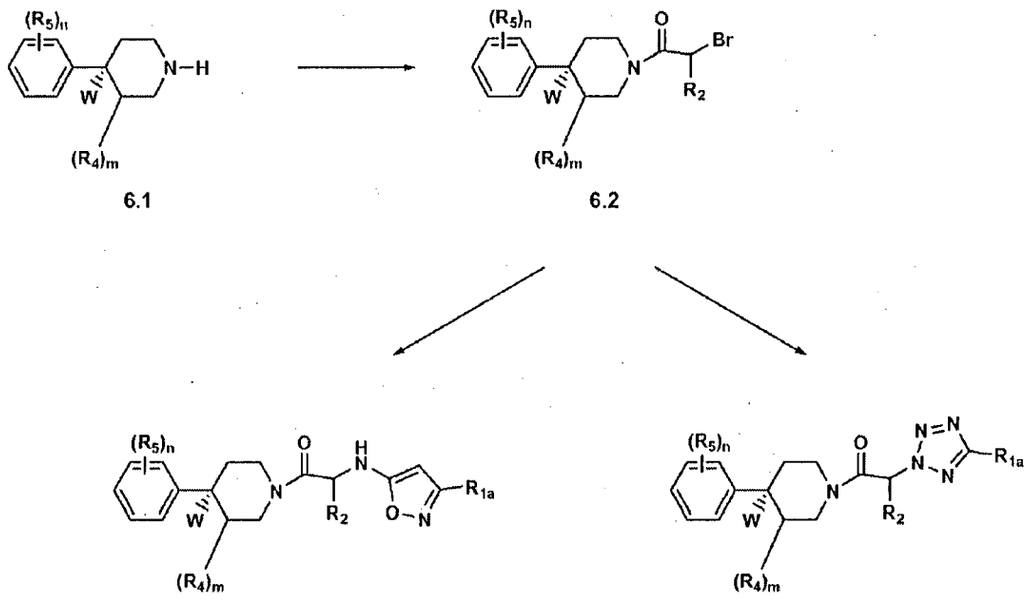
ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por el compuesto de

reacción **6.1** con un ácido apropiado que contiene un grupo de partida desplazable, tal como bromo para dar un compuesto **6.2**. El compuesto **6.2** puede hacerse reaccionar con una amina en un solvente apropiado para proporcionar compuestos de la presente invención.

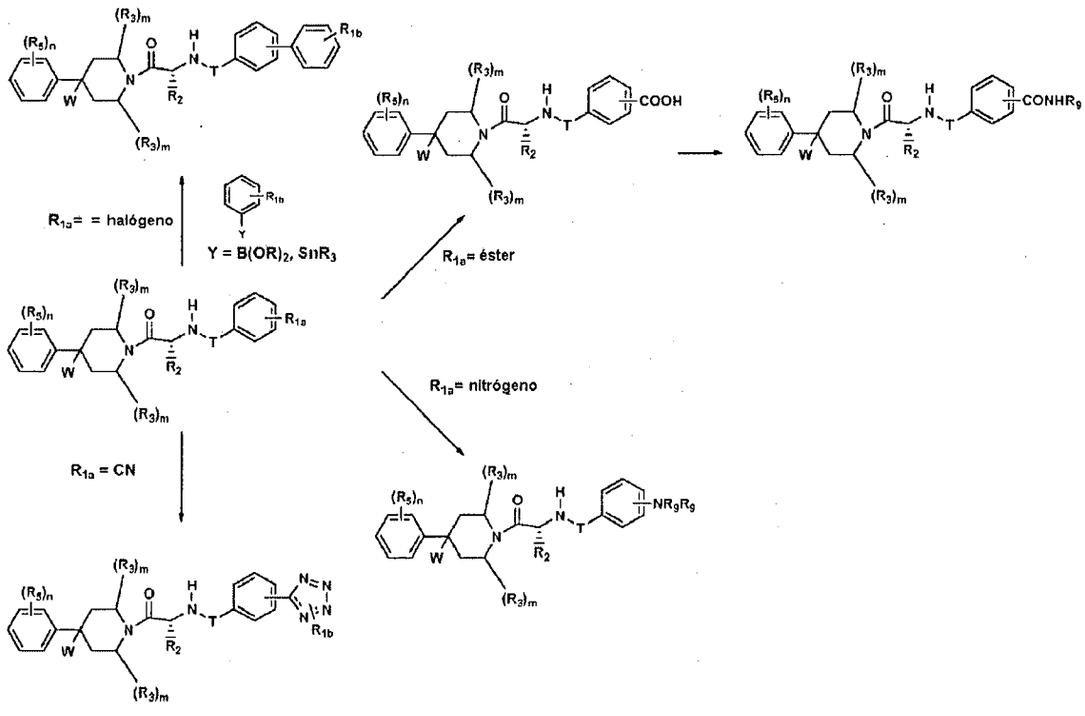
ESQUEMA DE REACCIÓN 6



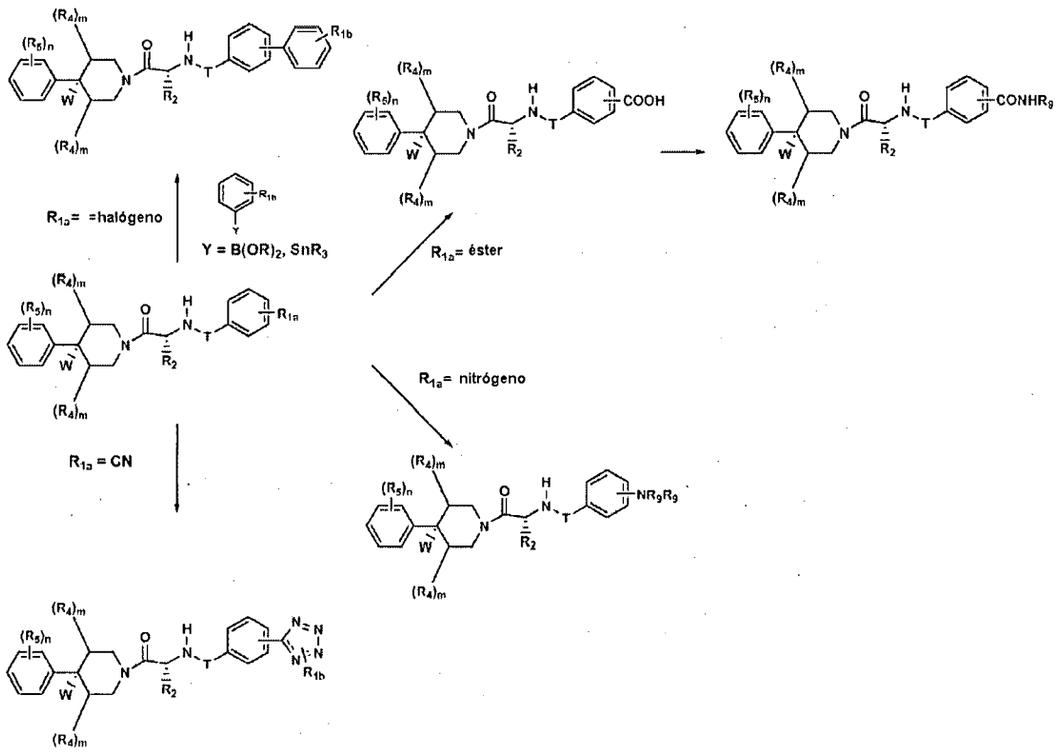
Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse como se muestra en los Esquemas de Reacción 7a y 7b. Hacer reacionar un análogo funcionalizado adecuado de los compuestos de la presente invención bajo una variedad de condiciones conocidas por aquellos expertos en la

técnica puede proporcionar compuestos adicionales de la presente invención. Se asume que los ejemplos mostrados en los Esquemas de Reacciones 7a y 7b son simplemente representativos de una variedad de transformaciones e interconversiones de la funcionalidad que es posible con el conocimiento de alguien experto en la técnica de síntesis orgánica.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7a

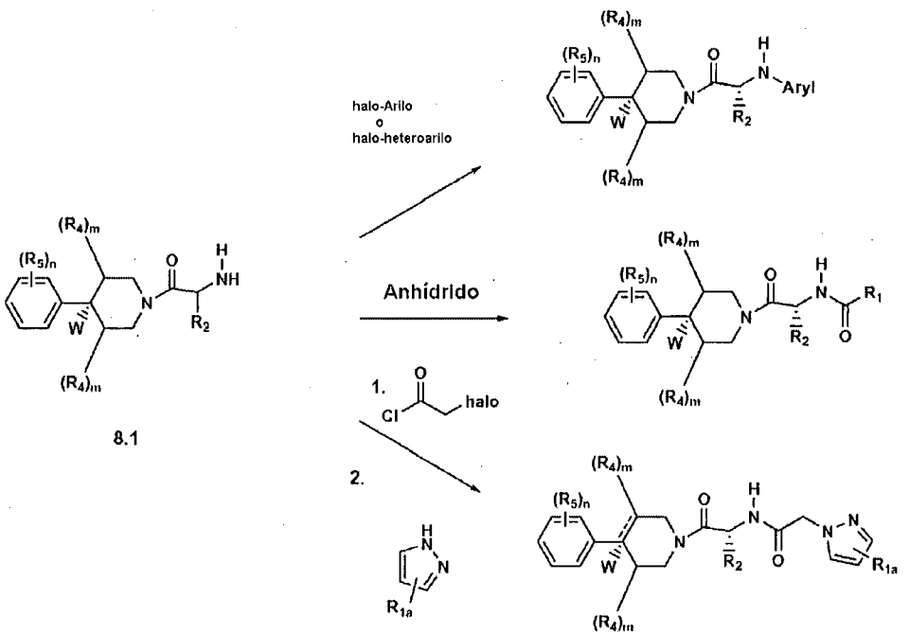


ESQUEMA DE REACCIÓN 7b



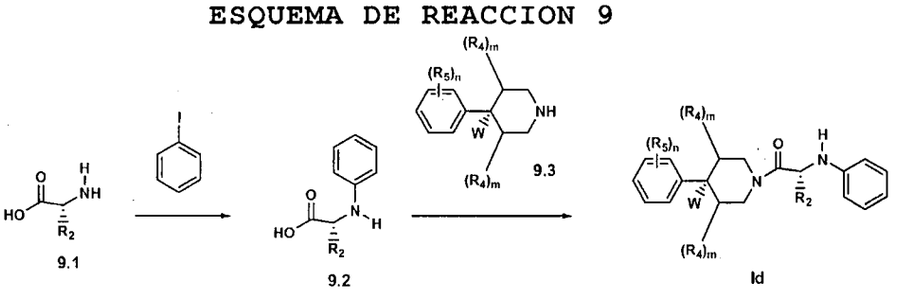
Los compuestos adicionales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo a los métodos en el Esquema de Reacción 8. El compuesto **8.1** puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo o haluro de hereroarilo para dar la amina apropiadamente substituida. Adicionalmente, el compuesto **8.1** podría hacerse reaccionar con un anhídrido para proporcionar la amida o hacer reacionar con un haluro haloacetilo, tal como cloruro de cloroacetilo, seguido por un nucleofilo, tal como pirazol para dar la amida substituida.

ESQUEMA DE REACCIÓN 8



Los compuestos adicionales de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo a los métodos delineados en el Esquema de Reacción 9. Un aminoácido, tal como D-valina (9.1), puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo, tal como yodobenzeno para dar el aminoácido N-arilo 9.2. Este amino ácido luego puede hacerse reaccionar con una piperidina substituida apropiada, tal como 9.3 para proporcionar los compuestos de la invención de la fórmula general (Id).

ESQUEMA DE REACCION 9



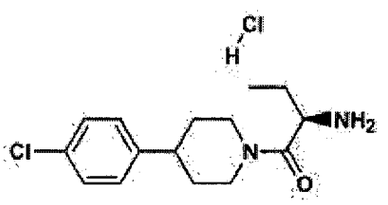
Otras caracacterísticas de a invención serán aparentes en el curso de las siguientes descripciones de modalidades ejemplares que se dan para ilustración de la invención y no se pretende que se limitan a la misma.

EJEMPLOS

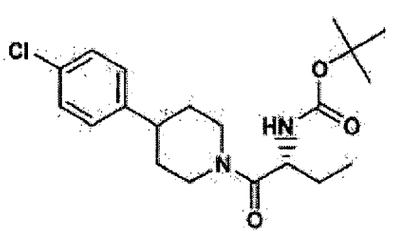
Las abreviaturas usadas en los Ejemplos se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "Boc" para tert-butiloxicarbonilo, "°C" para grados centígrados, "Cbz" para benciloxicarbonilo, "DCM" para diclorometano, "DMF" para N,N-dimetilformamida, "DIEA" para N,N-diisopropiletilamina, "EDC" para clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "HOBt" para 1-hidroxibenzotrazil, "CL" para cromatografía líquida, "mg" para miligramo o miligramos, "mL" para mililitro o mililitros, "µL" para microlitro o microlitros, "h" para hora u horas, "M" para molar, "MeOH" para metanol, "min" para minuto o minutos, "EM" para espectroscopia de masa, "ta." para temperatura ambiente, "TFA" para ácido trifluoroacético, "THF" para tetrahidrofurano, y "v/v" para volumen a relación de volumen. "D", "L", "R" y "S" sin designaciones estereoquímicas familiares para aquellos expertos en la técnica. Los nombres químicos se derivaron usando ChemDraw Ultra, versión 8.0.8. Cuando este programa falla para proporcionar el nombre para la estructura exacta en cuestión, se asignó un nombre apropiado usando la misma metodología utilizada por el programa.

INTERMEDIARIOS

Preparación A: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)butan-1-ona



Etapa 1: 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



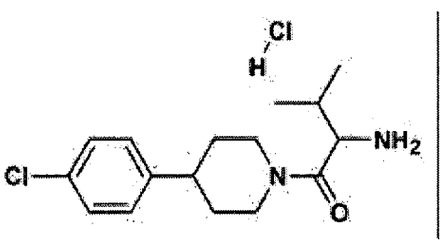
El ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico se disolvió en 2 mL de cloroformo. DIEA (0.65 mL), HOBt (0.19 g) y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina (0.32 g) se agregaron y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de este tiempo, EDC (0.26 g) se agregó y la solución resultante se permitió agitar durante la noche. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con cloroformo y se lavó con 5% v/v HCl/agua. La fracción orgánica se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio sólido, filtraron, y concentraron por evaporación rotatoria para dar el 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-

ilcarbamato de (R)-tert-butilo. EM encontrado: $(M + Na)^+ = 403$.

Etapa 2: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)butan-1-ona

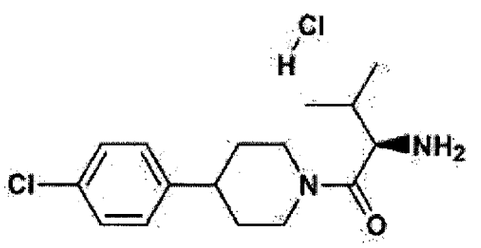
Una solución 4M de HCl en dioxano (8 mL) se agregó a 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (0.46 g) y la solución resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después de este tiempo, el solvente se removió por evaporación rotatoria para proporcionar un aceite. El aceite se secó durante la noche in vacuo para proporcionar clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)butan-1-ona. EM encontrado: $(M + H)^+ = 281$.

Preparación B: clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



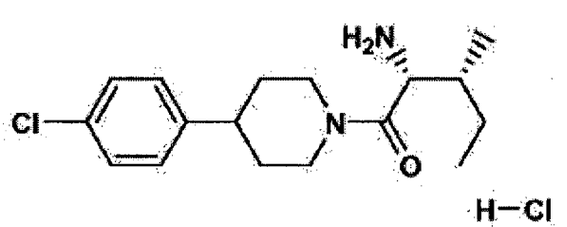
El clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que la N-Boc-DL-valina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 295$.

Preparación C: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



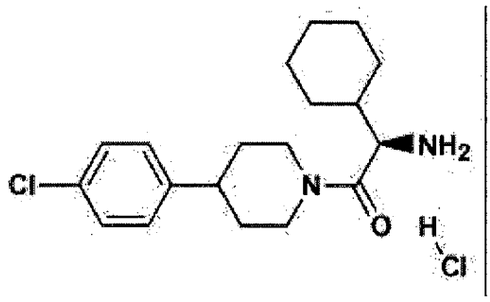
El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3 -metilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-D-valina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 295$.

Preparación D: clorohidrato de (2R,3R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona



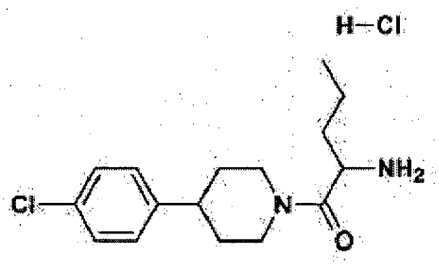
El clorohidrato de (2R,3R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-D-isoleucina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 309$.

Preparación E: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciclohexiletanona



El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciclohexiletanona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-D-ciclohexilglicina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 335$.

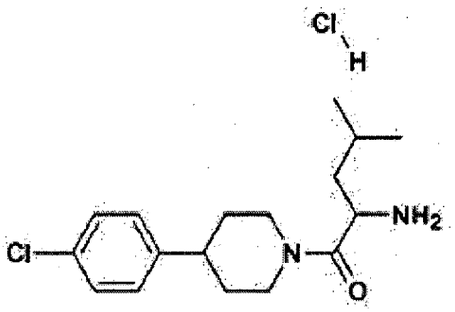
Preparación F: clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)pentan-1-ona



El clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)pentan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-DL-norvalina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en

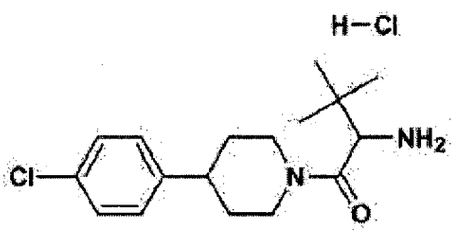
la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 295$.

Preparación G: clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona



El clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-DL-leucina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 309$.

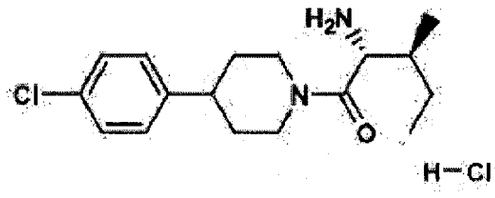
Preparación H: clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona



El clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-DL-α-tert-butilglicina se

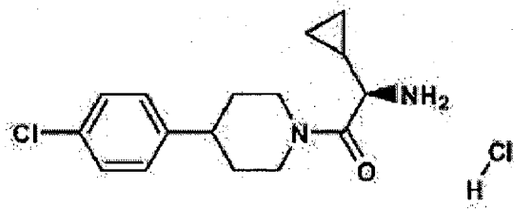
substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 309$.

Preparación I: clorohidrato de (2R,3S)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona



El clorohidrato de (2R,3S)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-D-alo-isoleucina se substituyó por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: (M + H) = 309.3.

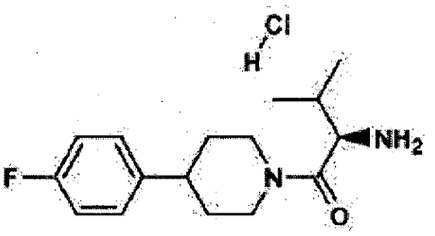
Preparación J: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciclopropiletanona



El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciclopropiletanona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que N-Boc-D-ciclopropil glicina se substituyó

por ácido N-Boc-D-2-aminobutanoico en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 293.2$.

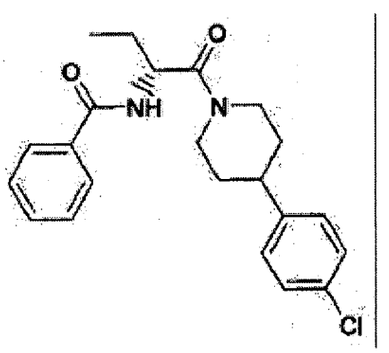
Preparación K: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación C partiendo de clorohidrato de 4-fluorofenil piperidina. EM encontrado: $(M + H)^+ = 279.3$.

EJEMPLO 1

(R)-?-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida

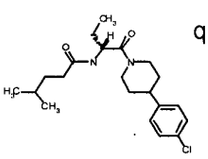
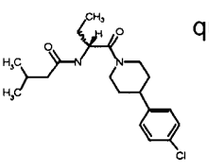
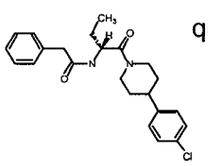
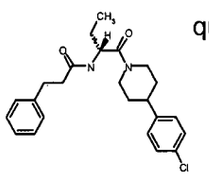
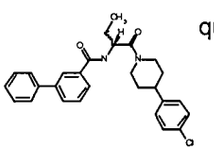


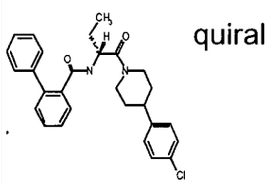
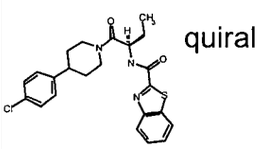
Un recipiente de reacción se cargó con HOBt (8 mg), ácido benzoico (7 mg) y EDC (11 mg) en DMF (0.6 mL), y la solución resultante se permitió agitarse a temperatura ambiente durante 15 min. Después de este tiempo, una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)butan-1-ona (14 mg) en DIEA (38 µL) y DMF (187 µL) se agregó. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el Ejemplo 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 386$.

EJEMPLOS 2 HASTA 8

Los ejemplos 2 hasta 8, como se describe en la Tabla 1, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 1. En la síntesis de los Ejemplos 2 hasta 8, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 1. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

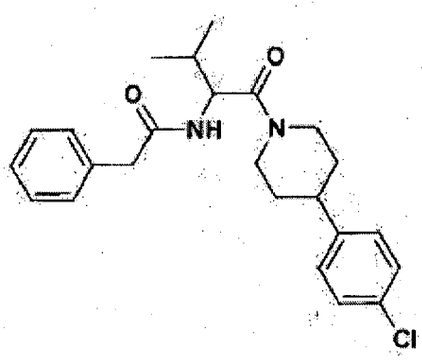
TABLA 1

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
2	 quiral	380	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-4-metilpentanamida
3	 quiral	366	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-3-metilbutanamida
4	 quiral	400	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida
5	 quiral	414	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-3-fenilpropanamida
6	 quiral	462	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-3-fenilbenzamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
7	 quiral	462	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)-2-fenilbenzamida
8	 quiral	443	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida

EJEMPLO 9

N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida



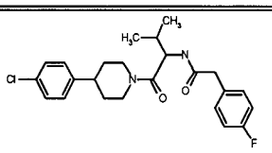
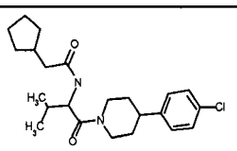
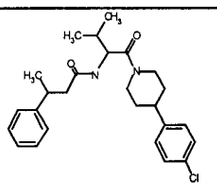
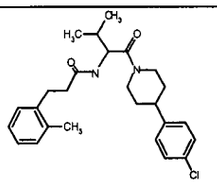
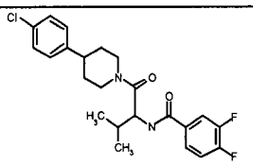
Un tubo de reacción se cargó con HOBt (10 mg), ácido fenilacético (12 mg) y EDC (14 mg) en DMF (0.7 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego una solución de clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (20 mg) en DIEA

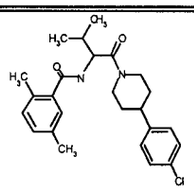
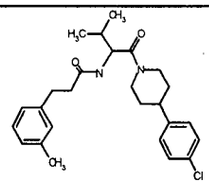
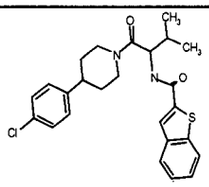
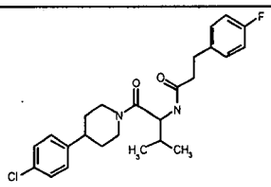
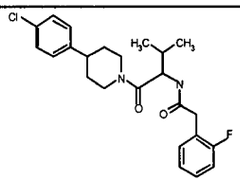
(50 µL) y DMF (250 µL) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 9. EM encontrado: $(M + H)^+ = 414$.

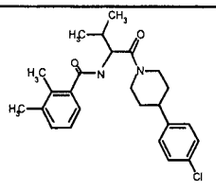
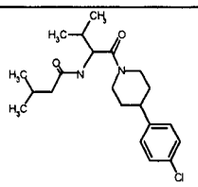
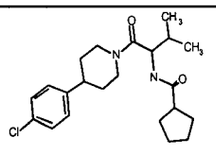
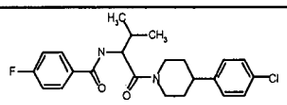
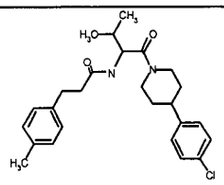
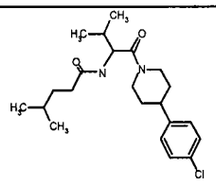
EJEMPLOS 10 HASTA 74

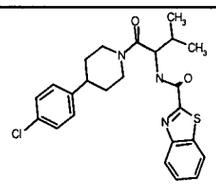
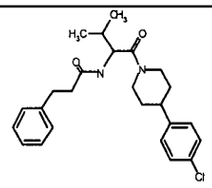
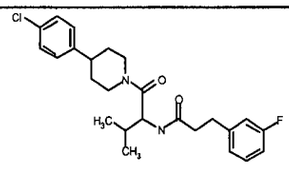
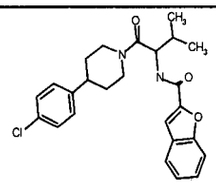
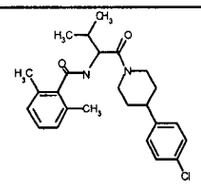
Los Ejemplos 10 hasta 74, como se describe en la Tabla 2, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 9. En la síntesis de los Ejemplos 10 hasta 74, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido fenilacético usado en el Ejemplo 9. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

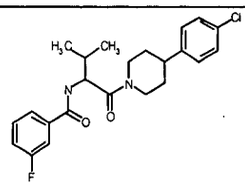
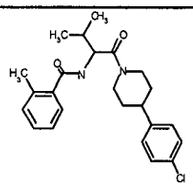
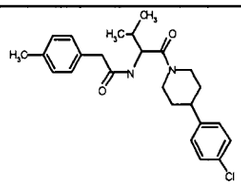
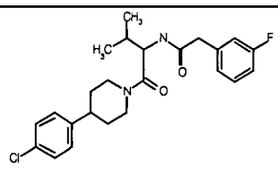
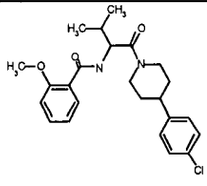
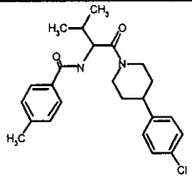
TABLA 2

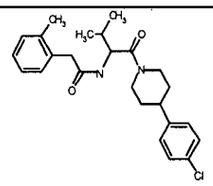
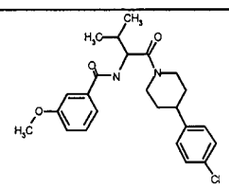
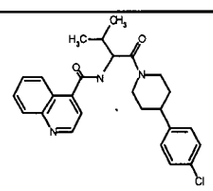
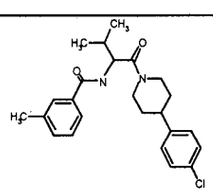
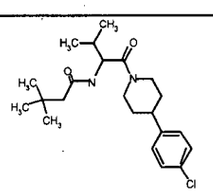
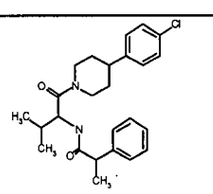
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
10		432	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida
11		406	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-ciclopentilacetamida
12		442	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilbutanamida
13		442	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-o-tolilpropanamida
14		436	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,4-difluorobenzamida

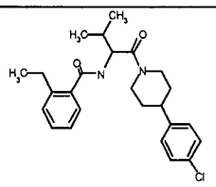
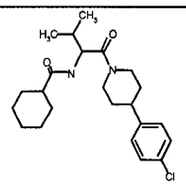
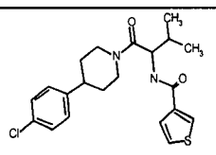
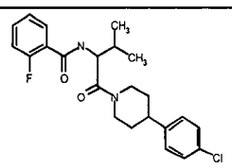
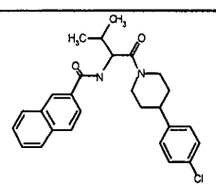
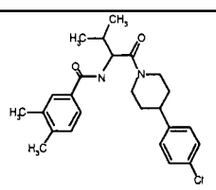
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
15		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,5-dimetilbenzamida
16		442	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-m-tolilpropanamida
17		456	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[b]tiofen-2-carboxamida
18		446	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(4-fluorofenil)propanamida
19		432	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida

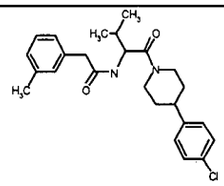
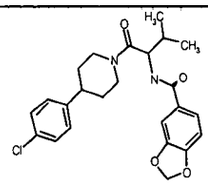
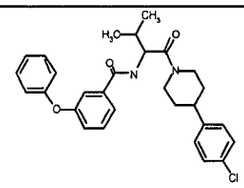
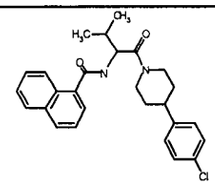
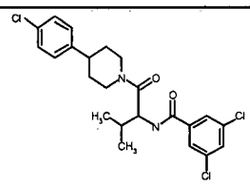
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
20		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,3-dimetilbenzamida
21		380	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbutanamida
22		392	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentancarboxamida
23		418	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-fluorobenzamida
24		442	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-p-tolilpropanamida
25		394	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-metilpentanamida

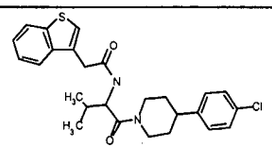
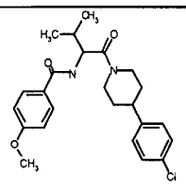
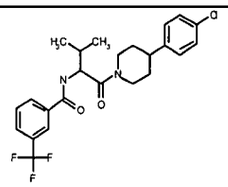
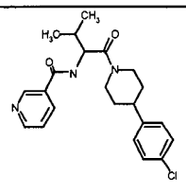
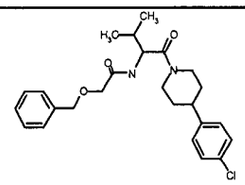
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
26		457	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida
27		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilpropanamida
28		446	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(3-fluorofenil)propanamida
29		440	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzofuran-2-carboxamida
30		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,6-dimetilbenzamida

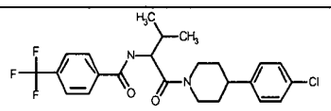
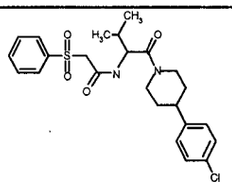
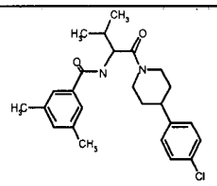
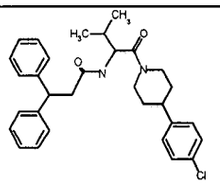
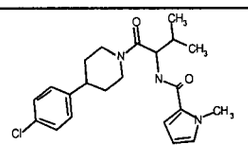
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
31		418	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fluorobenzamida
32		414	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-metilbenzamida
33		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-p-tolilacetamida
34		432	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida
35		430	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-metoxibenzamida
36		414	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-metilbenzamida

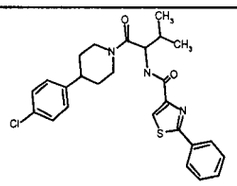
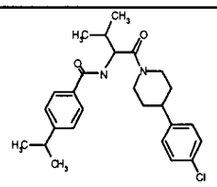
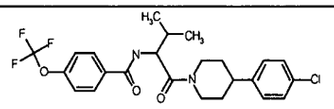
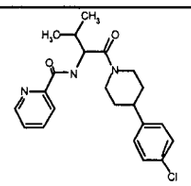
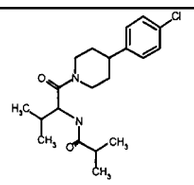
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
37		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-o-tolilacetamida
38		430	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metoxibenzamida
39		451	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)quinolin-4-carboxamida
40		414	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida
41		394	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,3-dimetilbutanamida
42		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilpropanamida

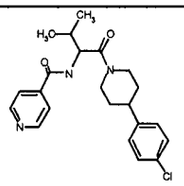
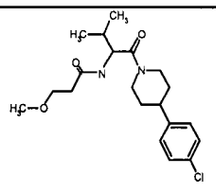
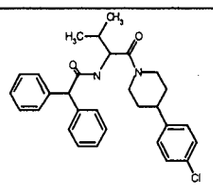
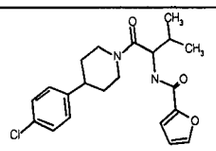
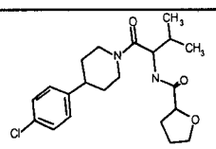
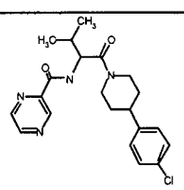
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
43		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-etilbenzamida
44		406	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclohexancarboxamida
45		406	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiofen-3-carboxamida
46		418	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluorobenzamida
47		450	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-naftamida
48		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,4-dimetilbenzamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
49		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-m-tolilacetamida
50		444	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida
51		492	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenoxibenzamida
52		450	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-naftamida
53		469	3,5-dicloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
54		470	2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida
55		430	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-metoxibenzamida
56		468	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)benzamida
57		401	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida
58		444	2-(benciloxi)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

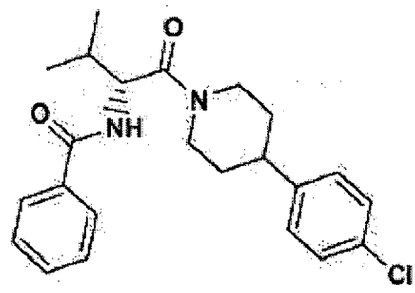
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
59		468	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida
60		478	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(fenilsulfonil)propanamida
61		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilbenzamida
62		504	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,3-difenilpropanamida
63		403	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
64		483	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-feniltiazol-4-carboxamida
65		442	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-isopropilbenzamida
66		484	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida
67		401	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida
68		366	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isobutiramida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
69		401	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isonicotinamida
70		382	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metoxipropanamida
71		490	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,2-difenilacetamida
72		390	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)furan-2-carboxamida
73		394	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-tetrahidrofuran-2-carboxamida
74		402	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirazin-2-carboxamida

EJEMPLO 75

(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



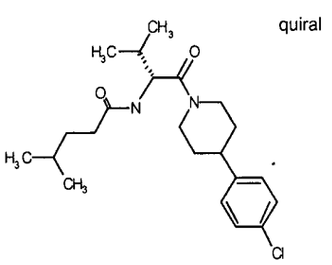
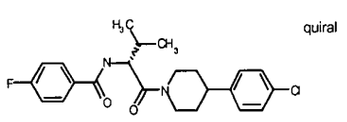
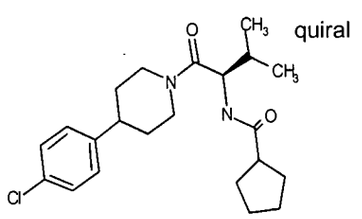
El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (41 mg) se agregó a DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó hasta que se hizo homogénea y luego HOBt (19 mg), DIEA (65 µL), ácido benzoico (17 mg) y EDC (26 mg) se agregaron. La solución resultante se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 75. EM encontrado: $(M + Na)^+ = 421$.

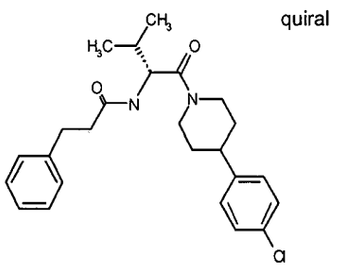
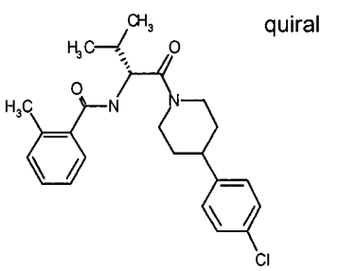
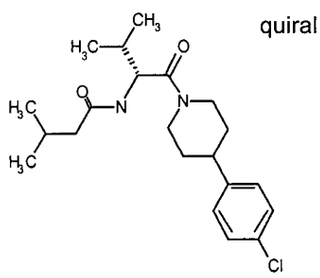
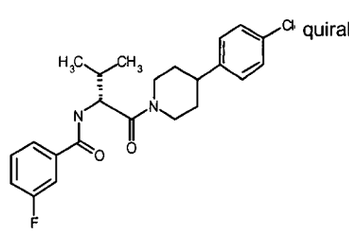
EJEMPLOS 76 HASTA 148

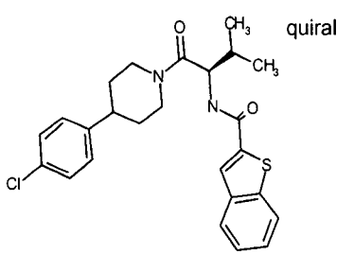
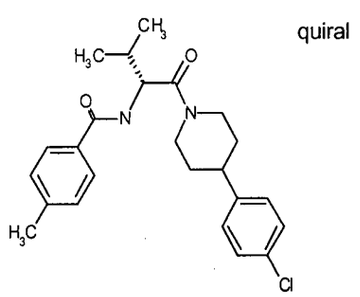
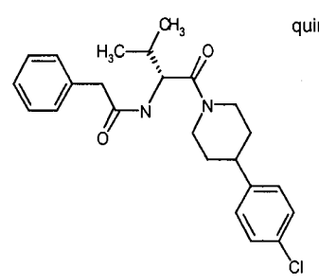
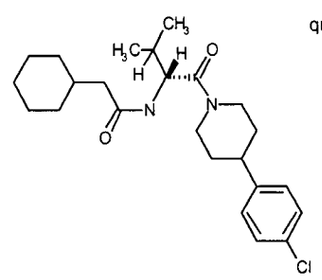
Los Ejemplos 76 hasta 148, como se describe en la Tabla 3, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75. En la síntesis de los Ejemplos 76 hasta 148, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 75. En los Ejemplos # 139, 140, 143, 144 y 149,

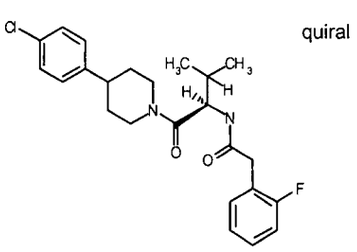
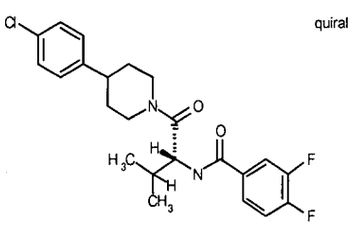
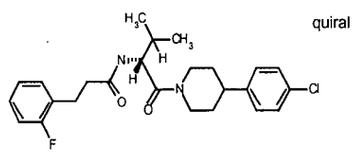
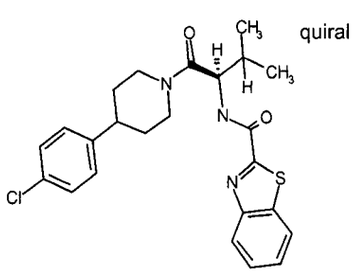
los ácidos se obtuvieron de sus ésteres comercialmente disponibles correspondientes después de saponificación estándar (NaOH, THF). Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

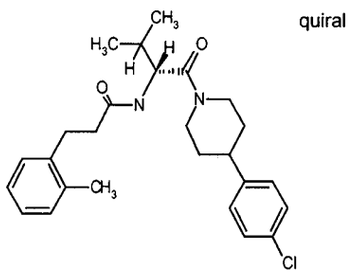
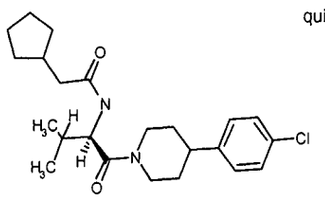
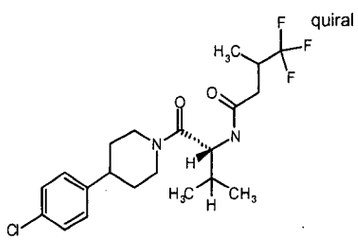
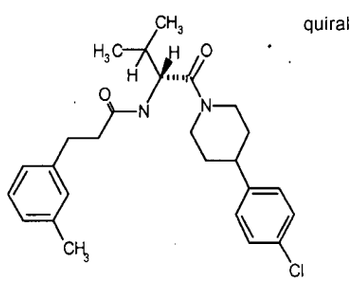
TABLA 3

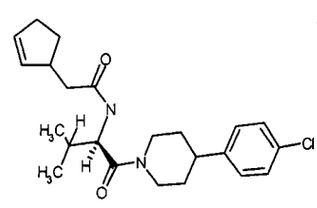
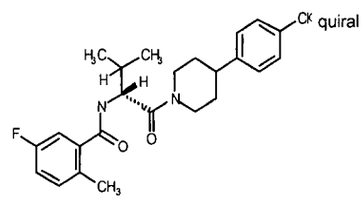
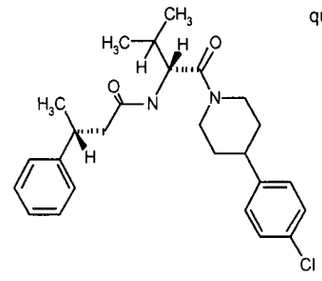
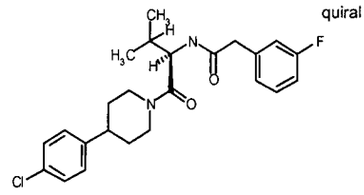
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
76		394	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-metilpentanamida
77		418	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-fluorobenzamida
78		392	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentan carboxamida

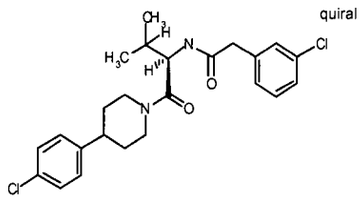
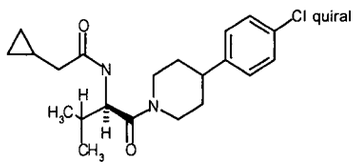
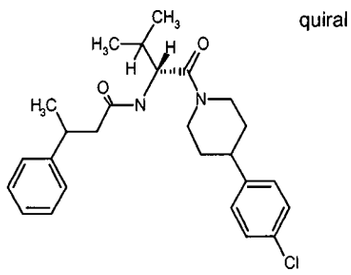
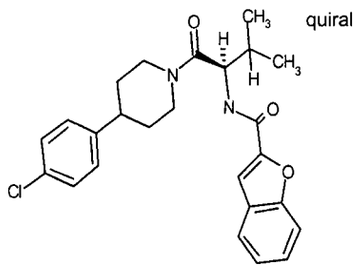
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
79		428	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil) piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilpropanamida
80		414	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-metilbenzamida
81		380	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbutanamida
82		418	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fluorobenzamida

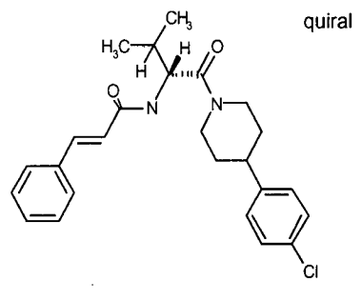
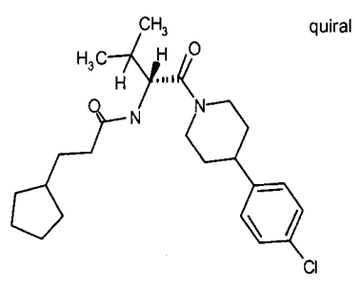
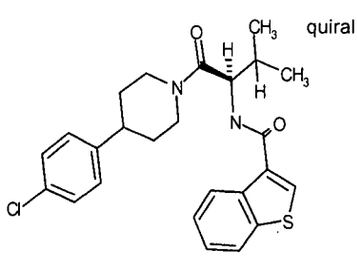
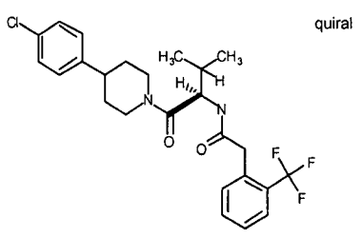
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
83		456	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[b]tiofen-2-carboxamida
84		414	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-metilbenzamida
85		414	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida
86		420	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-ciclohexilacetamida

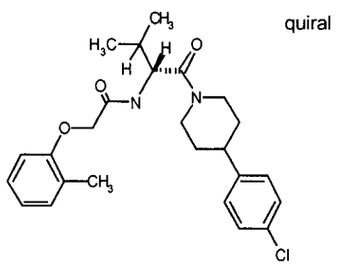
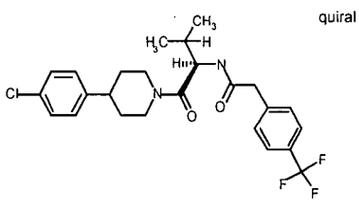
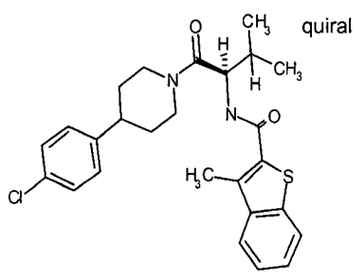
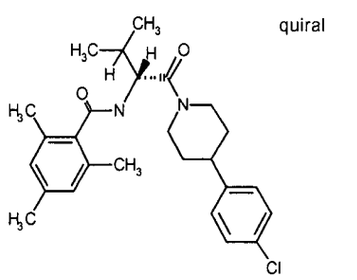
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
87		432	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida
88		436	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3,4-difluorobenzamida
89		446	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(2-fluorofenil) propanamida
90		457	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida

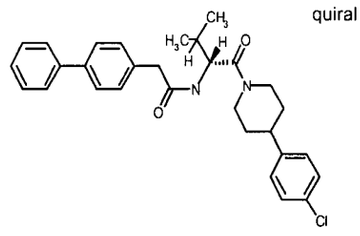
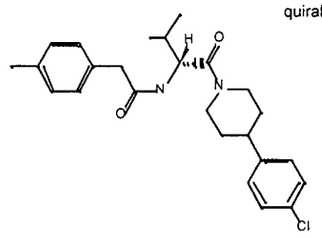
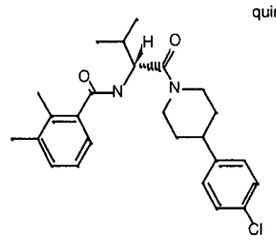
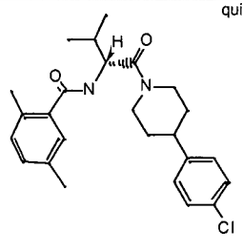
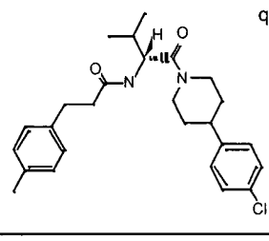
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
91	 quiral	442	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil) piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-o-tolilpropanamida
92	 quiral	406	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-ciclopentilacetamida
93	 quiral	434	N-((R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanamida
94	 quiral	442	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-m-tolilpropanamida

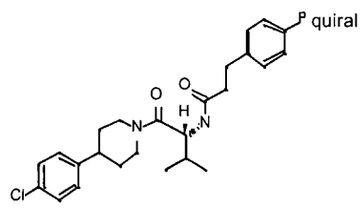
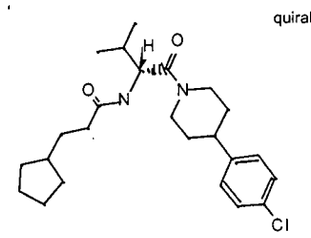
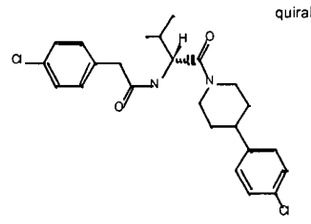
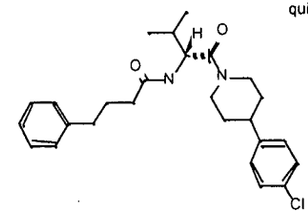
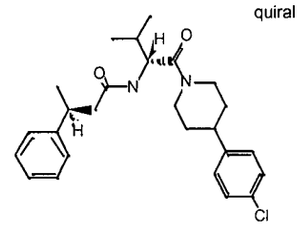
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
95	 quiral	404	N-((R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(ciclopent-2-enil)acetamida
96	 quiral	432	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-fluoro-2-metilbenzamida
97	 quiral	442	(R)-N-((R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilbutanamida
98	 quiral	432	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida

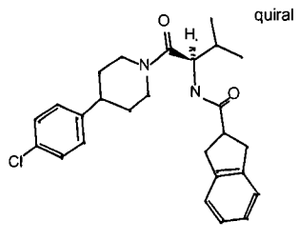
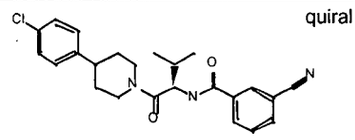
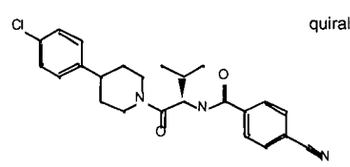
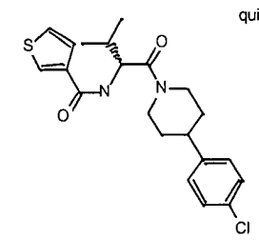
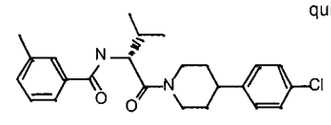
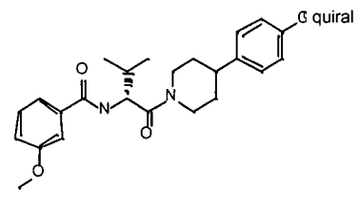
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
99		448	(R)-2-(3-clorofenil)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida
100		378	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-ciclopropilacetamida
101		442	N-((R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilbutanamida
102		440	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzofuran-2-carboxamida

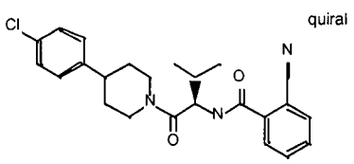
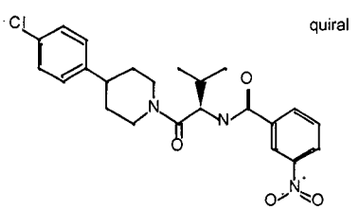
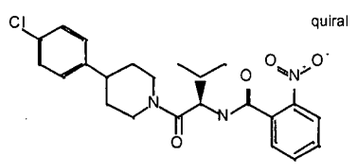
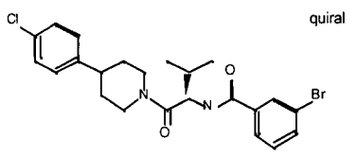
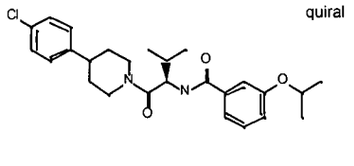
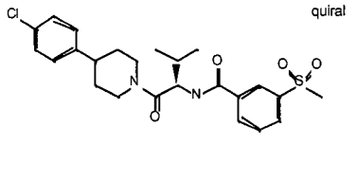
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
103	 quiral	426	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)cinnamamida
104	 quiral	420	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-ciclopentilpropanamida
105	 quiral	456	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzo[b]tiofen-3-carboxamida
106	 quiral	482	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(2-trifluorometil)fenil)acetamida

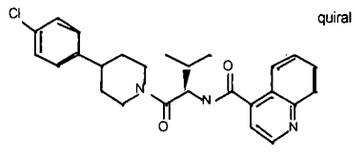
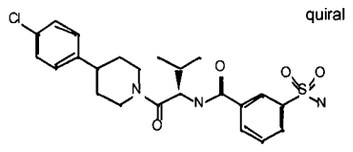
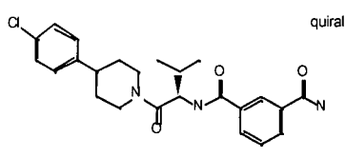
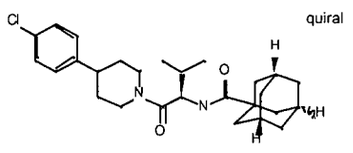
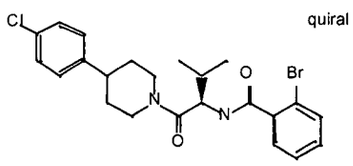
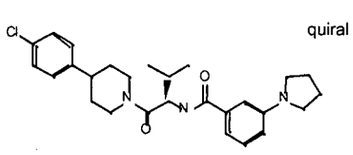
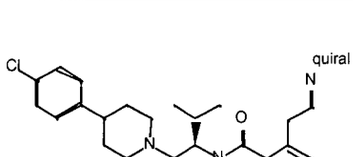
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
107		444	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(o-toliloxi)acetamida
108		482	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida
109		470	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxamida
110		442	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,4,6-trimetilbenzamida

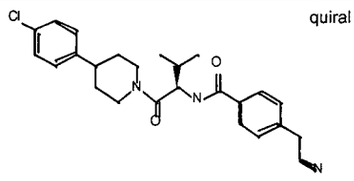
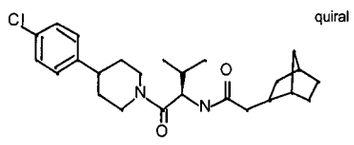
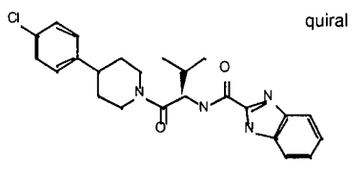
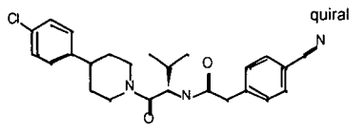
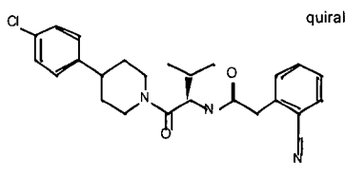
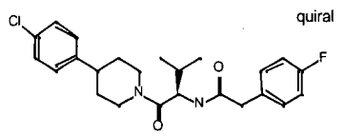
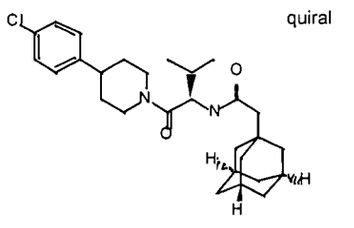
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
111	 quiral	490	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(4-(fenil)fenil) acetamida
112	 quiral	427.1	
113	 quiral	427.1	
114	 quiral	427.1	
115	 quiral	441.1	

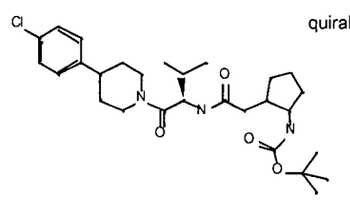
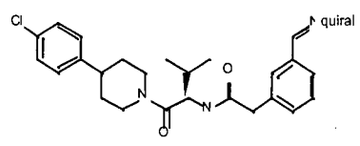
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
116		445.1	
117		419.1	
118		447.1	
119		441.1	
120		441.1	

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
121	 quiral	439.1	
122	 quiral	424.3	
123	 quiral	424.3	
124	 quiral	405.3	
125	 quiral	413.3	
126	 quiral	429.3	

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
127		424.4	
128		444.3	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-nitrobenzamida
129		444.3	(R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-nitrobenzamida
130		479.25 (M+H)	
131		457.4	
132		477.3	

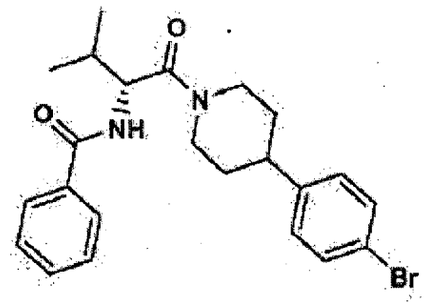
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
133	 quiral	450.4	
134	 quiral	478.3	
135	 quiral	442.3	
136	 quiral	457.3	
137	 quiral	501.2 (M+Na)	
138	 quiral	468.4	
139	 quiral	438.4	

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
140	 quiral	438.4	
141	 quiral	431.4	
142	 quiral	439.4	
143	 quiral	438.3	
144	 quiral	439.3	
145	 quiral	431.3	
146	 quiral	471.3	

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
147		420.4 (M-boc)	
148		438.3	

EJEMPLO 149

(R)-N-(1-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



Etapa 1: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona

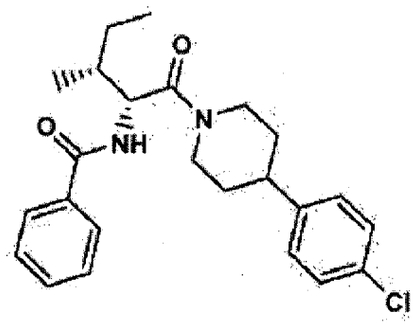
El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación A con excepción de que 4-bromofenil piperidina se substituyó por clorohidrato de 4-clorofenil piperidina en la Etapa 1.

Etapa 2: Ejemplo 149

El Ejemplo 149 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75. EM encontrado: $(M + Na)^+ = 443.2$.

EJEMPLO 150

N-((2R,3R)-1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida

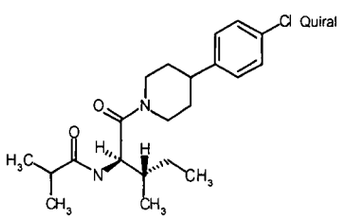
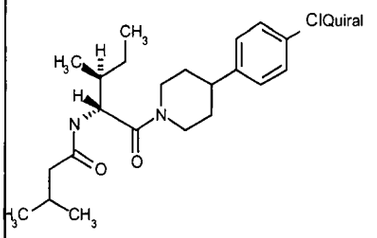
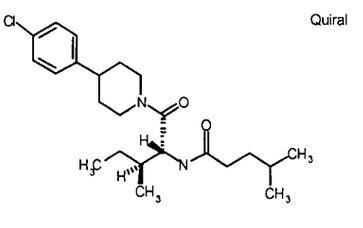


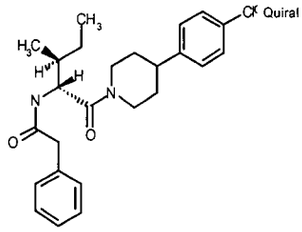
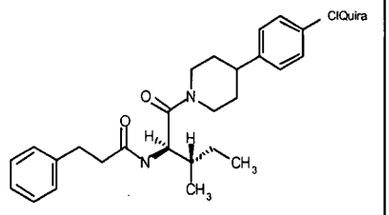
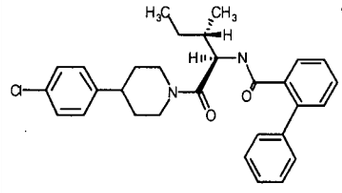
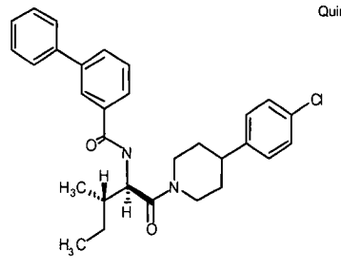
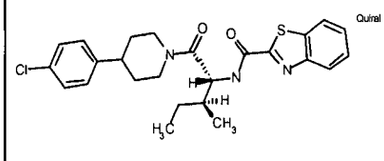
Un tubo de reacción se cargó con HOBt (8 mg), ácido benzoico (7 mg) y EDC (11 mg) en DMF (0.6 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de este tiempo, una solución de clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona (16 mg) en DIEA (38 µL) y DMF (187 µL) se agregó. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el Ejemplo 150. EM encontrado: $(M + H)^+ = 414$.

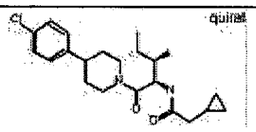
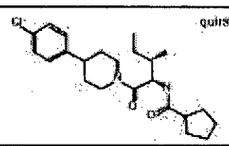
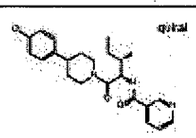
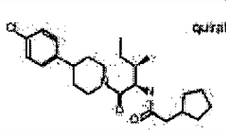
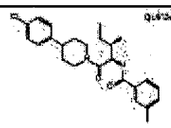
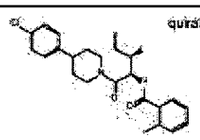
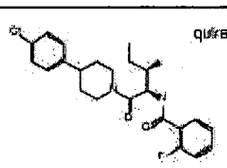
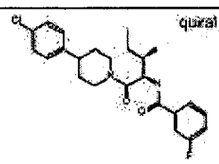
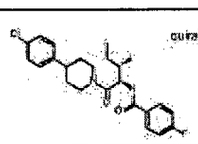
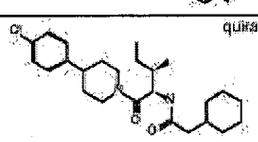
EJEMPLOS 151 HASTA 177

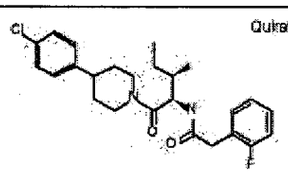
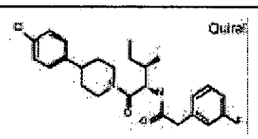
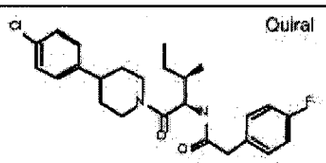
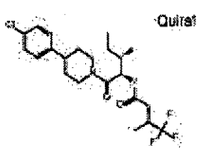
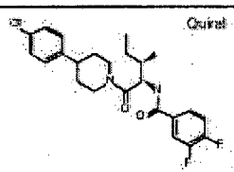
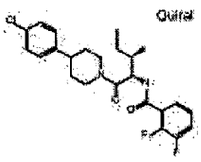
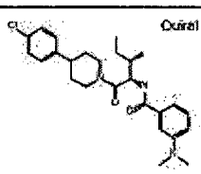
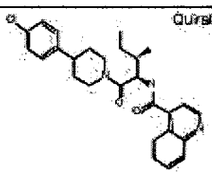
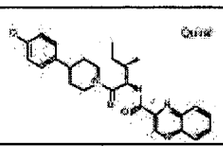
Los Ejemplos 151 hasta 177, como se describe en la Tabla 4, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 150. En la síntesis de los Ejemplos 151 hasta 177, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 150. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

TABLA 4

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
151		380	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)isobutiramida
152		394	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-3-metilbutanamida
153		408	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-4-metilpentanamida

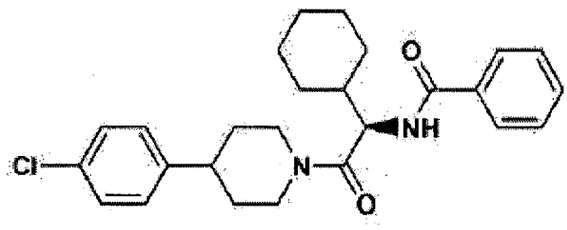
Ejemplo	Estructura	EM	Nombre químico
154		428	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-2-fenilacetamida
155		442	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-3-fenilpropanamida
156		490	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-2-fenilbenzamida
157		490	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-3-fenilbenzamida
158		471	N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida

Ejemplo	Estructura	EM	
159		391.6	
160		405.6	
161		414.5	
162		419.6	
163		427.5	
164		427.5	
165		431.5	
166		431.5	
167		431.5	
168		433.6	

Ejemplo	Estructura	EM	
169		445.5	
170		445.5	
171		445.5	
172		447.5	
173		449.5	
174		449.5	
175		456.5	
176		464.5	
177		465.5	

EJEMPLO 178

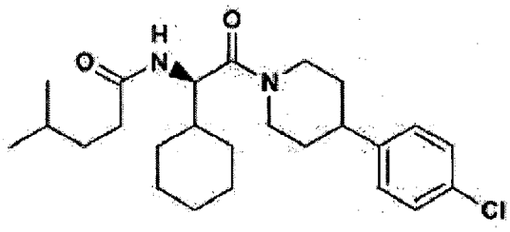
(R)-N-(2-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzamida



Un tubo de reacción se cargó con HOBt (8 mg), ácido benzoico (7 mg) y EDC (11 mg) en DMF (0.6 mL) y luego se permitió agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Después de este tiempo, una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciclohexiletanona (16 mg) en DIEA (38 µL) y DMF (187 µL) se agregó. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 178. EM encontrado: $(M + H)^+ = 440$.

EJEMPLO 179

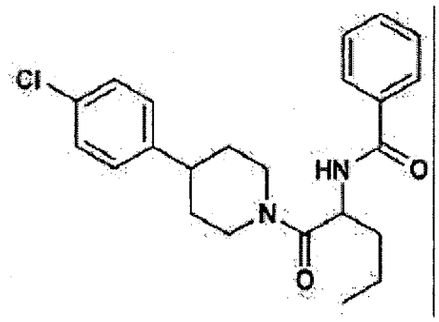
(R)-N-(2-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-metilpentanamida



El Ejemplo 179 se preparó, substituyendo ácido 4-metilpentanoico por ácido benzoico, en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 178. EM encontrado: $(M + H)^+ = 434$.

EJEMPLO 180

N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida

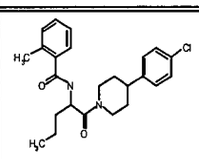
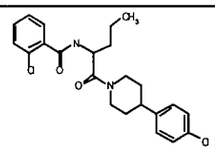
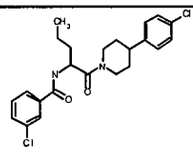


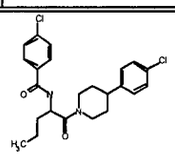
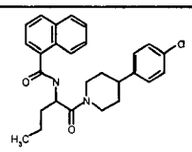
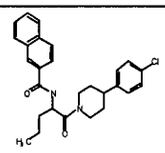
Un tubo de reacción se cargó con HOBt (13 mg), ácido benzoico (9 mg) y EDC (18 mg) en DMF (0.75 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una solución de clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)pentan-1-ona (20 mg) en DIEA (65 µL) y DMF (185 µL) se agregó al tubo de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 180. EM encontrado: $(M + H)^+ = 400$.

EJEMPLOS 181 HASTA 186

Los Ejemplos 181 hasta 186, como se describen en la Tabla 5, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 180. En la síntesis de los Ejemplos 181 hasta 186, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 180. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

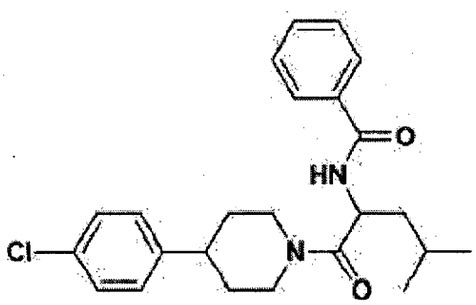
TABLA 5

Ejemplo	Estructura	MS	Nombre Químico
181		414	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)-2-metilbenzamida
182		434	2-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida
183		434	3-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida

Ejemplo	Estructura	MS	Nombre Químico
184		434	4-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida
185		450	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)-1-naftamida
186		450	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)-2-naftamida

EJEMPLO 187

N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida



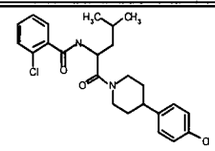
Un tubo de reacción se cargó con HOBt (13 mg), ácido benzoico (9 mg) y EDC (18 mg) en DMF (0.75 mL) y luego se agitó durante 15 min. Después de este tiempo, una solución de

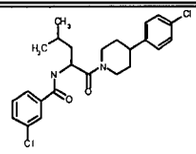
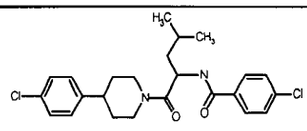
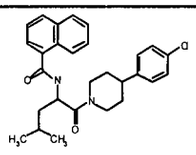
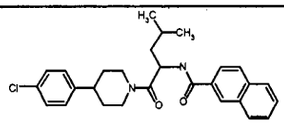
clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona (21 mg) en DIEA (65 µL) y DMF (185 µL) se agregó al tubo de reacción. Después la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 187. EM encontrado: $(M + H)^+ = 414$.

EJEMPLOS 188 HASTA 192

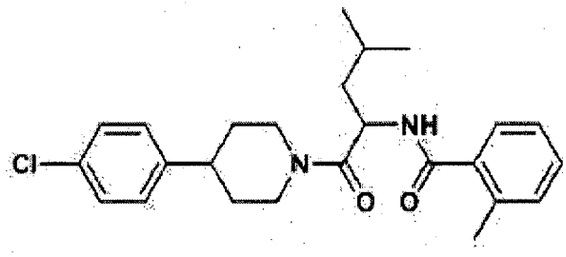
Los Ejemplos 188 hasta 192, como se describen en la Tabla 6, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 187. En la síntesis de los Ejemplos 188 hasta 192, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 187. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

TABLA 6

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
188		448	2-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
189		448	3-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida
190		448	4-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida
191		464	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-1-naftamida
192		464	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-2-naftamida

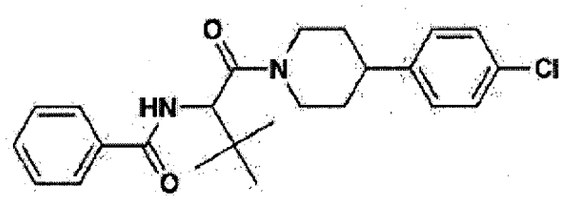
EJEMPLO 193



El Ejemplo 193 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 187. En la síntesis de los Ejemplo 193, el ácido apropiado necesario para producir el producto se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 187. EM encontrado: $(M + H)^+ = 428$.

EJEMPLO 194

N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)benzamida



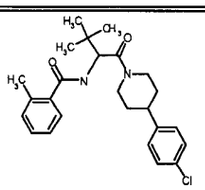
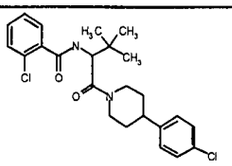
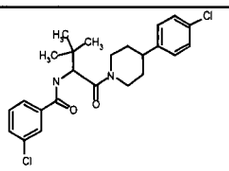
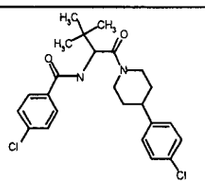
Un tubo de reacción se cargó con HOBt (13 mg), ácido benzoico (9 mg) y EDC (18 mg) en DMF (0.75 mL) y luego se agitó durante 15 min. Después de este tiempo, una solución de clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (21 mg) en DIEA (65 µL) y DMF (185 µL) se agregó al tubo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 194. EM encontrado: $(M + H)^+ = 414$.

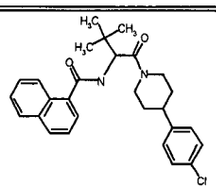
EJEMPLOS 195 HASTA 199

Los Ejemplos 195 hasta 199, como se describen en la

Tabla 7, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 194. En la síntesis de los Ejemplos 195 hasta 199, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 194. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

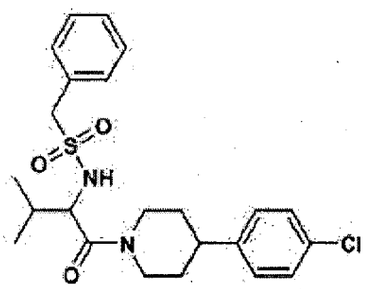
TABLA 7

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
195		428	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-2-metilbenzamida
196		448	2-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)benzamida
197		448	3-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)benzamida
198		448	4-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)benzamida

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
199		464	N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-1-naftamida

EJEMPLO 200

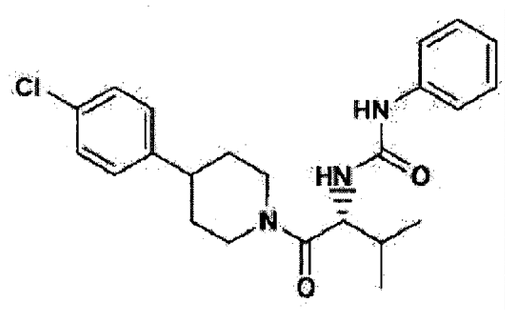
N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(fenil)metansulfonamida



Un tubo de reacción se cargó con cloruro de bencilsulfonilo (14 mg), DIEA (50 µL) y clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (20 mg) en DCM (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 200. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450$.

EJEMPLO 201

(R)-1-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenilurea

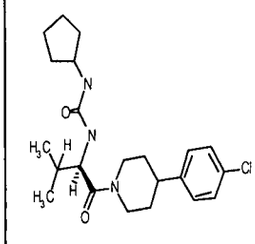
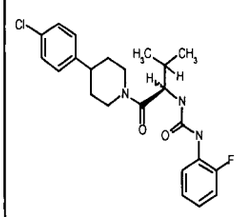
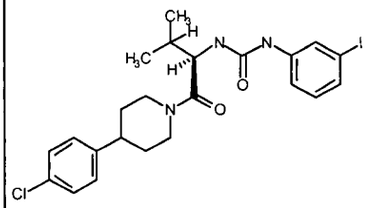
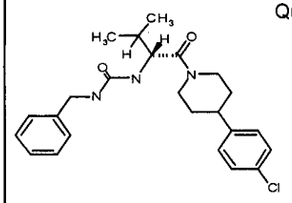
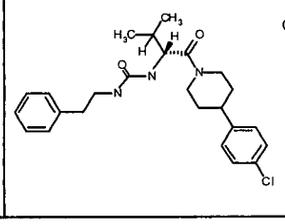


Un tubo de reacción se cargó con isocianato de fenilo (12 mg), clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (17 mg) y 1,4-*dioxano* (0.75 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 201. EM encontrado: $(M + H)^+ = 429$.

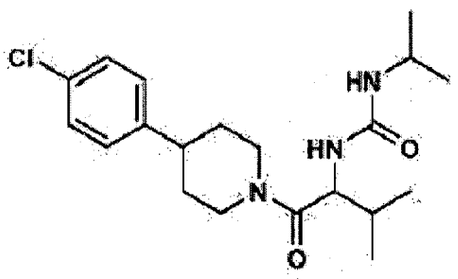
EJEMPLOS 202 HASTA 206

Los Ejemplos 202 hasta 206, como se describen en la Tabla 8, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 201. En la síntesis de los Ejemplos 202 hasta 206, el isocianato apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del isocianato usado en el Ejemplo 201. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los $(M + H)^+$ ions en experimentos EM.

TABLA 8

Ejemplo	Estructura	EM	Nombre Químico
202	 Quiral	407	(R)-1-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-ciclopentilurea
203	 Quiral	433	(R)-1-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(2-fluorofenil)urea
204	 Quiral	433	(R)-1-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(3-fluorofenil)urea
205	 Quiral	415	(R)-1-bencil-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)urea
206	 Quiral	443	(R)-1-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-fenetilurea

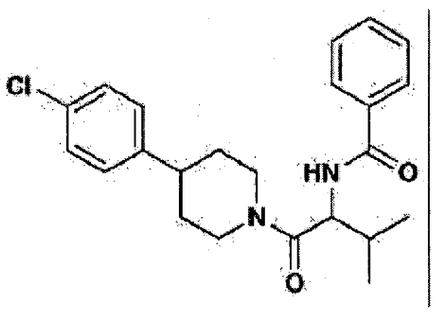
EJEMPLO 207



El Ejemplo 207 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 201. En la síntesis de los Ejemplos 207, el isocianato apropiado necesario para producir el producto se usó en lugar del isocianato usado en el Ejemplo 201. EM encontrado: $(M + H)^+ = 380.6$.

EJEMPLO 208

N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

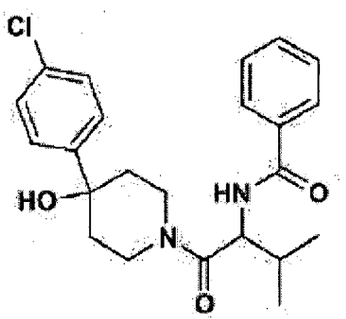


Un recipiente de reacción se cargó con benzoil-DL-valina (24 mg), HOBt (16 mg), DIEA (57 µL), clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina (28 mg) y EDC (23 mg) en

DMF (1.5 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al concluir este periodo, la solución resultante se diluyó con MeOH y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el ejemplo 208. EM encontrado: $(M + H)^+ = 399$.

EJEMPLO 209

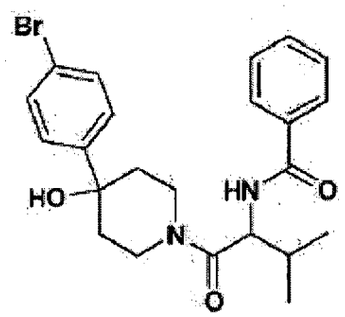
N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 209 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepción de que 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina. EM encontrado: $(M + H)^+ = 415$.

EJEMPLO 210

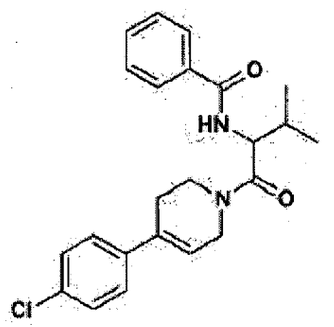
N-(1-(4-(4-Bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 210 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepción de que 4-(4-bromofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina. EM encontrado: $(M + H)^+ = 460$.

EJEMPLO 211

N-(1-(4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

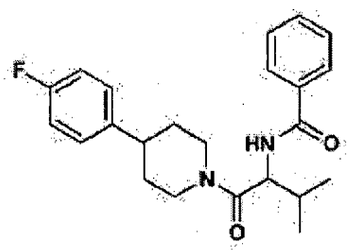


El Ejemplo 211 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepción de que clorohidrato de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina. EM encontrado: $(M + H)^+ = 398$.

EJEMPLO 212

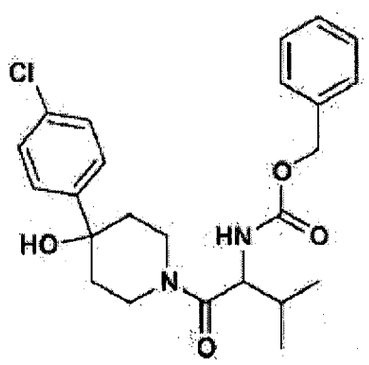
N-(1-(4-(4-Fluorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 212 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepción de que clorohidrato de 4-(4-fluorofenil)piperidina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, para proporcionar el compuesto del título. EM encontrado: $(M + H)^+ = 383$.

EJEMPLO 213

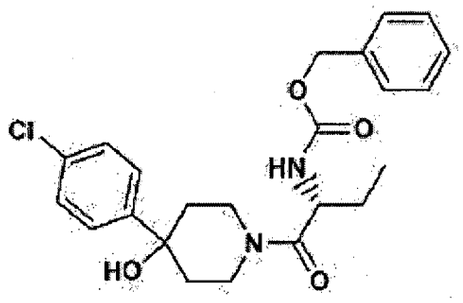
1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo



El Ejemplo 213 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que Cbz-DL-valina y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: (M + H)$^+$ = 446.

EJEMPLO 214

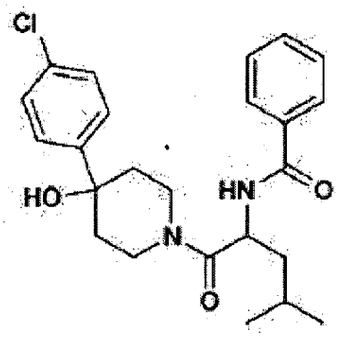
1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-Bencilo



El Ejemplo 214 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que ácido Cbz-D-2-aminobutírico y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: (M + H)$^+$ = 431.

EJEMPLO 215

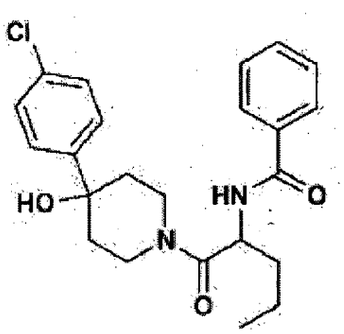
N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida



El Ejemplo 215 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que benzoil-DL-leucina y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: $(M + H)^+ = 430$.

EJEMPLO 216

N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida

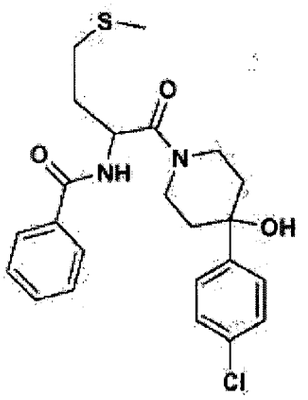


El Ejemplo 216 se preparó en una manera similar como

se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que ácido benzoil-2-aminopentanoico y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: $(M + H)^+ = 415$.

EJEMPLO 217

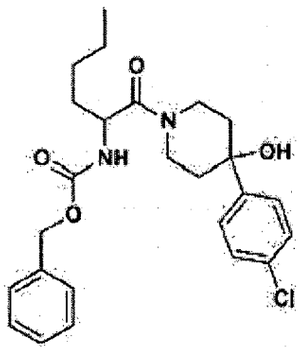
N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 217 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que benzoil-DL-metionina y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: $(M + H)^+ = 448$.

EJEMPLO 218

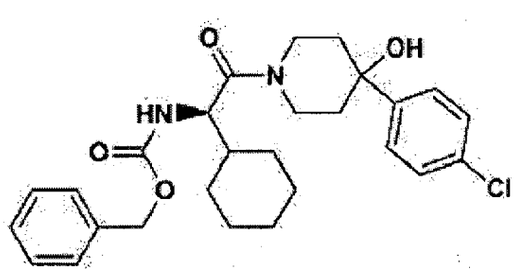
1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxohexan-2-ilcarbamato de bencilo



El Ejemplo 218 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que ácido Cbz-2-aminohexanoico y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: $(M + H)^+ = 460$.

EJEMPLO 219

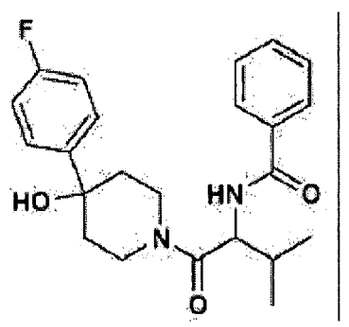
2-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetilcarbamato de (R)-Bencilo



El Ejemplo 219 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepciones de que Cbz-D-ciclohexilglicina y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyeron por benzoil-DL-valina y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, respectivamente. EM encontrado: $(M + H)^+ = 486$.

EJEMPLO 220

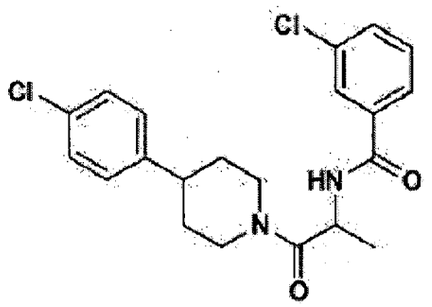
N-(1-(4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 220 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 208 con excepción de que 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina, para proporcionar el compuesto del título. EM encontrado: $(M + H)^+ = 399$.

EJEMPLO 221

3-Cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida



Etapa 1: Resina derivada de éster de alanina

Un recipiente de péptido de 250 mL se cargó con resina de poliestireno funcionalizada con una ligadura de 4-formil-3-metoxifenilo (1.1 mmol/g, 4.7 g) y DMF (50 mL). A esta suspensión se agregó DIEA (4.5 mL), clorohidrato de éter de etilo de DL-alanina (2.0 g), ácido acético (4.3 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (2.2 g). Despues de 16 h de agitar a temperatura ambiente la resina se filtró y se lavó con solventes como sigue: DMF (1 x 50 mL); 6:3:1 THF/agua/ácido acético (2 x 50 mL); DMF (2 x 50 mL); THF (2 x 50 mL); y DCM (2 x 50 mL) para proporcionar una resina derivada de éster alanina.

Etapa 2: Un conjunto de microkans

La resina derivada de éster alanina de la Etapa 1 se cargó en microkans Irori (20 mg por microkan). Un conjunto de 60 microkans se suspendieron en DMF (200 mL) y luego se

cargaron con ácido 3-clorobenzoico (3.95 g), HOBt (3.41 g), DIEA (8.8 mL), y N,N'-diisopropilcarbodiimida (3.95 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, los solventes se removieron por filtración y los microkans se lavaron con DMF (4 x 200 mL), THF (4 x 200 mL), y DCM (4x 200 mL) para proporcionar un conjunto de microkans.

Etapa 3: Resina de ácido 2-(3-Clorobenzamido)propanoico

Un conjunto de 180 microkans de la Etapa 2 se agregaron a una mezcla de THF (150 mL), 40% de hidróxido de tetra-N-butilamonio/agua (50 mL), y metanol (30 mL). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 40 h y luego se permitió enfriarse hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, los solventes se removieron por filtración, y los microkans se lavaron con 8:1:1 THF/agua/ácido acético (2 x 200 mL), THF (3 x 200 mL), y DCM (3 x 200 mL). La mezcla de reacción se verificó para completación al tratar una muestra pequeña de la resina de 2-(3-clorobenzamido)propanoato de etilo con 40% v/v de TFA/DCM. El tratamiento indica que la reacción se completó y que el producto deseado, nombrado, resina de ácido 2-(3-clorobenzamido)propanoico, se ha proporcionado. EM encontrado: $(M + Na)^+ = 250$.

Etapa 4: Microkans que contienen 3-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida enlazada a la resina

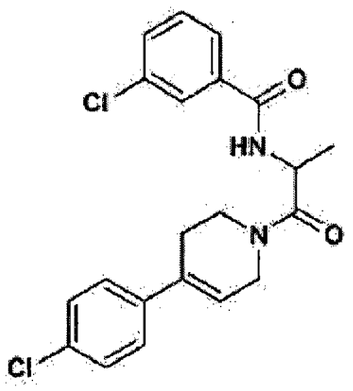
Un conjunto de 30 microkans de la Etapa 3 se suspendió en DMF (80 mL) y se trató con HOBt (0.57 g), DIEA (1.57 mL), N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.66 mL) y clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina (1.39 g). Los microkans resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h, Después de este tiempo, los microkans se aislaron por filtración y se lavaron con DMF (4 x 100 mL), THF (3 x 100 mL), y DCM (3 x 100 mL) para proporcionar microkans que contienen 3-cloro-?-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida enlazada a la resina.

Etapa 5: Ejemplo 221

Los microkans que contienen 3-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida enlazada a la resina producidos en la Etapa 4 se abrieron y la resina floja se suspendió en 30% v/v de TFA/DCM. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Durante la completación de este periodo, la resina se removió por filtración y el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en metanol (2 mL) y se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el Ejemplo 221. EM encontrado: $(M + Na)^+ = 427$.

EJEMPLO 222

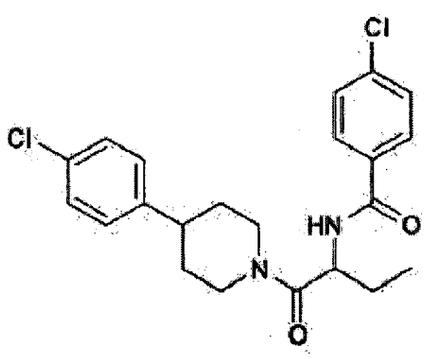
3-Cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida



El Ejemplo 222 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 221 con excepción de que 4-(4-clorofenil)-4- hidroxipiperidina se substituyó por clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina en la Etapa 4. El Ejemplo 222 se proporcionó por medio de eliminación durante la Etapa 5. EM encontrado: $(M + H)^+ = 405$.

EJEMPLO 223

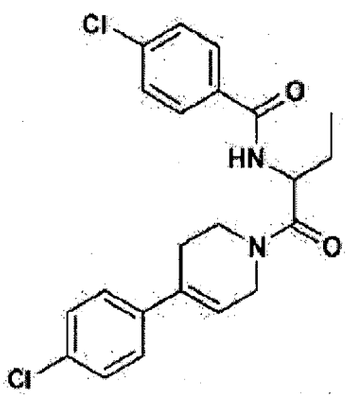
4-Cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 223 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 221 con excepciones de que clorohidrato de éter de metilo del ácido 2-aminobutírico se substituyó por clorohidrato de éster de etilo de DL-alanina en la Etapa 1 y ácido 4-clorobenzoico se substituyó por ácido 3-clorobenzoico en la Etapa 2. EM encontrado: $(M + H)^+ = 419$.

EJEMPLO 224

4-Cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida

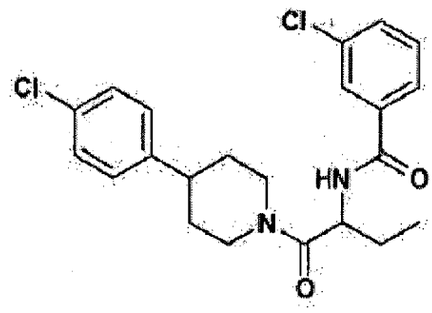


El Ejemplo 224 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 221 con excepciones de que clorohidrato de éster de metilo del ácido 2-aminobutírico se substituyó por clorohidrato de éster de etilo de DL-alanina en la Etapa 1, ácido 4-clorobenzoico se substituyó por ácido 3-clorobenzoico en la Etapa 2, y 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina se substituyó por

clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina en la Etapa 4. El ejemplo 224 se proporcionó por eliminación durante la Etapa 5. EM encontrado: $(M + H)^+ = 417$.

EJEMPLO 225

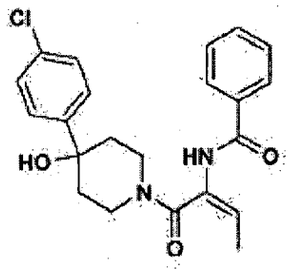
3-Cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



El Ejemplo 225 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 221 con excepción de que clorohidrato de éster de metilo del ácido 2-aminobutírico se substituyó por clorohidrato de éster de etilo de DL-alanina en la Etapa 1. EM encontrado: $(M + H)^+ = 419$.

EJEMPLO 226

N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxobut-2-en-2-il)benzamida

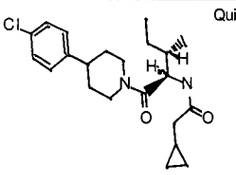
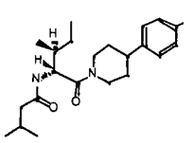
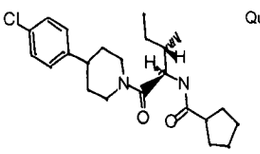
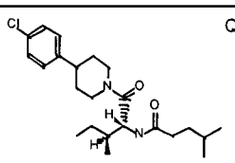
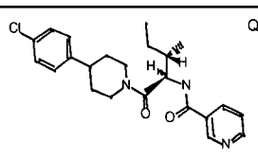
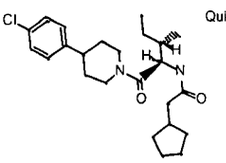
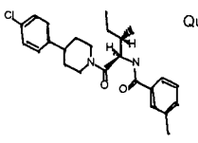


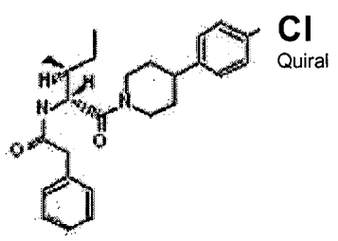
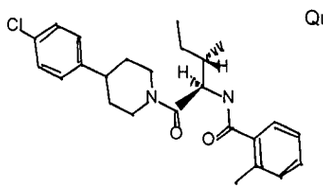
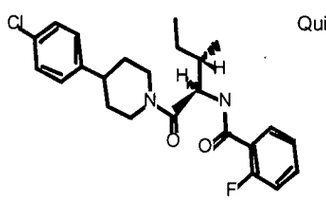
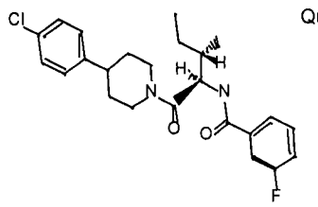
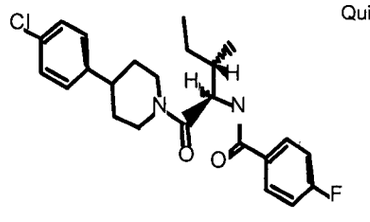
Un recipiente de reacción se cargó con N-benzoil-1-treonina (56 mg), HOBt (42 mg), DIEA (130 µL), 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (66 mg), EDC (60 mg), DMF (1 mL) y 1,2-dicloroetano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con metanol (0.5 mL). Una vez completada la dilución, la mezcla de reacción se purificó por CL-EM preparativo para proporcionar el Ejemplo 226. EM encontrado: $(M + H)^+ = 399$.

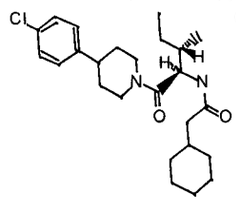
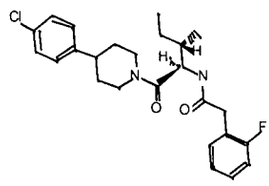
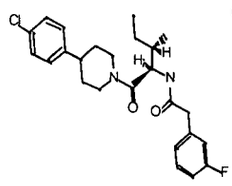
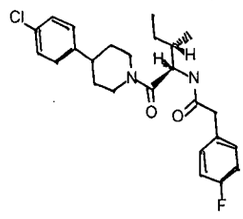
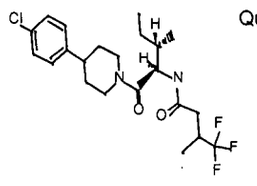
EJEMPLOS 227 HASTA 252

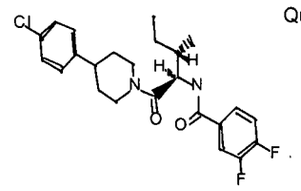
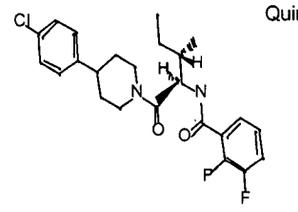
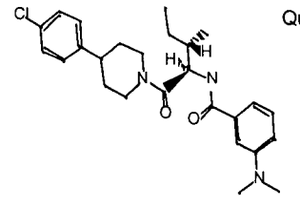
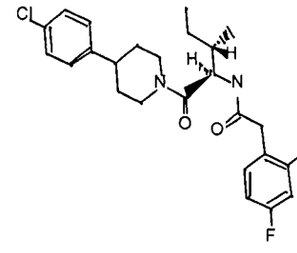
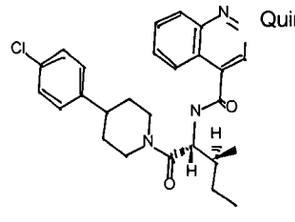
Los ejemplos 227 hasta 252, como se describen en la Tabla 9, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 150 substituyendo clorohidrato de (2R,3S)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona por clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona. En la síntesis de los Ejemplos 227 hasta 252, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 150.

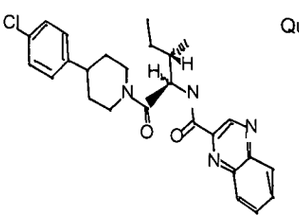
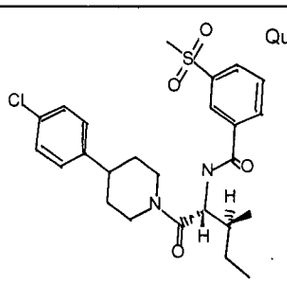
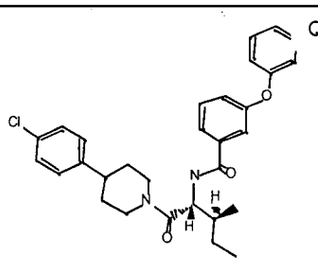
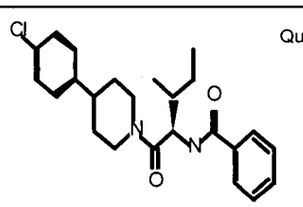
TABLA 9

Ejemplo	Estructura	EM
227	 Quiral	391.6
228	 Cl Quiral	393.6
229	 Quiral	405.6
230	 Quiral	407.6
231	 Quiral	414.5
232	 Quiral	419.6
233	 Quiral	427.5

Ejemplo	Estructura	EM
234	 Cl Quiral	427.5
235	 Quiral	427.5
236	 Quiral	431.5
237	 Quiral	431.5
238	 Quiral	431.5

Ejemplo	Estructura	EM
239	 Quiral	433.6
240	 Quiral	445.5
241	 Quiral	445.5
242	 Quiral	445.5
243	 Quiral	447.5

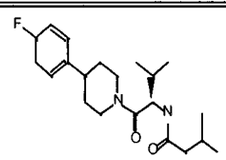
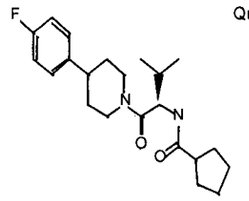
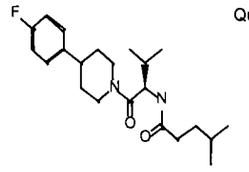
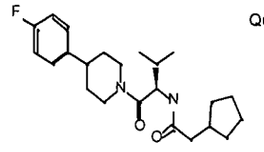
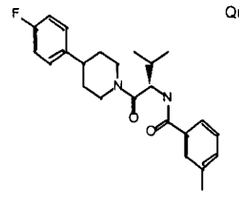
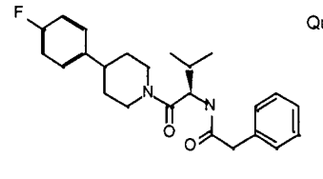
Ejemplo	Estructura	EM
244	 Quiral	449.5
245	 Quiral	449.5
246	 Quiral	456.5
247	 Quiral	463.5
248	 Quiral	464.5

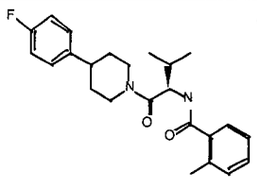
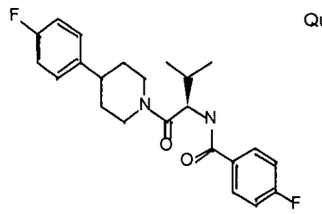
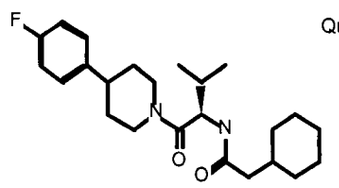
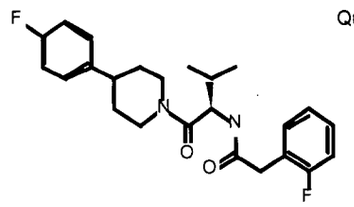
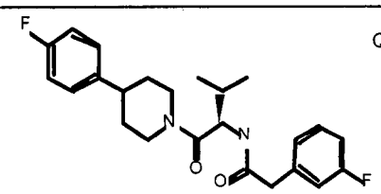
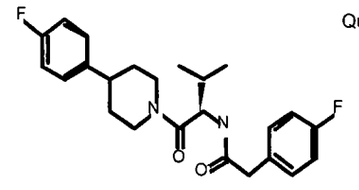
Ejemplo	Estructura	EM
249	 Quiral	465.5
250	 Quiral	491.5
251	 Quiral	505.5
252	 Quiral	413.4

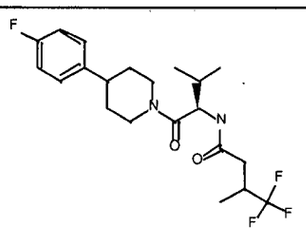
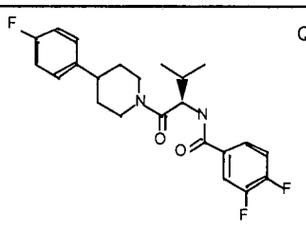
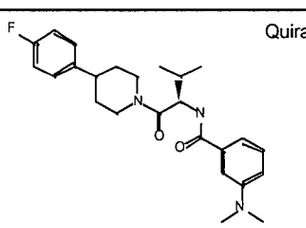
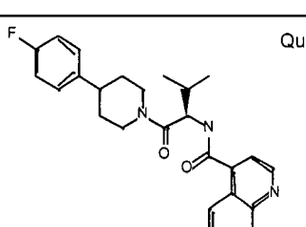
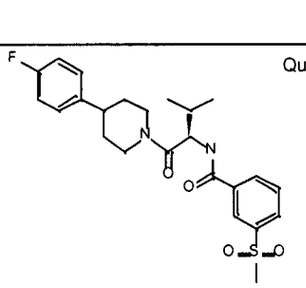
EJEMPLOS 253 HASTA 271

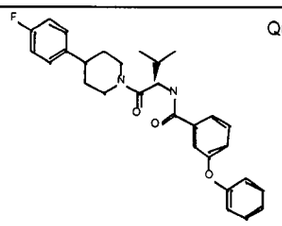
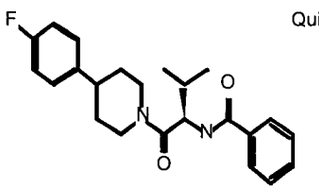
Los ejemplos 253 hasta 271, como se describen en la Tabla 10, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 usando clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona en lugar de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona. En la síntesis de los Ejemplos 253 hasta 271, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 75.

TABLA 10

Ejemplo	Estructura	EM (M+H)
253	 Quiral	363.2
254	 Quiral	375.2
255	 Quiral	377.2
256	 Quiral	389.2
257	 Quiral	397.4
258	 Quiral	397.2

Ejemplo	Estructura	EM (M+H)
259	 Quiral	397.2
260	 Quiral	401.1
261	 Quiral	403.2
262	 Quiral	415.4
263	 Quiral	415.6
264	 Quiral	415.3

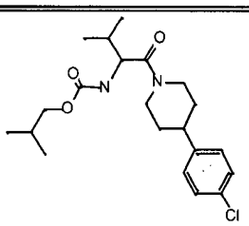
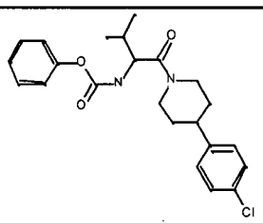
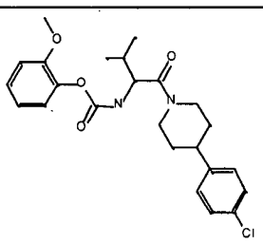
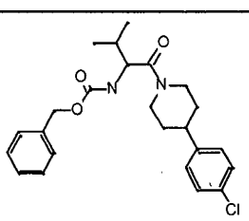
Ejemplo	Estructura	EM (M+H)
265		417.3
266	 Quiral	419.1
267	 Quiral	426.2
268	 Quiral	434.0
269	 Quiral	461.1

Ejemplo	Estructura	EM (M+H)
270	 Quiral	475.1
271	 Quiral	383.4

EJEMPLOS 272 HASTA 275

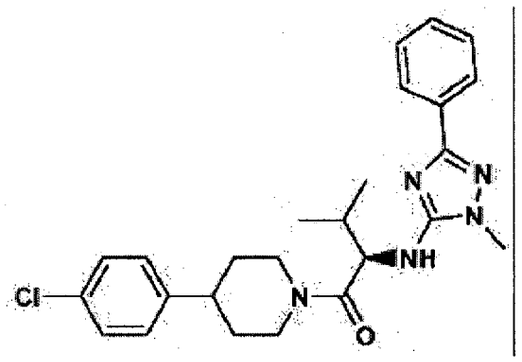
Los Ejemplos 272 hasta 275, como se describen en la Tabla 11, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 201. En la síntesis de los Ejemplos 272 hasta 275, el cloroformiato apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del isocianato usado en el Ejemplo 201. Los datos en la columna "EM" representan los valores observados para los iones $(M + H)^+$ en experimentos EM.

TABLA 11

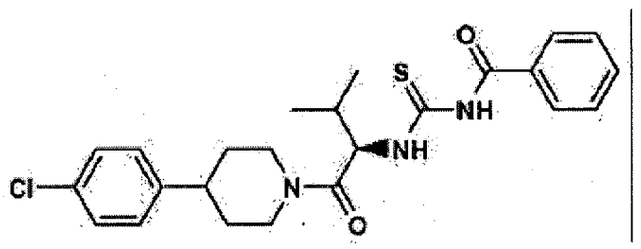
Ejemplo	Estructura	EM
272		395.60
273		415.50
274		445.50
275		429.50

EJEMPLO 276

(R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(1-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona



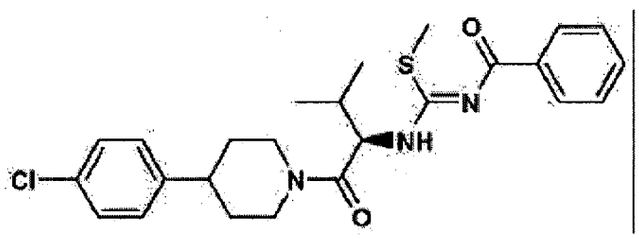
Etapa 1: (R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamothioil)benzamida



A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (250 mg, 0.75 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DIEA (175 µL, 1 mmol) seguido por la adición gota a gota de benzoilisotiocianato (106 µL, 0.78 mmol). La reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente, se hizó ácida con solución HCl 1N acuosa hasta pH 3 y luego se extrajo con Et_2O (3X10 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron secuencialmente con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada (1X10 mL) y solución

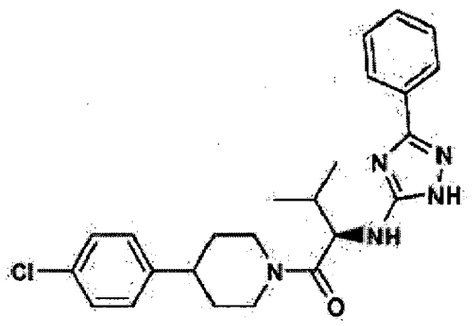
NaCl acuosa saturada (1X10 mL), se secaron ($MgSO_4$), y el solvente se removió para dar (R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamothioil)benzamida (m/z, 458, M+1) como un aceite (300 mg) en más de 90% de pureza CLAR.

Etapa 2: N'-benzoil-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamimidotioato de (R,Z)-metilo



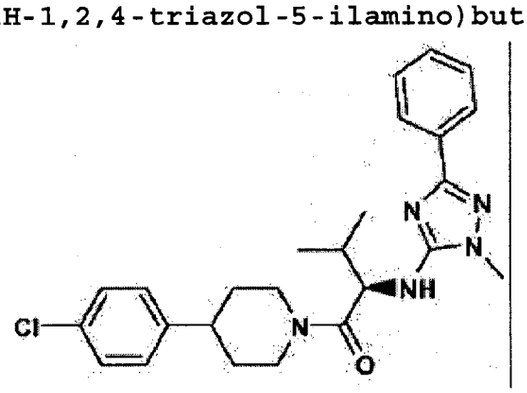
A una solución de (R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamotioil)benzamida (300 mg, crude) en CH_3CN (2 mL) se agregó K_2CO_3 (275 mg, 2 mmol) seguido por MeI (75 µL, 2 mmol). La reacción se agitó durante 4h a temperatura ambiente., se diluyó con Et_2O (10 mL) y los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de celite. El filtrado se condensó in vacuo para dar N'-benzoil-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamimidotioato de (R,Z)-metilo (300 mg, m/z 473, M+1) como una espuma, que se usó en etapas posteriores sin purificación.

Etapa 3: (R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona



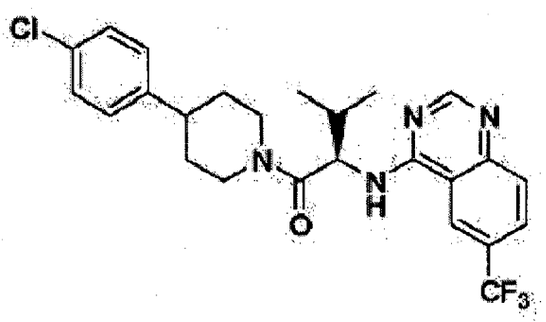
El N'-benzoil-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamimidotioato de (R,Z)-Metilo (47 mg, 0.1 mmol) se disolvió en THF (0.5 mL) y se trató con hidrazina anhidra (10 µL, 0.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, el THF se removió in vacuo y el residuo resultante se disolvió en metanol y luego se purificó por CLAR preparativa para dar (R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona (20 mg, 45%). EM encontrado: 438 (M+H).

Etapa 4: (R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(1-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona



La (R)-1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona (40 mg, 0.09 mmol) se disolvió en THF (0.5 mL) y luego se trató con $MeNHNH_2$ (10 µL, exceso). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, el THF se removió in vacuo y los restantes se tomaron en MeOH y luego se purificaron por CLAR preparativa para dar (R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(1-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-ilamino)butan-1-ona (18 mg, 47%) como una mezcla 90/10 de isómeros N_1-CH_3/N_2-CH_3. EM encontrado: 452 (M+H).

EJEMPLO 277

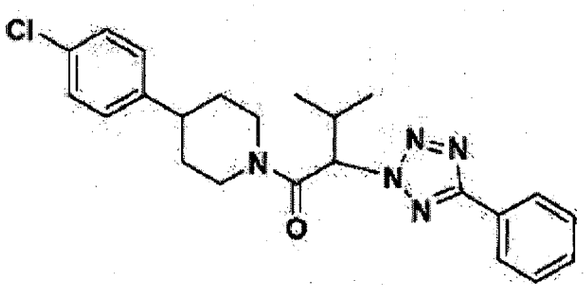


A una solución de clorohidrato de 2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona en etanol se agregó TEA (4 eq) y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (1.1 eq, ver WO 05/021500). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente en gel de sílice (25% EtOAc/hexano hasta 50% EtOAc/hexano) para dar el Ejemplo 280 en 50% de

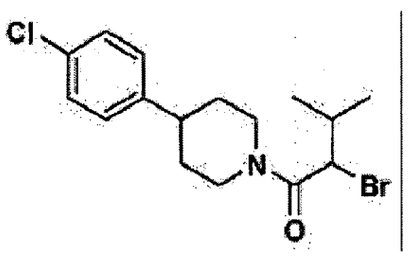
rendimiento. EM encontrado: 491.4, (M+H).

EJEMPLO 278

1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)butan-1-ona



Etapa 1: 2-bromo-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



Una mezcla de ácido 2-bromo-3-metilbutanoico (14) (400mg, 2.2 mmol), clorohidrato de 4-(4-clorofenil)-piperidina (500mg, 2.2 mmol), HOBt (300mg, 2.2 mmol) y EDCI (425 mg, 2.2 mmol) se suspendió en DMF (10 mL). DIEA (1.4 mL, 8 mmol) se agregó y la reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con Et_2O (100 mL) y se lavó secuencialmente con H_2O (2X40 mL); HCl 1N acuoso (2X20 mL); solución $NaHCO_3$ (1X20 mL) acuosa saturada y solución NaCl (1X20 mL) acuosa saturada. La capa Et_2O se secó ($MgSO_4$), y los solventes se

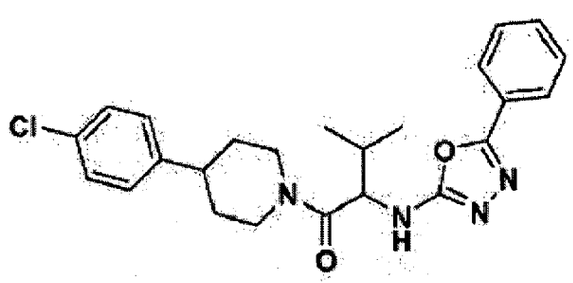
removieron para dar 2-bromo-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (600 mg, 85 %) como un aceite impuro, que se usó sin purificación. EM encontrado: 360 (M+H).

Etapa 2: 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)butan-1-ona

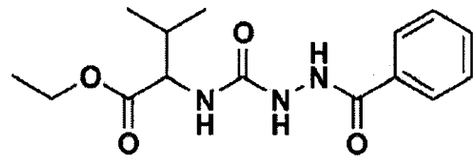
Una mezcla de 2-bromo-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (40 mg, 0.11 mmol), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) y 5-fenil-2H-tetrazol (15 mg, 0.1 mmol) en CH_3CN (1 mL) se calentó a 170°C durante 30 min en un reactor de microondas. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por CLAR preparativa para dar 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)butan-1-ona (9 mg, 21 %) como un sólido. EM encontrado: 424 (M+H).

EJEMPLO 279

1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butan-1-ona

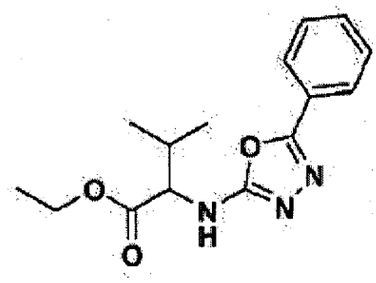


Etapa 1: 2-(2-benzoilhidrazincarboxamido)-3-metilbutanoato de etilo



A una solución de benziolhidrazida (489 mg, 5.0 mmol) en DCM (10 ml) se agregó gota a gota una solución de butirato de etil-2-cianato-3-metilo (0.856 g, 5.0 mmol) en DCM (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h y el solvente se removió in vacuo para dar 2-(2-benzoilhidrazincarboxamido)-3-metilbutanoato de etilo en más de >90% de pureza como se juzga por CLEM. EM encontrado: 308 (M+H).

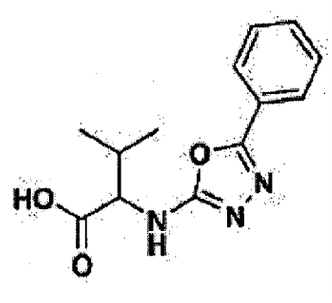
Etapa 2: 3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoato de etilo



A una solución de 2-(2-benzoilhidrazincarboxamido)-3-metilbutanoato de etilo crudo (5 mmol supuestos) en DCE (10 ml) se agregó $POCl_3$ (1.5 g, 10 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se calentó a 75-80°C durante la noche.

Después de este tiempo, el exceso de solvente y $POCl_3$ se removieron in vacuo. Los restantes resultantes se disolvieron en EtOAc (75 ml) y se lavaron secuencialmente con solución $NaHCO_3$. (2X25 mL) acuosa saturada y solución NaCl (25 mL) acuosa saturada y se secaron sobre $MgSO_4$. El solvente se removió in vacuo para dar 3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoato de etilo en más de 90% de pureza por CLEM; m/z (290, M+1).

Etapa 3: ácido 3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoico



El 3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoato de de etilo crudo (5 mmol supuestos) se disolvió en una mezcla de THF (10 ml) y MeOH (2ml) y luego se trató gota a gota (exotérmico) con solución NaOH 1N acuosa (6 mL). La reacción se agitó durante 1h, se diluyó con H_2O (50 mL) y luego se extrajo con Et_2O (1X50 mL). La capa acuosa se hizo ácida hasta pH 3 con solución HCl 1N acuosa y luego se extrajo con EtOAc (3 X 35 mL). Los extractos EtOAc se combinaron, se lavaron con solución NaCl acuosa saturada, se

secaron ($MgSO_4$) y el solvente se removió in vacuo para dar el ácido 3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoico en 50-75% de rendimiento durante 3 etapas en pureza >90% como se juzga por CLEM. EM encontrado: 262 (M+H).

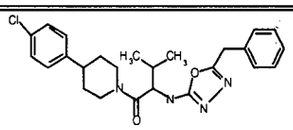
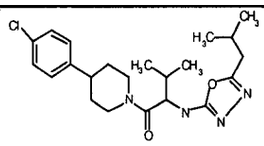
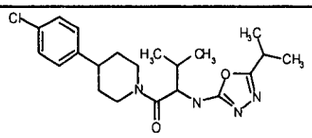
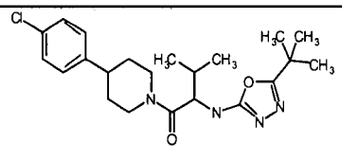
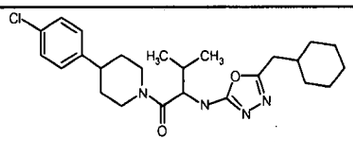
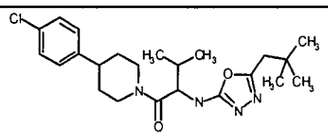
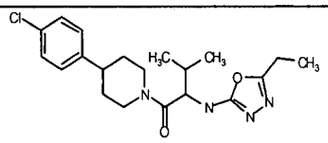
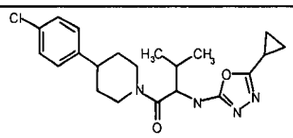
Etapa 4: 1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butan-1-ona

El ácido 3-Metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butanoico (80 mg, 0.3 mmol), EDCI (65 mg, 0.33 mmol), clorohidrato 4-(4-clorofenil)-piperidina (78 mg, 0.33 mmol) y HOBt (40 mg, 0.3 mmol) se combinaron y suspendieron en DMF (2 mL). La diisopropiletilamina (210 µL, 1.2 mmol) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, metanol (2mL) se agregó a la reacción y la mezcla se purificó directamente por CLAR preparativa para dar 1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)butan-1-ona (60mg, 30%). EM encontrado: 439 (M+H).

EJEMPLOS 280 HASTA 287

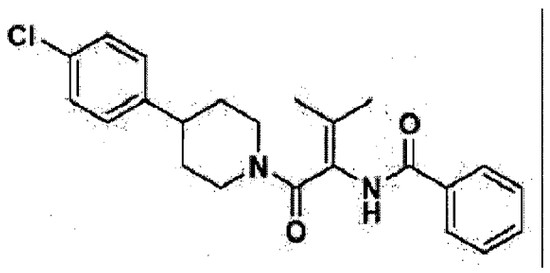
Los ejemplos 280 hasta 287, como se describen en la Tabla 12, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 279. Los rendimientos típicos están en el rango desde 20-55%.

TABLA 12

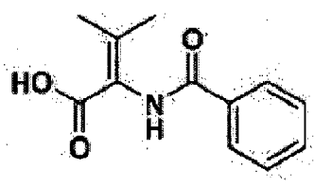
Ejemplo	Estructura	*m/z* (M+1)
280		453
281		419
282		405
283		419
284		459
285		433
286		391
287		403

EJEMPLO 288

N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobut-2-en-2-il)benzamida



Etapa 1: ácido 2-benzamido-3-metilbut-2-enoico



A una suspensión de 3-fluoro-DL-valina (165 mg, 1 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agregó $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 5 mL) seguido por cloruro de benzoilo (1 mmol). La solución se agitó durante 4h, se hizo ácida con HCl 1N, y luego se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para proporcionar el ácido 2-benzamido-3-metilbut-2-enoico crudo.

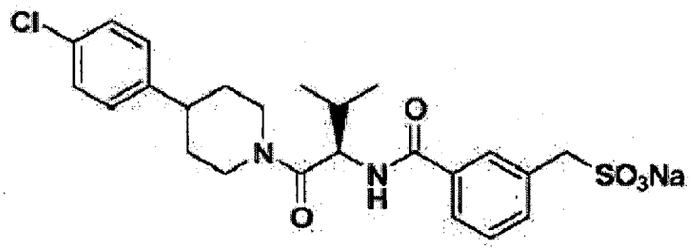
Etapa 2: N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobut-2-en-2-il)benzamida

El ácido 2-benzamido-3-metilbut-2-enoico crudo de la

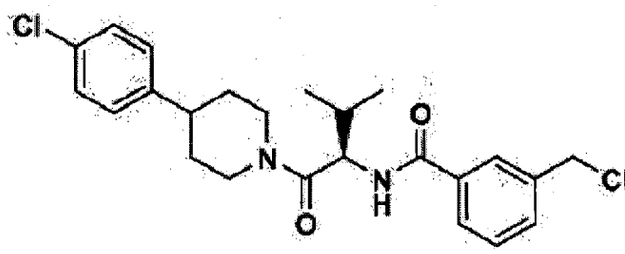
Etapa 1 se acopló con clorohidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 para proporcionar el ejemplo 288, N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobut-2-en-2-il)benzamida. EM encontrado: 397 (M + H).

EJEMPLO 289

(R)-(3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)metansulfonato de sodio



Etapa 1: (R)-3-(clorometil)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



A una solución de clorohidrato (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30.5 mg, 0.092 mmol) en DCM (1 mL) se enfrió hasta 0°C se agregó

DIEA (17.4 µL, 0.1 mmol) seguido por cloruro de 3-clorometil benzoilo (14.2 µL, 0.1 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se permitió entibiar lentamente hasta temperatura ambiente donde se agia durante la noche. Después de este tiempo, la solución se diluyó con diclorometano y se apagó por la adición de $NaHCO_3$ acuoso. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por medio de cromatografía SiO_2 para dar la (R)-3-(clorometil)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida como un sólido vidrioso transparente (23.7 mg, 58% de rendimiento). EM encontrado: 447.3 (M+), 449.3 (M+2).

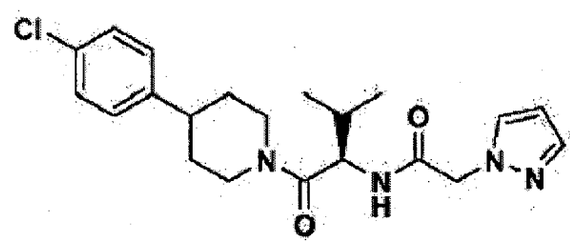
Etapa 2: (R)-3-(clorometil)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

Para (R)-3-(clorometil)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (23.7 mg, 0.053 mmol) se agregó Na_2SO_3 (34 mg, 0.27 mmol), agua (0.25 mL), y etanol (0.25 mL). La solución resultante se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró hasta un

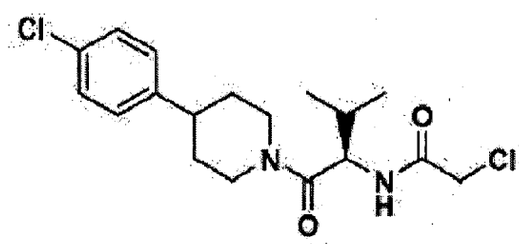
residuo. El residuo se cargó en un cartucho C18 pre-lavado en agua (1-2 mL) y la columna luego se eluyó con agua seguido por 20% de acetonitrilo/agua para proporcionar el ejemplo 289, (R)-3-(clorometil)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (19.2 mg, 70% de rendimiento), como un sólido blanco. EM encontrado: 493.3 (M+), 495.3 (M+2).

EJEMPLO 290

(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida



Etapa 1: (R)-2-cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida



A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (340 mg, 1.03 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió hasta 0°C se agregó TEA (144

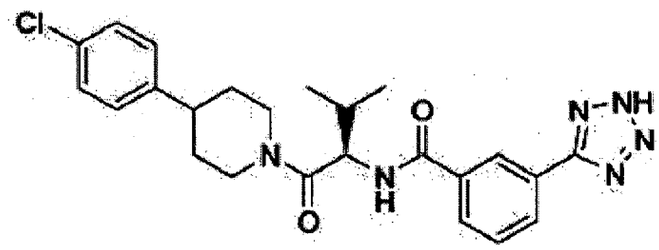
µL, 1.03 mmol) seguido por cloruro de cloroacetilo (82 µL, 1.03 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 4 h. Después de este tiempo, una alícuota adicional de cloruro de cloroacetilo (60 µL) se agregó seguido por TEA adicional (150 µL). La solución resultante se diluyó con diclorometano (40 mL) y se apagó por la adición de $NaHCO_3$ acuoso (25 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por medio de cromatografía SiO_2 (20% hasta 50% EtOac/heptano) para dar (R)-2-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida como un sólido vidrioso transparente (349 mg, 92% de rendimiento). EM encontrado: 371.3 (M+), 373.3 (M+2).

Etapa 2: (R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida

En un vial sellado se agregaron consecutivamente (R)-2-cloro-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (31.4 mg, 0.085 mmol), pirazol (11.5 mg, 0.17 mmol), K_2CO_3 (35.2 mg, 0.26 mmol) y acetonitrilo (0.4 mL). La mezcla de reacción luego se calentó a 75°C durante 36 h, se enfrió hasta temperatura

ambiente, y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y purificó por CLAR preparativa para proporcionar el ejemplo 290, (R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida (32 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: 403.3 (M+H).

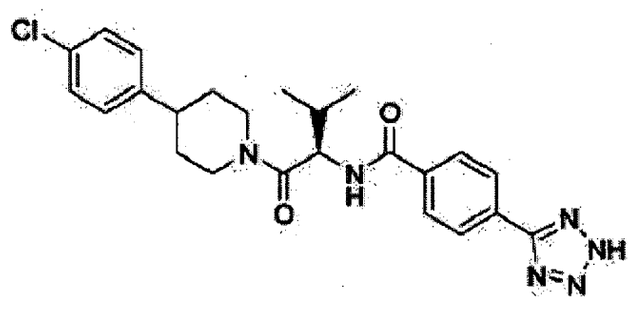
EJEMPLO 291



El Ejemplo 291 se preparó del Ejemplo 122 en una manera similar como se describe por Sharpless and Demko (J. Org. Chem. 2001, 66, 7945-7950). Un tubo de reacción de microondas de 5 mL se cargó con Ejemplo 122 (115 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.), bromuro de zinc (92 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq.), azida de sodio (53 mg, 0.81 mmol, 3.0 eq.), agua (2 mL) e isopropanol (1 mL). El tubo se selló y luego se calentó por medio de microondas a 175°C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre cloruro de metileno (5 mL) y HCl acuoso 1N (5 mL), las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (2 veces), agua, y luego salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se

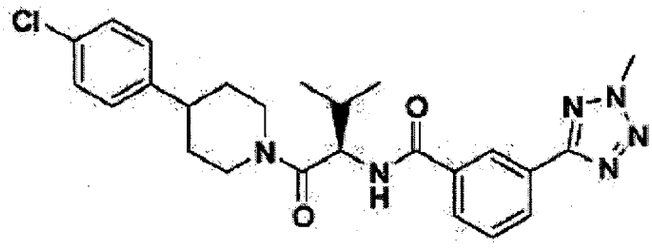
secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron in-vacuo para proporcionar un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluido con 5% - 10% - 15% - 20% metanol/cloruro de metileno, para proporcionar el ejemplo 291 (33 mg) como un vidrio incoloro. EM (APCI) encontrado: 467.2 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 292



El Ejemplo 292 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 291 partiendo de Ejemplo 123. EM encontrado: 467.3 $(M + H)^+$

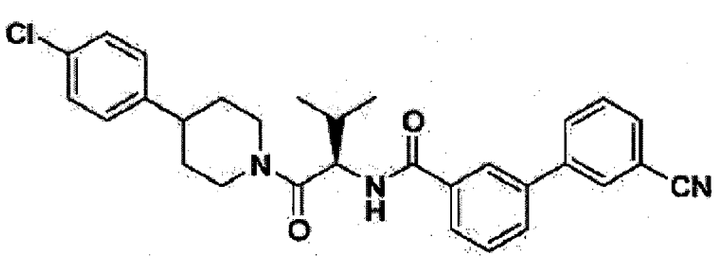
EJEMPLO 293



Un vial de escintilación de 20 ml se cargó con Ejemplo 291 (47 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.), fluoroborato de trimetiloxonio (20

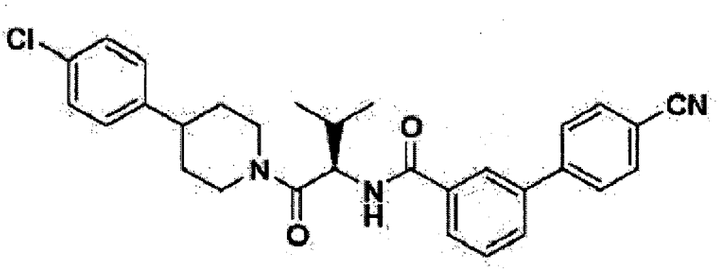
mg, 0.13 mmol, 1.3 eq.), esponja de protones (60 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq.), tamices moleculares 4A (200 mg), y DCM (2 mL). El vial se llenó con gas de argón y se selló. La mezcla se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó 3 X con agua (20 mL) seguido por salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in-vacuo para proporcionar un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluido con 30% - 50% acetato de etilo/hexanos - 100% acetato de etilo, para proporcionar el producto crudo (38 mg) como un vidrio incoloro contaminado con esponja de protones. El producto crudo se purificó por CLAR preparativa, usando una columna Phenomenex Luna 5 μ, C18 (2), 250 x 21.2 mm, bajo las siguientes condiciones: 100% de agua (5 min) luego 0% hasta 90% de acetonitrilo en agua (0.05% de TFA en cada solvente) durante 15 minutos. La liofilización de las fracciones que contienen el pico principal proporcionan el Ejemplo 293 (11 mg) como un polvo incoloro. EM (ESI) encontrado: 481.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 294



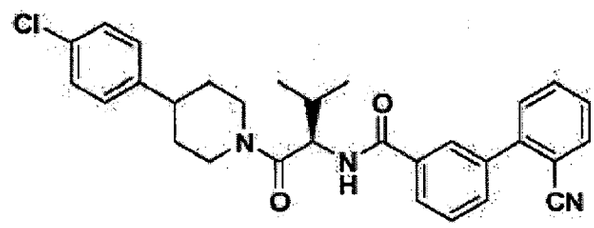
Un tubo de reacción de microondas de 5 mL se cargó con Ejemplo 130 (298 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.), ácido 3-cianofenilborónico (101 mg, 0.69 mmol, 1.1 eq.), solución de fosfato de potasio acuoso 2 M (0.93 mL, 1.86 mmol, 3.0 eq.), y DMF (3 mL). La solución resultante se desgasificó bajo vacío y luego se volvió a llenar con argón. Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) se agregó y la mezcla resultante se desgasificó nuevamente como se describe arriba. El tubo se selló, y la mezcla de reacción se calentó por medio de microondas a 150°C durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró hasta remover algunos sólidos, y la torta filtro se enjuagó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron in-vacuo para proporcionar un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluido con 25% - 50% acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el Ejemplo 294 (202 mg) como una espuma incolora. EM (ESI) encontrado: 500.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 295



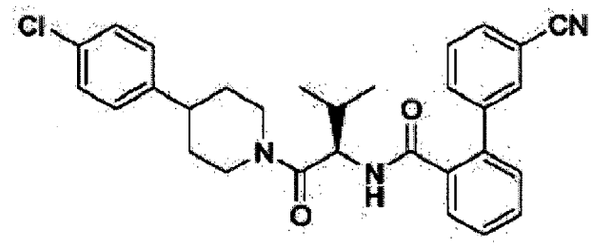
El Ejemplo 295 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 294 usando ácido 4-cianofenilborónico. EM encontrado: 500.3 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 296



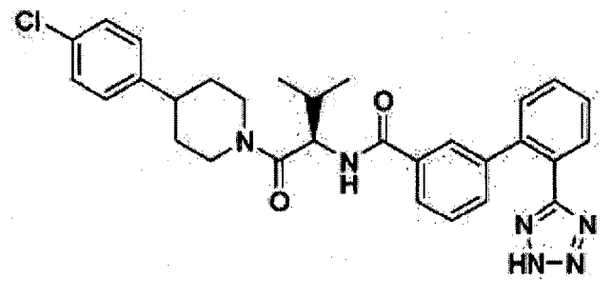
El ejemplo 296 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 294 usando ácido 2-cianofenilborónico. EM encontrado: 500.3 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 297



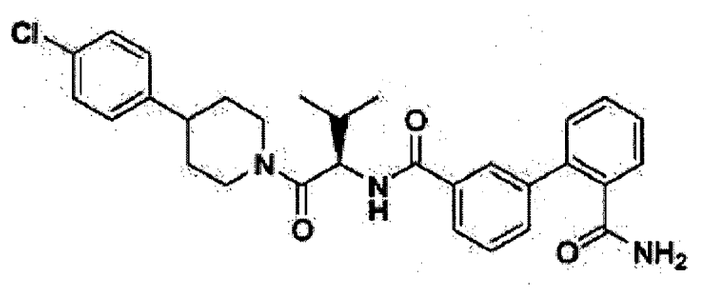
El ejemplo 297 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 294 usando ácido 3-cianofenilborónico y (R)-2-bromo-N-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida. EM encontrado: 500.4 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 298



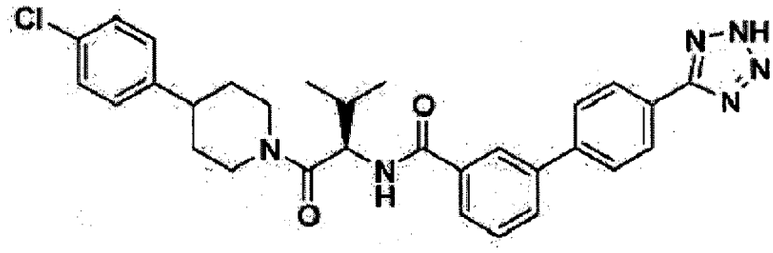
El ejemplo 298 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 291 usando Ejemplo 296. EM encontrado: 543 (M + H).

EJEMPLO 299



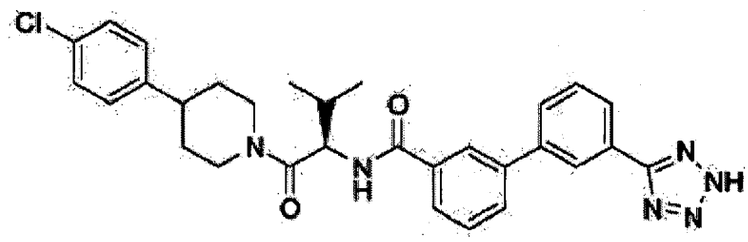
El ejemplo 299 se aisló como un sub-producto de la conversión del Ejemplo 296 hasta Ejemplo 298. EM encontrado: 518 (M + H).

EJEMPLO 300



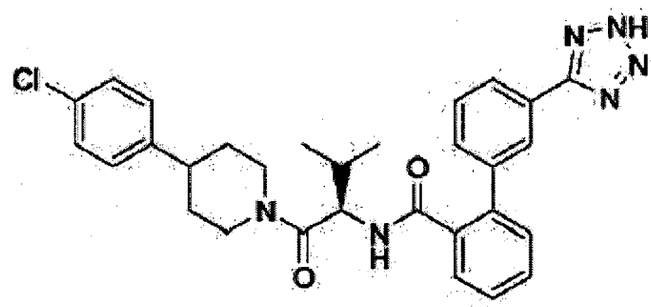
El ejemplo 300 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 291 usando Ejemplo 295. EM encontrado: 543.4 (M + H).

EJEMPLO 301



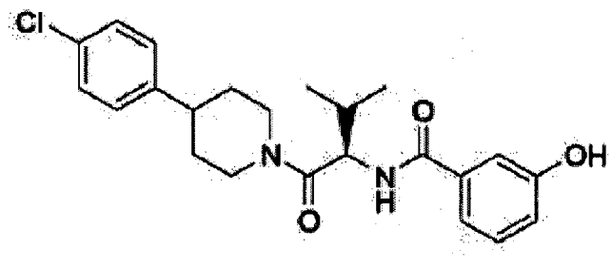
El ejemplo 301 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 291 usando Ejemplo 294. EM encontrado: 543.5 (M + H).

EJEMPLO 302



El ejemplo 302 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 291 usando Ejemplo 297. EM encontrado: 543.5 (M + H).

EJEMPLO 303



Etapa 1 : acetato de (R)-3-((1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoil)fenilo

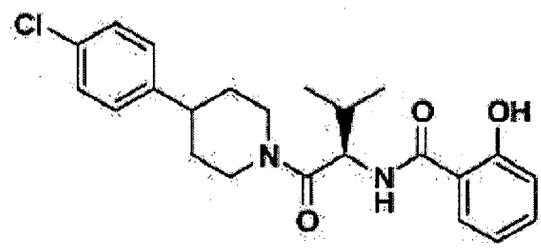
El clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se acopló con ácido 3-acetoxi benzoico en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 para dar acetato de (R)-3-((1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoil)fenilo (115 mg, 50% de rendimiento). EM encontrado: 457.3 (M+).

Etapa 2: Ejemplo 303

A una solución de acetato de (R)-3-((1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamoil)fenilo (115 mg, 0.25 mmol) en metanol (2 mL) se agregó una solución de metóxido de sodio (0.5 M, 0.5 mL) en metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y luego se neutralizó hasta pH = 5 con HCl 1N. El sólido precipitado resultante se colectó por

filtración, se enjuagó con agua, y se secó bajo vacío para dar el Ejemplo 303 (90 mg, 86.7% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. EM encontrado: 415.2 (M + H).

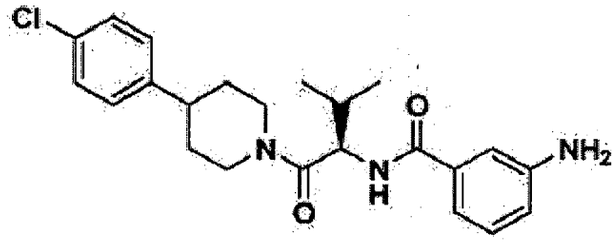
EJEMPLO 304



El ejemplo 304 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 303 usando ácido 2-acetoxi benzoico. EM encontrado 415.2 (M + H).

EJEMPLO 305

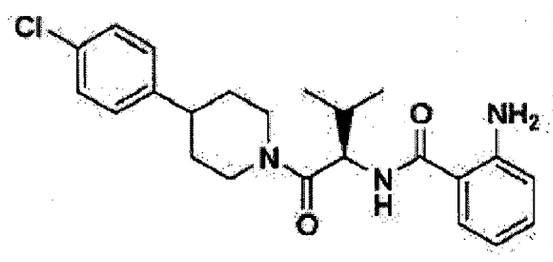
Sal TFA de (R)-3-amino-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



El ejemplo 128 (120 mg, 0.27 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (5 mL) y acetato de etilo (5 mL). 5% de Pd

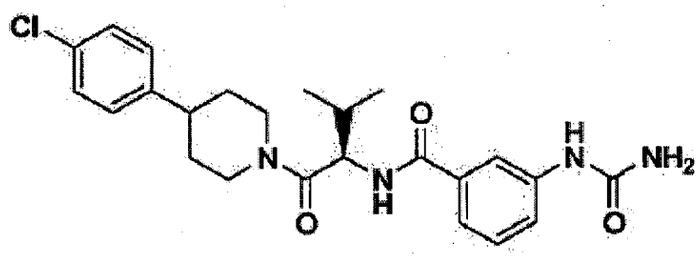
en carbono (8 mg) se agregó. El sistema de reacción se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces y luego se permitió agitar a temperatura ambiente durante una hora con un globo de hidrógeno. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. La filtración combinada se concentró y purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y liofilizó para dar el Ejemplo 305 (89 mg, 62%). EM encontrado: 414.2 (M + H).

EJEMPLO 306



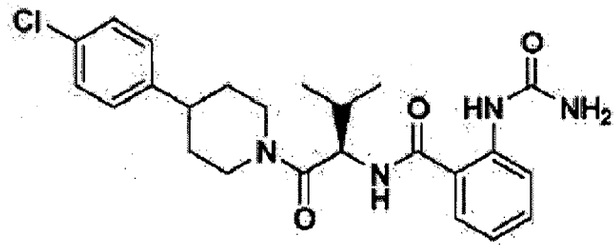
El ejemplo 306 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 305 usando el Ejemplo 129. EM encontrado: 414.2 (M + H).

EJEMPLO 307



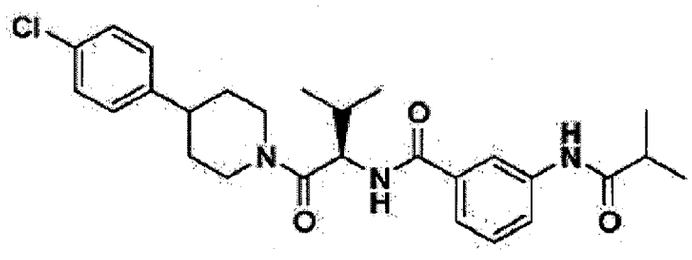
El cianato de sodio (2 mg, 0.031 mmol) se agregó en una solución del Ejemplo 305 (10 mg, 0.024 mmol) en ácido acético (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y liofilizó para dar el Ejemplo 307 como un sólido amarillo (10 mg, 91.2% de rendimiento). EM encontrado: 457.3 (M + H).

EJEMPLO 308



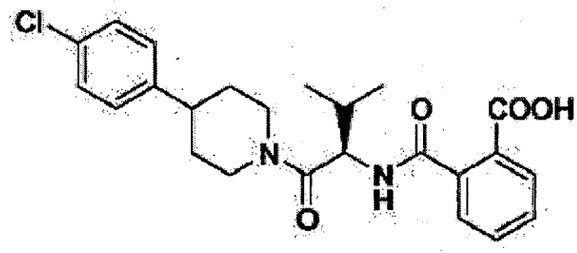
El ejemplo 308 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 307 usando Ejemplo 306. EM encontrado: 457.3 (M + H).

EJEMPLO 309



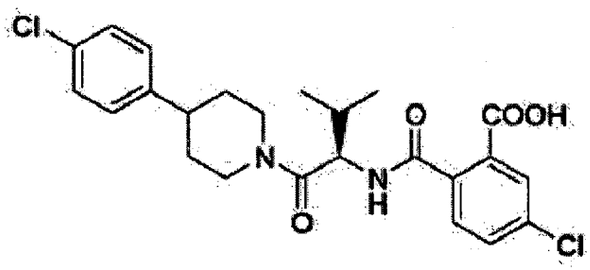
A una solución del Ejemplo 305 (15 mg, 0.036 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de isobutirilo (4.2 µL, 0.04 mmol) y piridina (4.5 µL, 004 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y liofilizó para dar el Ejemplo 309 como un polvo amarillo (10 mg, 57.4%). EM encontrado: 484.3 (M + H).

EJEMPLO 310



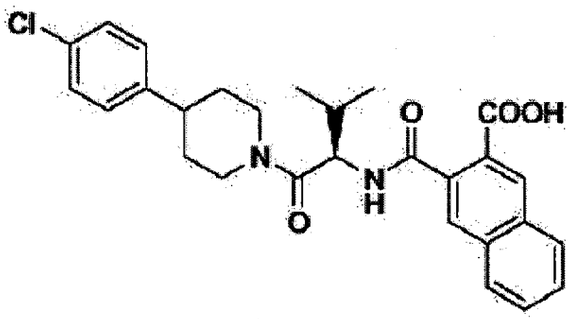
Una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (40 mg, 0.136 mmol, 1 eq) y anhídrido ftálico (20 mg, 0.136 mmol, 1 eq) se agitaron a 25°C en 3 mL de cloroformo durante 20 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentró y purificó por CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 310, rendimiento = 55%. EM encontrado: 443.30 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 311



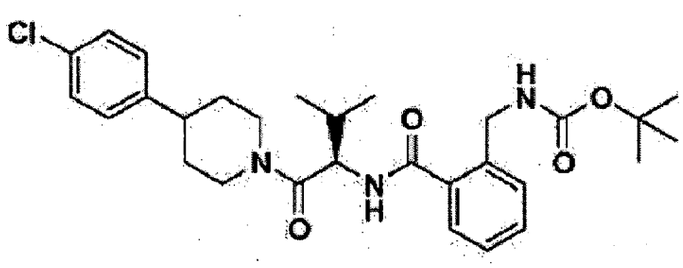
El ejemplo 311 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 310. EM encontrado: 477.3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 312

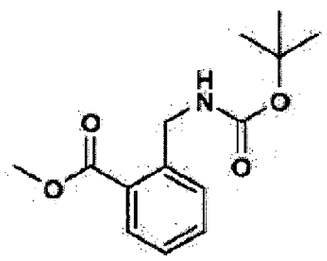


El ejemplo 312 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 310. EM encontrado: 493.2 (M + H)

EJEMPLO 313

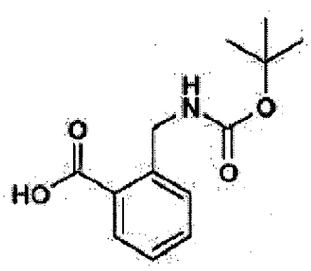


Etapa 1: 2-((tert-butoxicarbonil)aminometil)benzoato de metilo



El clorohidrato de 2-(aminometil)benzoato de metilo (500 mg, 2.48 mmol, 1 eq) se disolvió en 10 mL de THF a 25°C bajo nitrógeno. La trietilamina (0.35 mL, 4.96 mmol, 2 eq) se agregó seguido por anhídrido BOC (541 mg, 2.48 mmol, 1 eq). La reacción se agitó durante 20 horas. Después de este tiempo, NH_4Cl saturado (10 mL) se agregó y el producto se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se agotaron para dar 2-((tert-butoxicarbonil)aminometil)benzoato de metilo (650 mg) como un aceite color ligero.

Etapa 2: ácido 2-((tert-butoxicarbonil)aminometil)benzoico



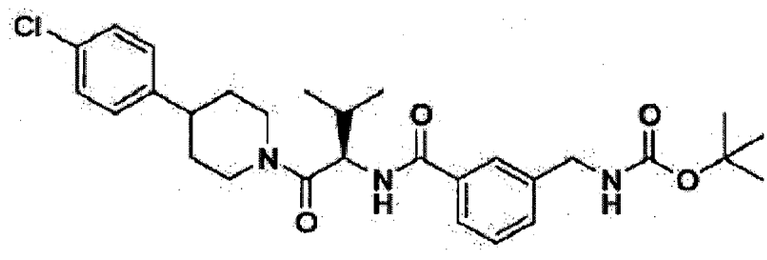
El 2-((tert-butoxicarbonil)aminometil)benzoato de metilo

(600 mg, 1.99 mmol, 1 eq) se disolvió en 5 mL de THF a 25°C. NaOH 1 N (5.96 mL, 5.96 mmol, 3 eq) se agregó y la reacción se agitó durante 20 horas. Después de este tiempo, HCl 1.0 N (5.86 mL) se agregó y el producto se extrajo 3 veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se agotaron para dar ácido 2-((tert-butoxicarbonil)aminometil)benzoico (560 mg, 98% de rendimiento). EM $(M+H-BOC)^+$ encontrado: 152.3.

Etapa 3: Ejemplo 313

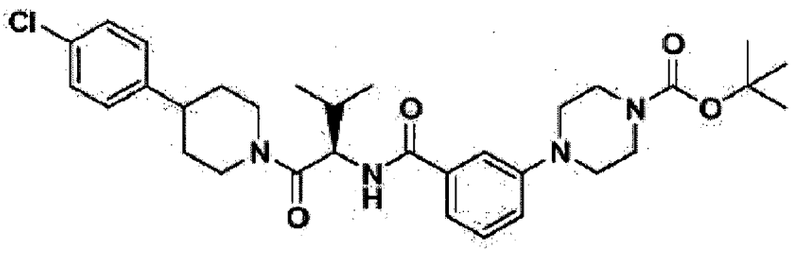
El ejemplo 313 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75. EM encontrado: 429.3 (M - Boc)

EJEMPLO 314



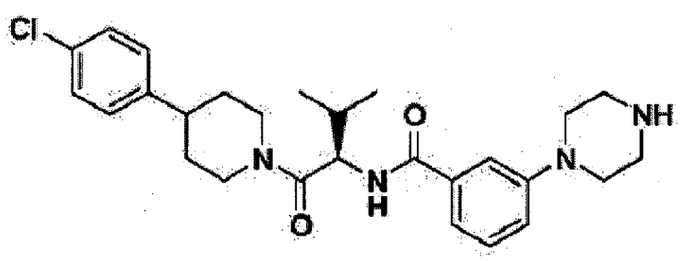
El ejemplo 314 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 313 usando clorohidrato de 3-(aminometil)benzoato de metilo. EM encontrado: 528.4 (M+H).

EJEMPLO 315



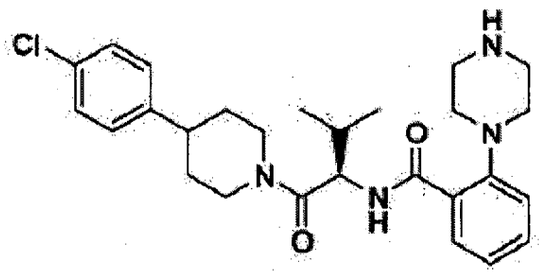
El ejemplo 315 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación de las etapas 1 y 2 del Ejemplo 313 usando ácido 3-(piperazin-1-il)benzoico. EM encontrado: 583.5 (M+H).

EJEMPLO 316



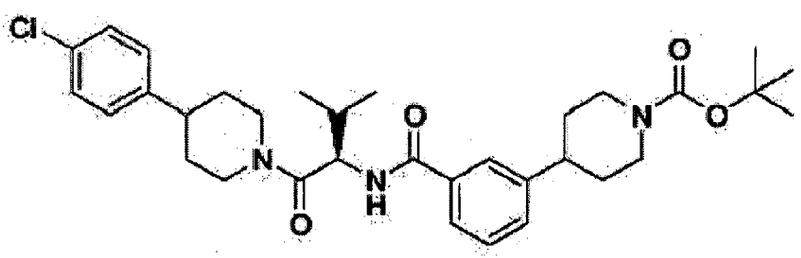
El ejemplo 315 se desprotegió utilizando ya sea TFA en diclorometano o HCl en dioxano para proporcionar el ejemplo 316 después CLAR preparativa. EM encontrado: 483.4 (M+H).

EJEMPLO 317



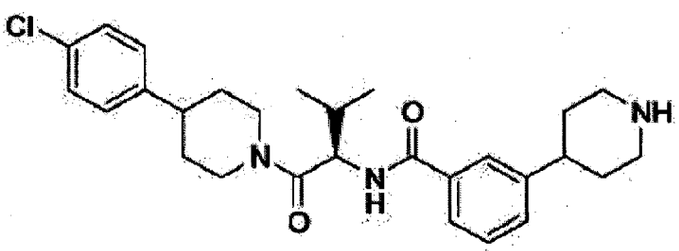
El ejemplo 317 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 316 usando ácido 2-(piperazin-1-il)benzoico. EM encontrado 483.4 (M + H).

EJEMPLO 318



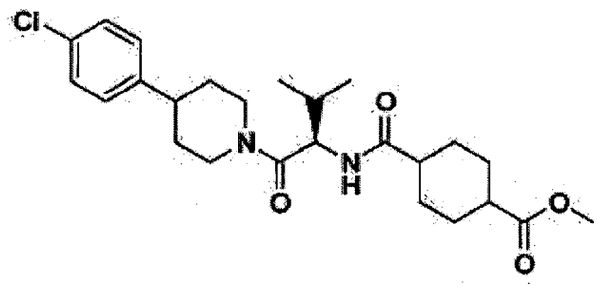
El ejemplo 318 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación de las etapas 1 y 2 del Ejemplo 314 usando ácido 3-(piperidin-1-il)benzoico. EM encontrado: 582.5 (M + H).

EJEMPLO 319



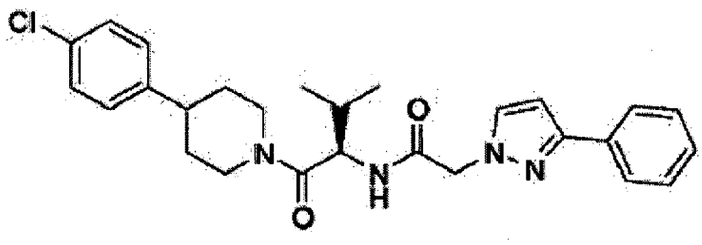
El ejemplo 318 se desprotegió utilizando ya sea TFA en diclorometano o HCl en dioxano para proporcionar el ejemplo 319 después CLAR preparativa. EM encontrado: 482.1 (M + H).

EJEMPLO 320



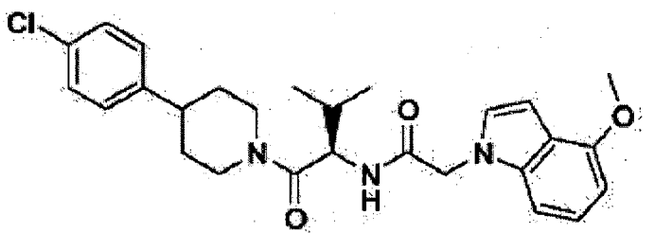
El ejemplo 320 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 usando éster de monometilo del ácido trans-1,4-ciclohexandicarboxílico. EM encontrado: 463.4 (M + H).

EJEMPLO 321



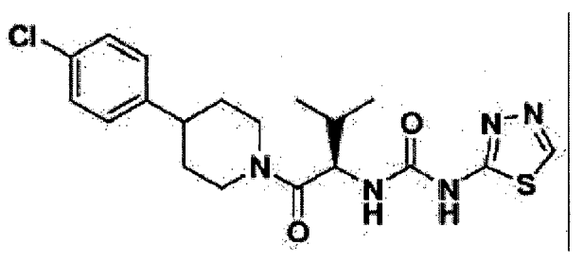
El ejemplo 321 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 290 usando 3-fenilpirazol. EM encontrado: 479.4 (M+).

EJEMPLO 322



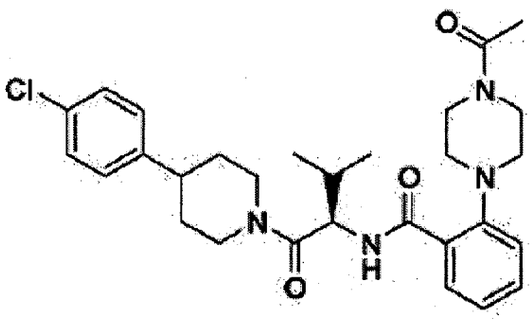
El ejemplo 322 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 290 usando 4-metoxi indole. EM encontrado: 482.3 (M+).

EJEMPLO 323



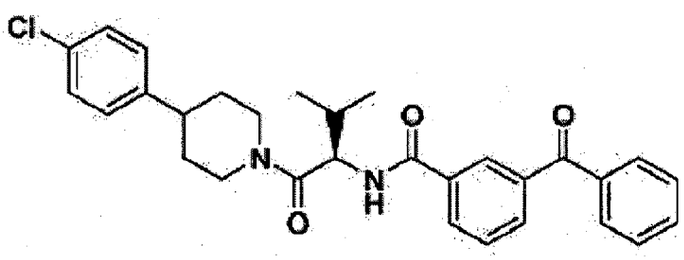
A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (59 mg, 0.195 mmol) en THF (2 mL) se agregó 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato de fenilo (45 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (35 µL, 0.2 mmol), la mezcla se agitó a 50°C durante la noche y luego se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y liofilizó para dar el Ejemplo 323 como un polvo blanco (52 mg, 55 %). EM encontrado: 422.3 (M+H).

EJEMPLO 324



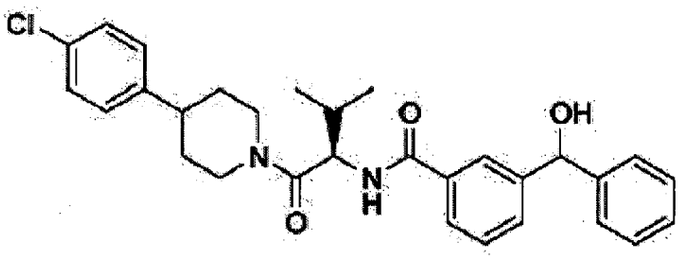
A una solución del Ejemplo 317 (15 mg, 0.025 mmol) en piridina (2 mL) se agregó anhídriido acético (7 µL, 0.075 mmol) y la reacción se permitió agitar durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se purificó por CLAR preparativa y el producto se aisló al extraer fracciones de producto neutralizado NaOH para dar el Ejemplo 324 (17 mg) como una película incolora. EM encontrado: 525.5 (M+).

EJEMPLO 325



El ejemplo 325 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 usando ácido 3-benzoilbenzoico. EM encontrado: 503.2 (M+H).

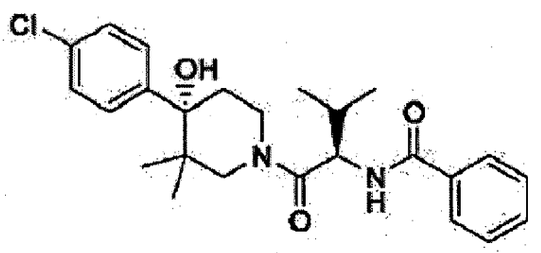
EJEMPLO 326



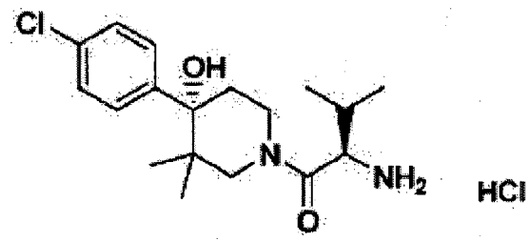
El ejemplo 326 se preparó al hacer reaccionar una solución del Ejemplo 325 (50 mg 0.1 mmol) en metanol (3 mL) con $NaBH_4$ (4 mg, 0.1 mmol) durante 24 h. El trabajo acuoso seguido por purificación por medio de gel de sílice proporciona el Ejemplo 326 (40 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. EM encontrado: 505.3 (M+H).

EJEMPLO 327

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



Etapa 1: clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona

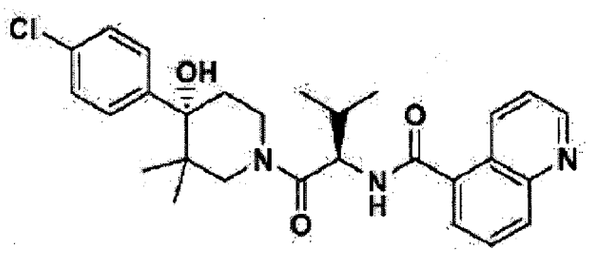


El clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se preparó en una manera similar como se describe en la Preparación C con excepción de que (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (WO 04/043965) se usó en lugar de 4(4-clorofenil)piperidina

Etapa 2: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

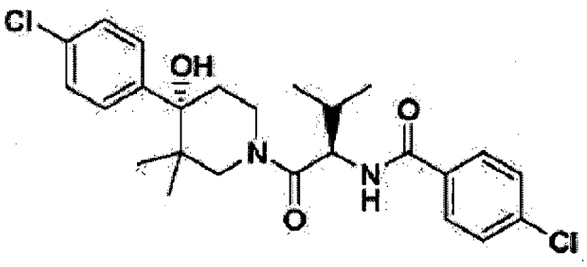
El ejemplo 327 se preparó en una manera similar como se describe en el Ejemplo 75 de clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona y ácido benzoico.

EJEMPLO 328



El ejemplo 328 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 usando clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona y ácido quinolin-5-carboxílico. EM encontrado: 443.3 (M+).

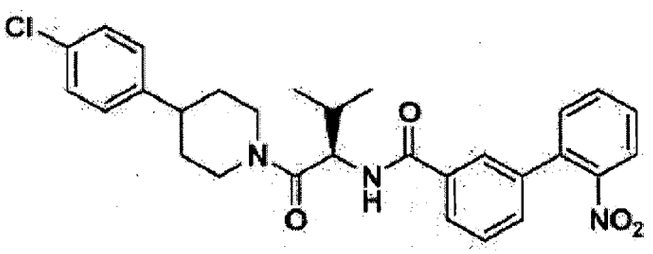
EJEMPLO 329



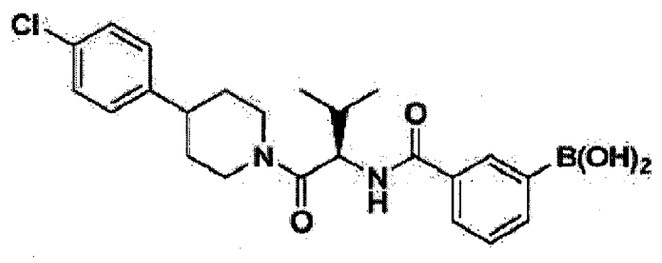
El ejemplo 329 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 328 con excepción de que ácido 4-clorobenzoico se usó en lugar de ácido benzoico. EM encontrado 477.2 (M+).

EJEMPLO 330

(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2'-nitrobifenil-3-carboxamida



Etapa 1: ácido (R)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenilborónico.



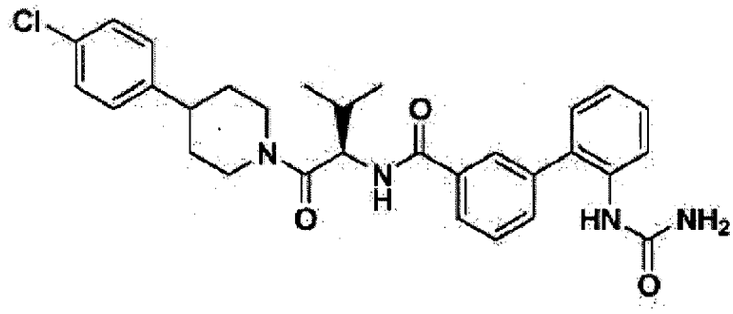
El ácido (R)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenilborónico se preparó en una manera similar como el Ejemplo 75 usando ácido 3-carboxibencenborónico.

Etapa 2: ácido (R)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenilborónico

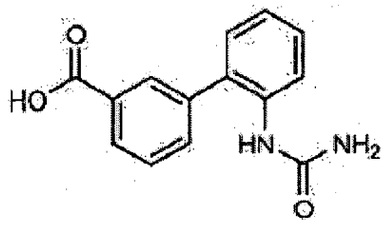
Una solución de ácido (R)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenilborónico (100 mg, 2.26 mmol), 1-bromo-2-nitrobenceno (46 mg 2.26 mmol), Na_2CO_3 (72 mg, 6.7 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (13 mg) en tolueno (5 mL) agua (3 mL) y etanol (3 mL) se calentó a 100°C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y luego se concentró. Se agregó agua y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para proporcionar material crudo. El material crudo se

purificó por medio de cromatografía en columna (25% EtOAc/hexano hasta 50% EtOAc/hexano) para proporcionar el ejemplo 330 como un vidrio blanco opaco. EM encontrado: 520.2 (M+H).

EJEMPLO 331



Etapa 1:



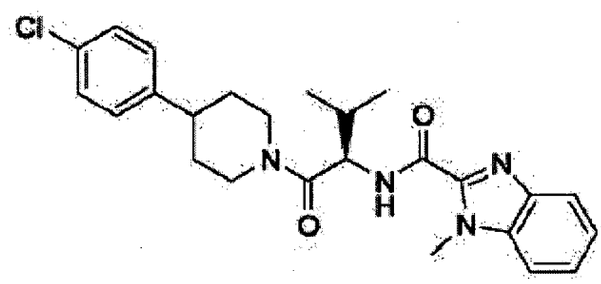
El ácido 3-carboxifenil borónico (100 mg, 0.60 mmol), 2-bromofenil urea (130 mg, 0.60 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (35 mg, 0.030 mmol), carbonato de sodio (192 mg, 1.81 mmol), tolueno (5 mL), agua (3 mL), y etanol (3 mL) se mezclaron a 25°C bajo nitrógeno luego se calentaron en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100°C. El agua (5 mL) se agregó seguido por eliminación del EtOH in vacuo. La capa acuosa se lavó con

éter de dietilo (2x) y el pH se ajustó hasta 3 con HCl 1N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y los combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron in vacuo para dar ácido 2'-ureidobifenil-3-carboxílico (150 mg, 0.58 mmol, 97% de rendimiento) como un vidrio color canela. EM encontrado: $(M + H)^+ = 257.29$

Etapa 2: Ejemplo 331

El ejemplo 331 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 usando ácido 2'-ureidobifenil-3-carboxílico. EM encontrado 533.4 (M+H).

EJEMPLO 332

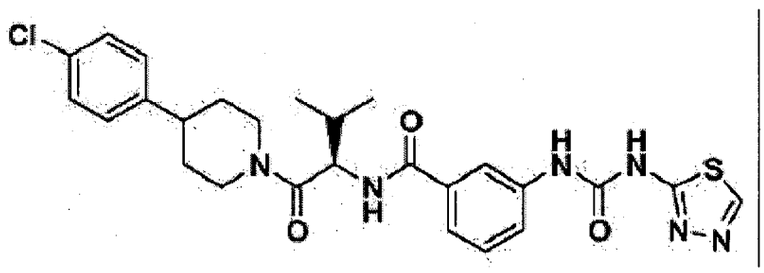


Sal TFA

A una solución del Ejemplo 142 (30 mg, 0.05 mmol) en acetona se agregó KOH (6 mg 0.1 mmol) y yodometano (10 µL, 0.16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este tiempo, EtOAc se agregó a la solución, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un

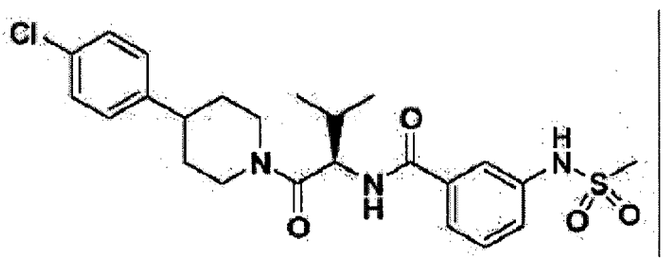
aceite. El aceite se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el ejemplo 332 (18 mg). EM encontrado: 453.4 (M+H).

EJEMPLO 333



El ejemplo 333 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 323 con excepción de que el Ejemplo 305 se usó en lugar de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona. EM encontrado: 541.3 (M^+).

EJEMPLO 334



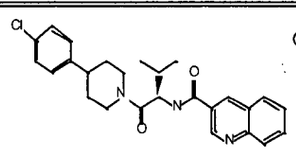
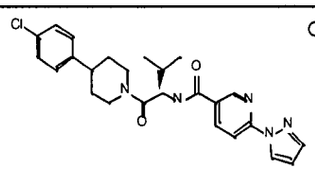
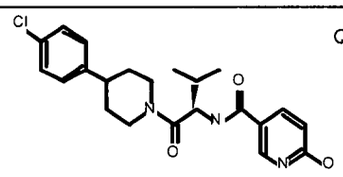
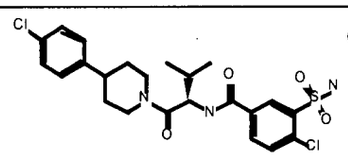
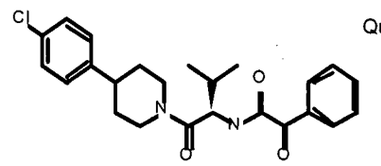
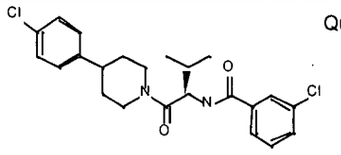
A una solución del Ejemplo 305 (31 mg, 0.075 mmol) en DCM (1 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (6 µL, 0.075 mmol) y piridina (8 µL, 075 mmol). La reacción se

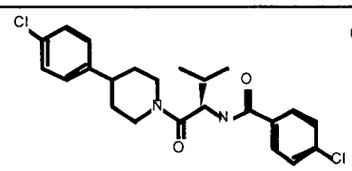
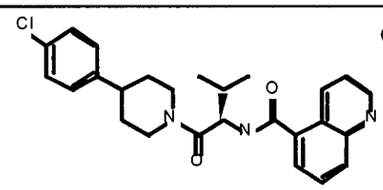
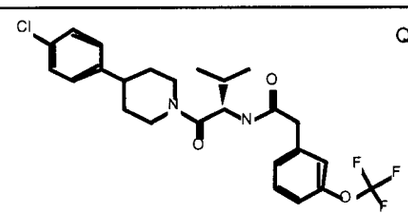
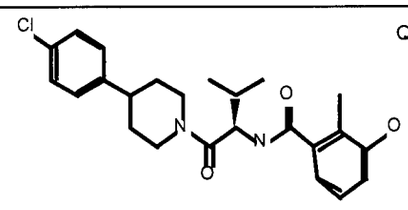
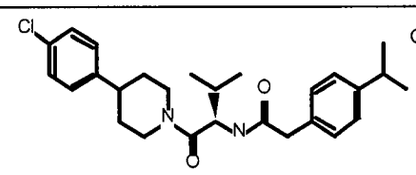
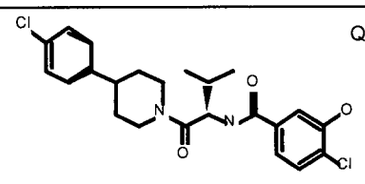
agitó a temperatura ambiente durante 30 min y alícuotas adicionales (1 equiv cada una) de piridina y cloruro de metansulfonilo se agregó. La reacción se agitó y luego se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y liofilizó para dar el Ejemplo 334 como un polvo sólido blanco (21 mg). EM encontrado: 492.2 (M+).

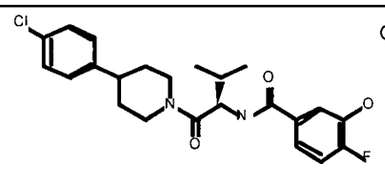
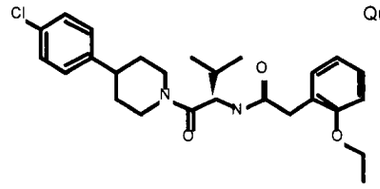
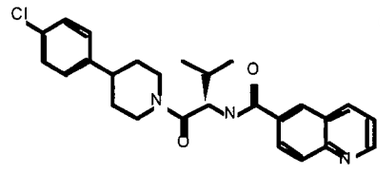
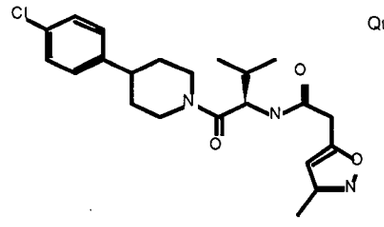
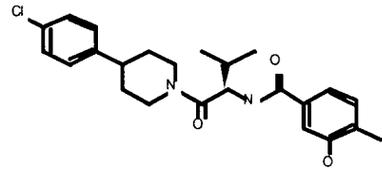
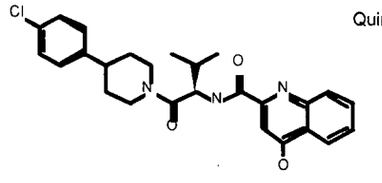
EJEMPLOS 335 HASTA 404

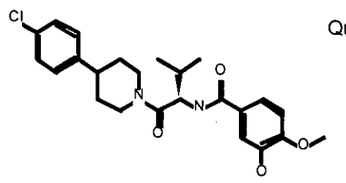
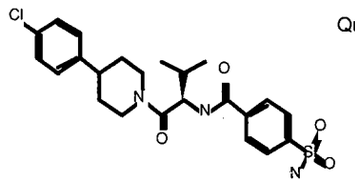
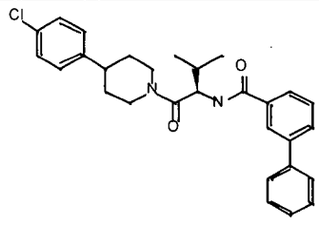
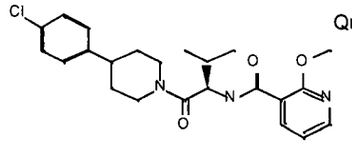
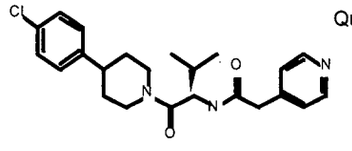
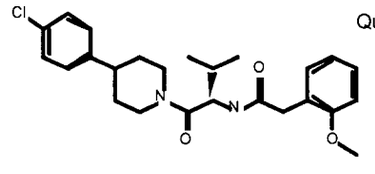
Los ejemplos 335 hasta 404, como se describen en la Tabla 13, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75. En la síntesis de los Ejemplos 344 hasta 404, el ácido apropiado necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 75. Los ejemplos 404, 398, 399, 401 y 403 se prepararon de los ésteres correspondientes de los Ejemplos 395, 396, 397, 400 y 402, respectivamente, por medio de hidrólisis estándar.

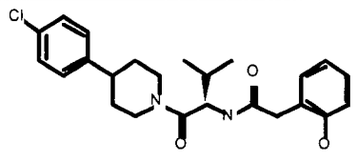
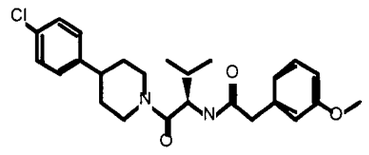
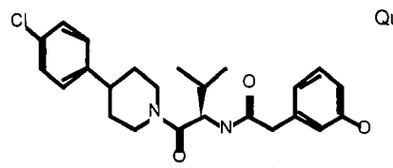
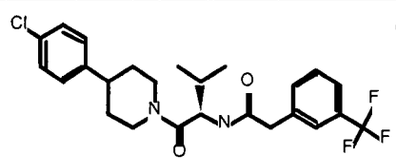
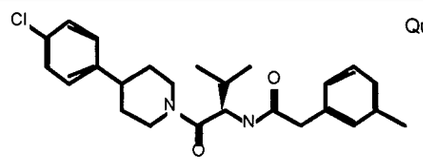
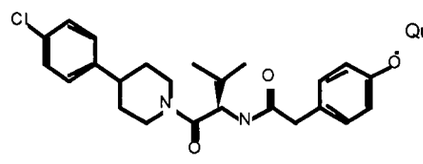
TABLA 13

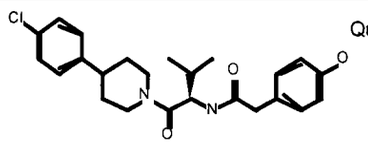
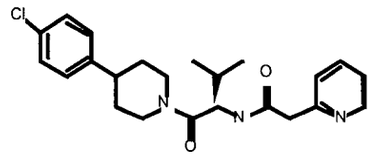
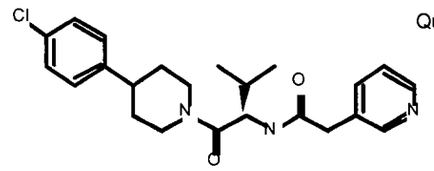
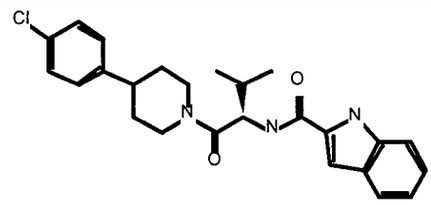
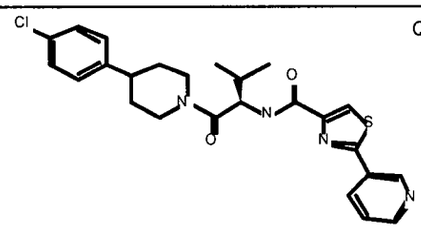
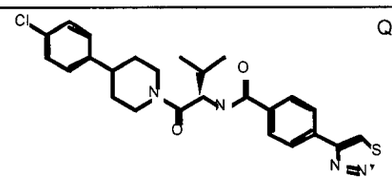
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
335	 Quiral	450.3
336	 Quiral	466.3
337	 Quiral	416.3
338	 Quiral	512.2
339	 Quiral	427.3
340	 Quiral	433.4

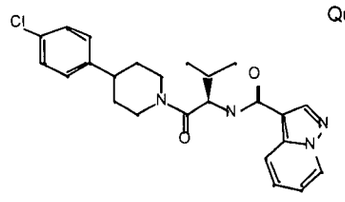
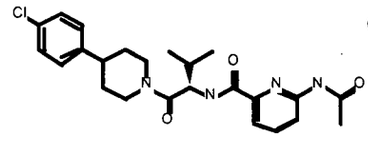
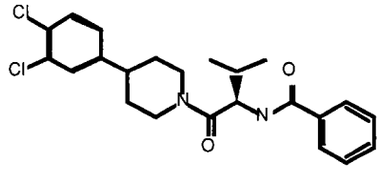
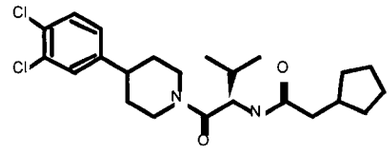
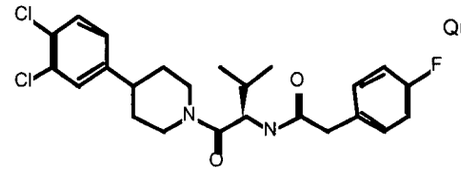
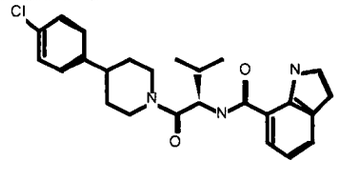
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
341	 Quiral	433.3
342	 Quiral	450.3
343	 Quiral	497.2
344	 Quiral	429.2
345	 Quiral	455.3
346	 Quiral	449.2

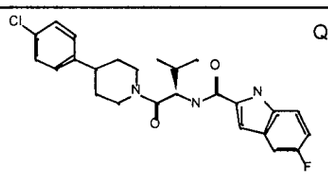
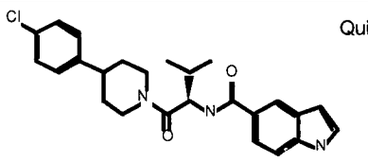
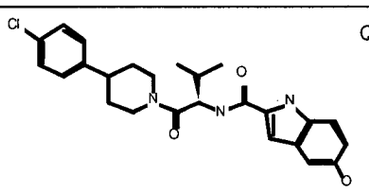
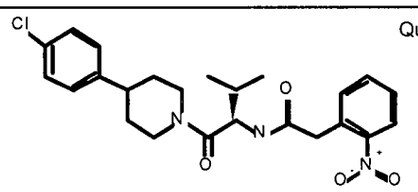
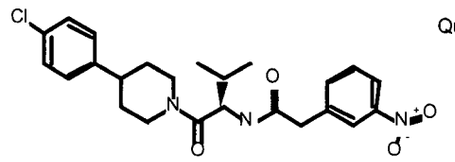
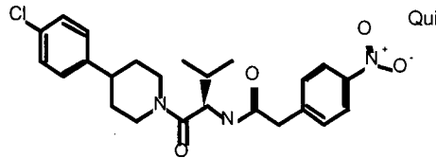
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
347	 Quiral	433.2
348	 Quiral	457.3
349	 Quiral	450.3
350	 Quiral	418.3
351	 Quiral	429.2
352	 Quiral	466.2

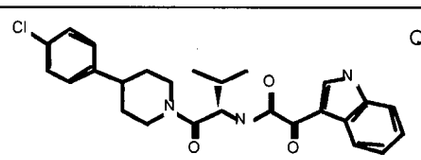
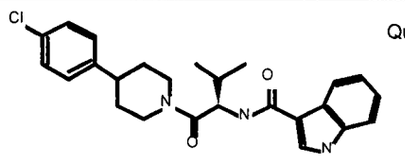
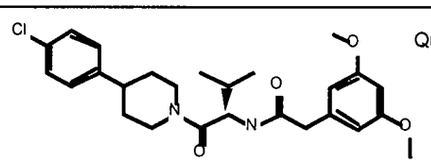
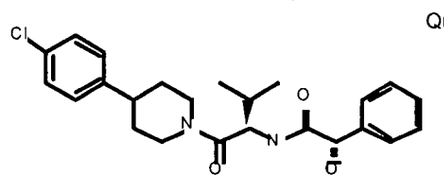
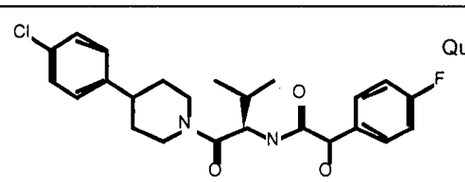
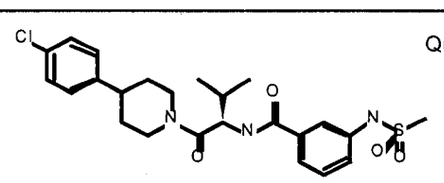
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
353	 Quiral	445.2
354	 Quiral	478.2
355	 Quiral	475.3
356	 Quiral	430.2
357	 Quiral	414.3
358	 Quiral	443.3

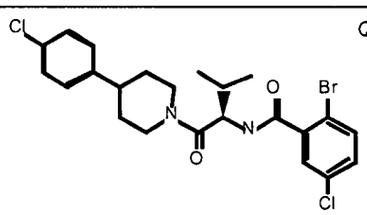
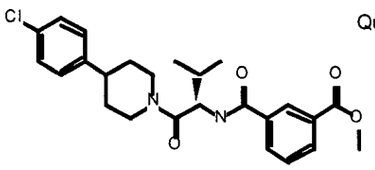
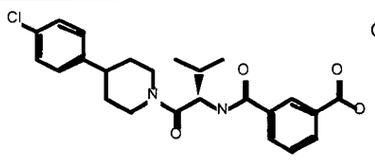
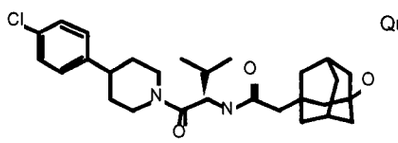
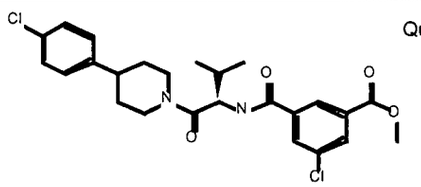
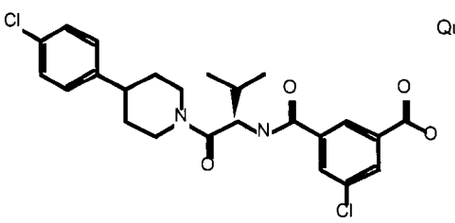
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
359	 Quiral	429.3
360	 Quiral	443.3
361	 Quiral	429.3
362	 Quiral	481.2
363	 Quiral	427.3
364	 Quiral	443.3

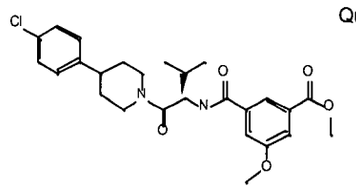
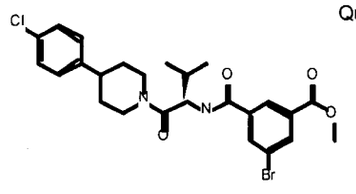
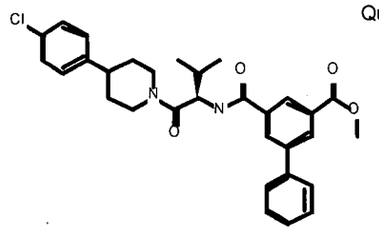
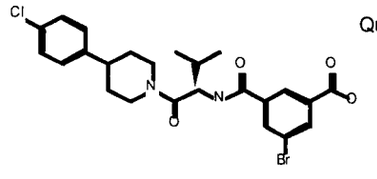
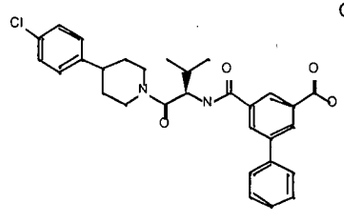
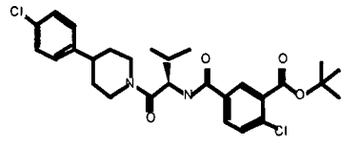
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
365	 Quiral	429.3
366	 Quiral	414.3
367	 Quiral	414.3
368	 Quiral	438.2
369	 Quiral	483.2
370	 Quiral	483.2

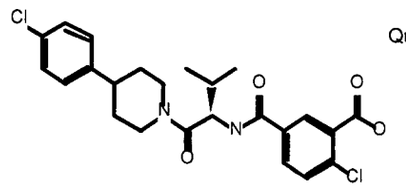
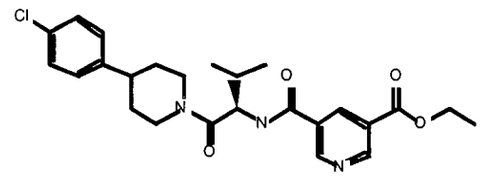
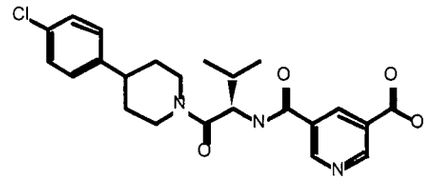
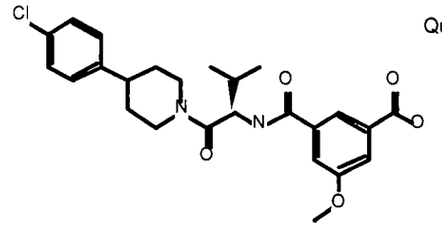
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
371	 Quiral	439.3
372	 Quiral	457.3
373	 Quiral	433.2
374	 Quiral	439.3
375	 Quiral	465.3
376	 Quiral	438.4

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
377	 Quiral	456.4
378	 Quiral	438.4
379	 Quiral	454.4
380	 Quiral	458.1
381	 Quiral	458.2
382	 Quiral	458.0

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
383	 Quiral	466.3
384	 Quiral	438.3
385	 Quiral	473.3
386	 Quiral	429.3
387	 Quiral	447.3
388	 Quiral	492.2

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
389	 Quiral	513.2
390	 Quiral	457.3
391	 Quiral	443.1
392	 Quiral	487.3
393	 Quiral	491.2
394	 Quiral	477.0

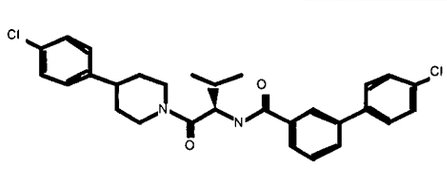
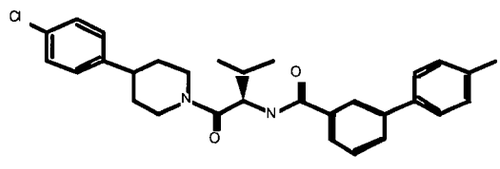
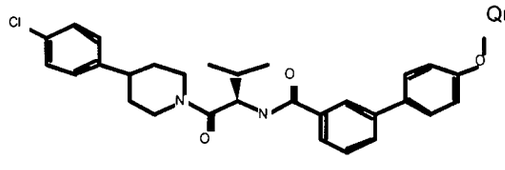
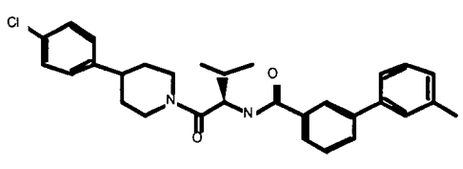
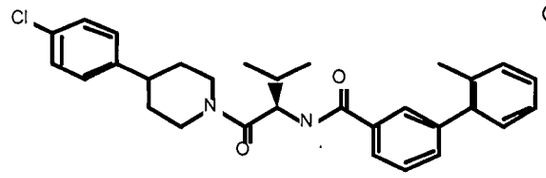
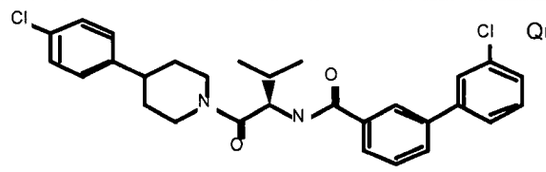
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
395	 Quiral	487.1
396	 Quiral	535.1
397	 Quiral	533.2
398	 Quiral	521.0
399	 Quiral	519.2
400	 Quiral	533.2

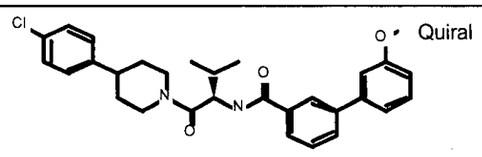
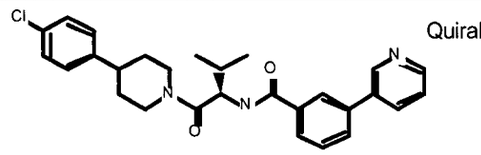
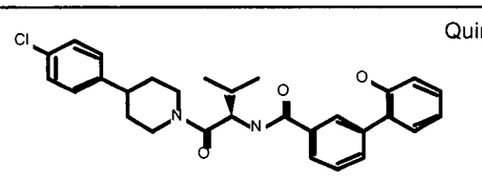
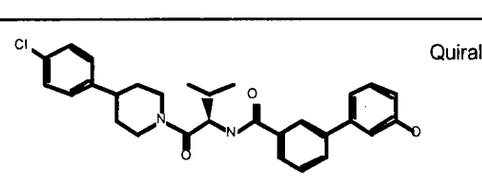
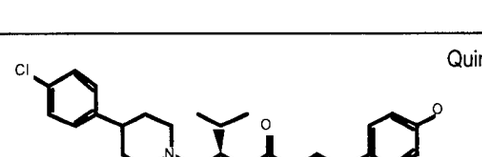
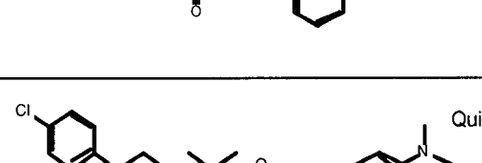
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
401	 Quiral	477.1
402	 Quiral	472.2
403	 Quiral	444.1
404	 Quiral	473.0

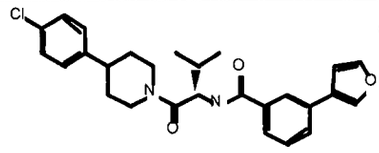
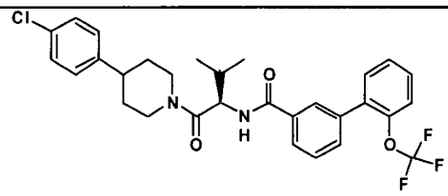
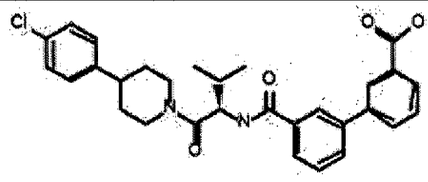
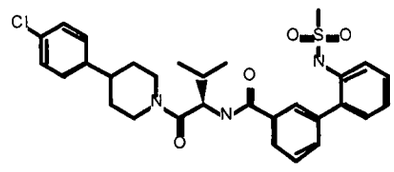
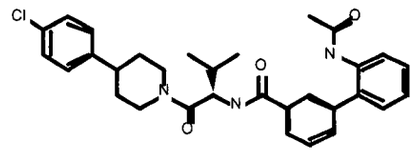
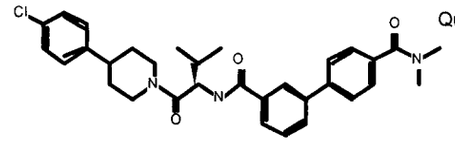
EJEMPLOS 405 HASTA 438

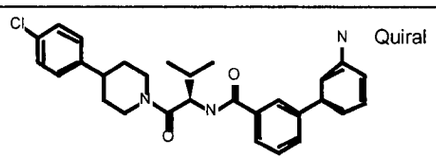
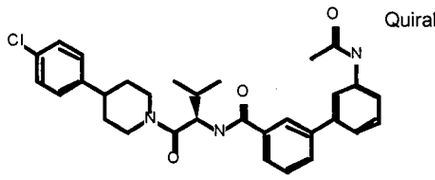
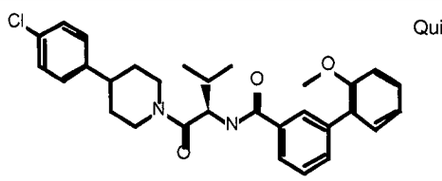
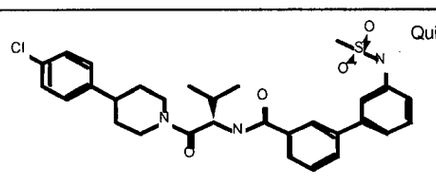
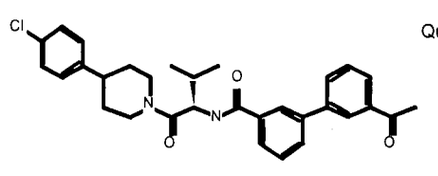
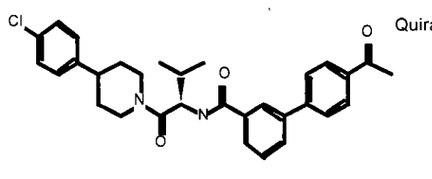
Los ejemplos 405 hasta 438, como se describen en la Tabla 14, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 294. En la síntesis de los Ejemplos 404 hasta 438, el ácido borónico necesario para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido 3-cianofenilborónico usado en el Ejemplo 294.

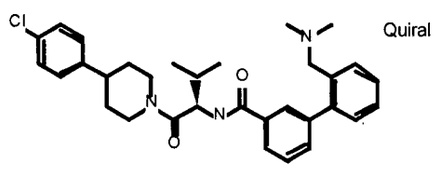
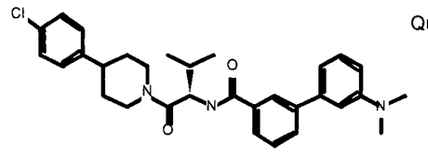
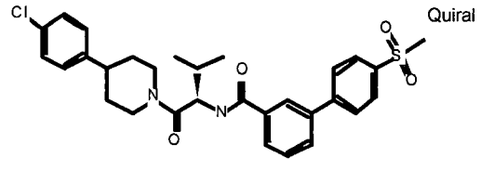
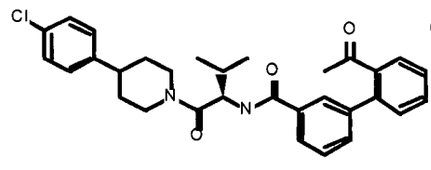
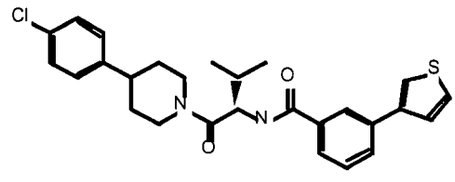
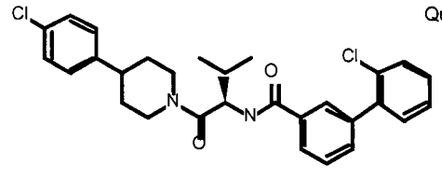
TABLA 14

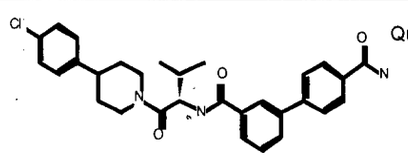
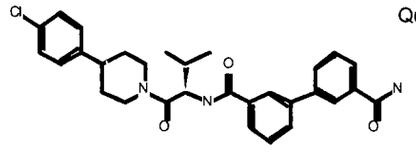
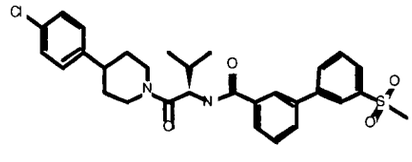
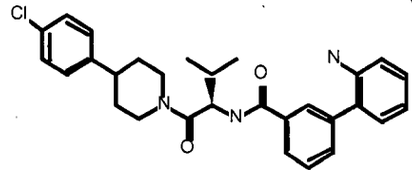
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
405	 Quiral	509.3
406	 Quiral	489.4
407	 Quiral	505.4
408	 Quiral	489.4
409	 Quiral	489.4
410	 Quiral	509.3

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
411	 Quiral	505.4
412	 Quiral	476.3
413	 Quiral	491.3
414	 Quiral	491.3
415	 Quiral	491.3
416	 Quiral	518.4

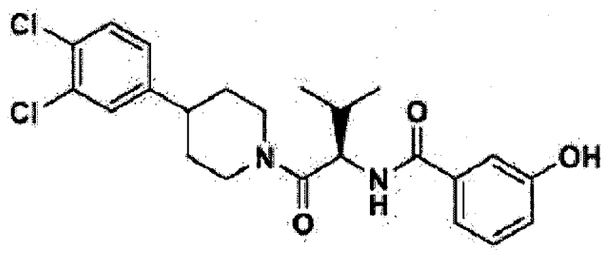
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
417	 Quiral	465.3
418		559.3
419	 Quiral	519.3
420	 Quiral	568.3
421	 Quiral	532.3
422	 Quiral	546.3

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
423	 Quiral	490.3
424	 Quiral	532.3
425	 Quiral	505.3
426	 Quiral	568.3
427	 Quiral	517.3
428	 Quiral	517.3

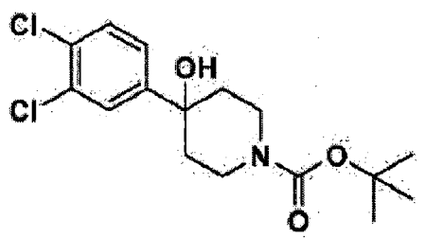
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
429	 Quiral	532.3
430	 Quiral	518.3
431	 Quiral	553.3
432	 Quiral	517.3
433	 Quiral	481.2
434	 Quiral	509.2

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
435	 Quiral	518.3
436	 Quiral	518.3
437	 Quiral	553.2
438	 Quiral	490.3

EJEMPLO 439

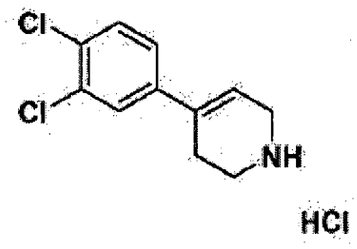


Etapa 1: 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo



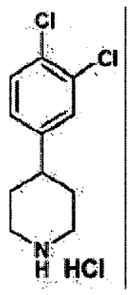
El n-BuLi (2.5 M, 2 mL, 5.21 mmol) se agregó en una solución de 4-bromo-1,2-diclorobenceno (1.07 g, 4.74 mmol) en THF seco (10 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.95 g, 4.74 mmol) en THF (5 mL) se agregó. La mezcla se agitó además a -78°C durante 1h. Después de este tiempo, la reacción se apagó con NH_4Cl (ac., 15 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando 10-30% de acetato de etilo en hexanos como un eluyente para proporcionar 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.6 g, 90% de pureza, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM encontrado: 346.3 (M^+).

Etapa 2: clorohidrato de 4-(3,4-Diclorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



El HCl (conc., 1.5 mL) se agregó lentamente a un matraz que contiene 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se calentó hasta 90°C durante 5h y luego se enfrió durante la noche. El precipitado resultante se colectó por filtración para dar clorohidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (107 mg, 70% de rendimiento). EM encontrado: 215.6 (M^+).

Etapa 3: clorohidrato de 4-(3,4-Diclorofenil)piperidina



Un globo llenado con hidrógeno se cargó en una solución de clorohidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridina (107 mg, 0.41 mmol) en la presencia de Pd/C al 5% (5% mmol) despues el sistema de desgasificó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, se filtró, se enjuagó con MeOH y luego se concentrón para dar clorohidrato de 4-(3,4-Diclorofenil)piperidina (79 mg, 72% de rendimiento) como un aceite. EM encontrado: 266.4 (M^+).

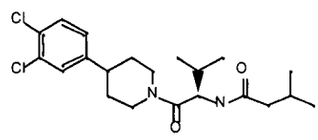
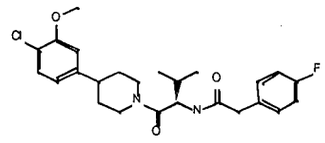
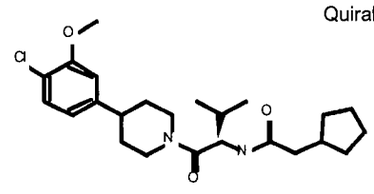
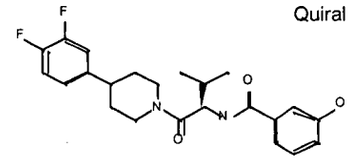
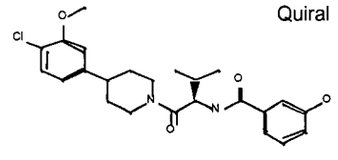
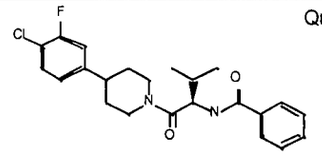
Etapa 4: Ejemplo 439

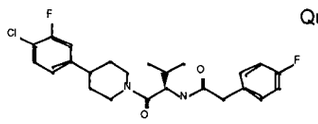
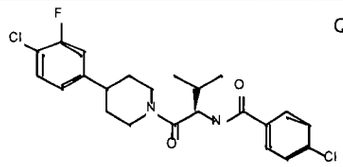
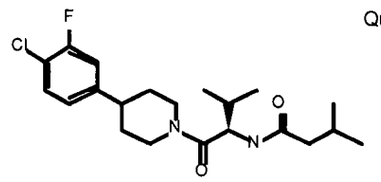
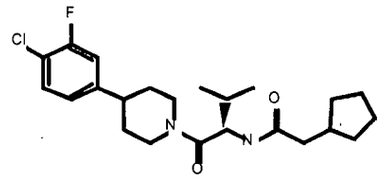
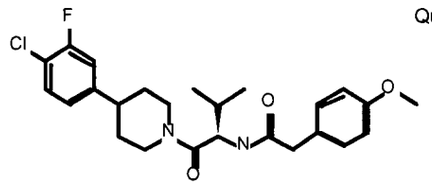
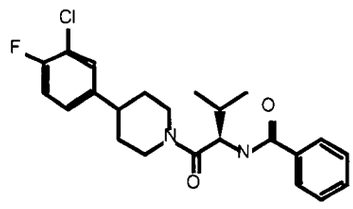
El ejemplo 439 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75 al hacer reaccionar clorohidrato de 4-(3,4-diclorofenil)piperidina con N-Boc-D-valina, seguido por eliminación de grupo Boc y acoplamiento con ácido 3-hidroxi benzoico. EM encontrado 449.2 (M^+).

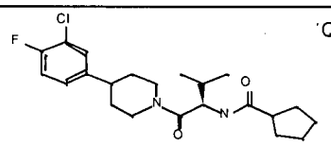
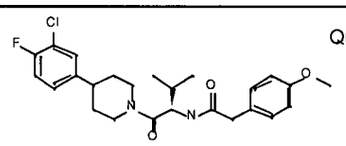
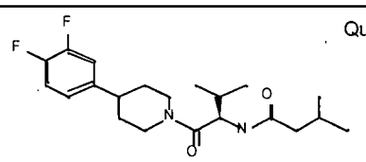
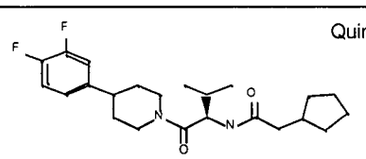
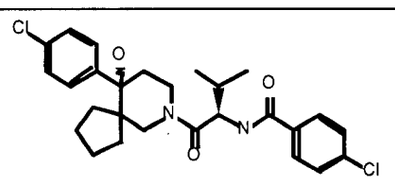
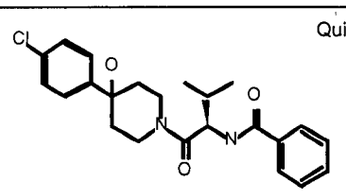
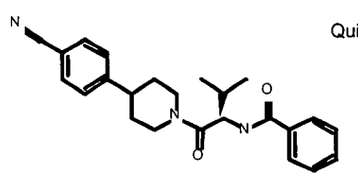
EJEMPLOS 440 HASTA 458

Los ejemplos 440 hasta 458, como se describen en la Tabla 15, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 439. En la síntesis de los Ejemplos 449 hasta 458, el ácido apropiado y piperidina necesaria para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 439.

TABLA 15

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
440	 Quiral	413.2
441	 Quiral	461.3
442	 Quiral	435.3
443	 Quiral	417.3
444	 Quiral	445.3
445	 Quiral	417.3

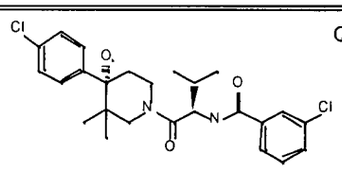
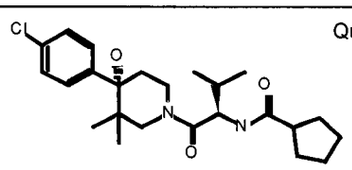
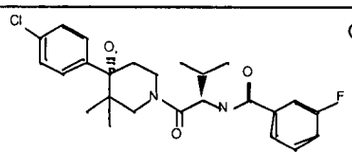
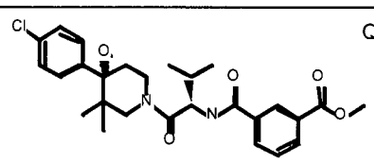
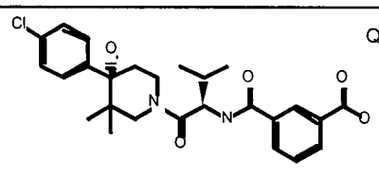
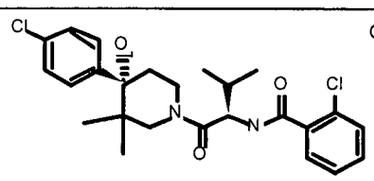
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
446	 Quiral	449
447	 Quiral	451.3
448	 Quiral	397.3
449	 Quiral	423.3
450	 Quiral	461.3
451	 Quiral	417.3

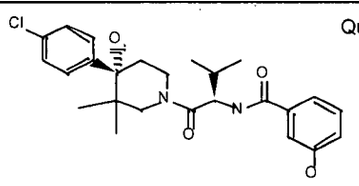
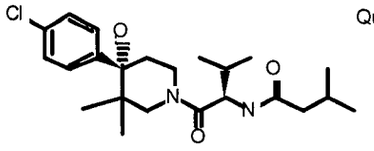
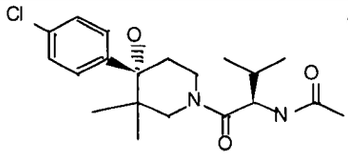
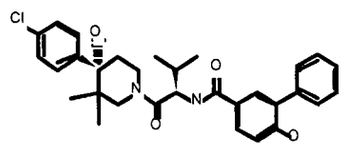
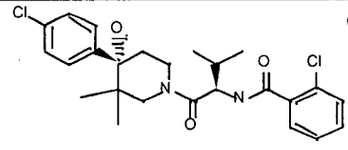
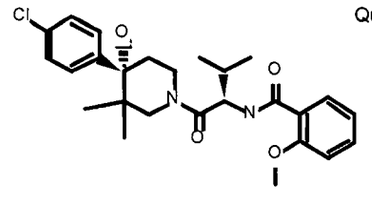
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
452	 Quiral	409.3
453	 Quiral	461.3
454	 Quiral	381.4 (M+H)
455	 Quiral	407.4 (M+H)
456		503.2
457	 Quiral	415
458	 Quiral	390.2 (M+H)

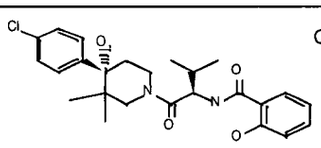
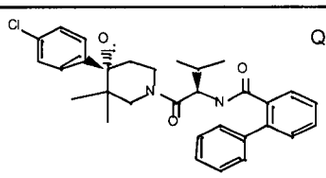
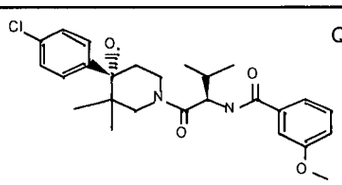
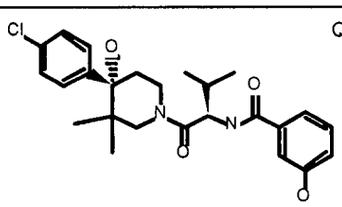
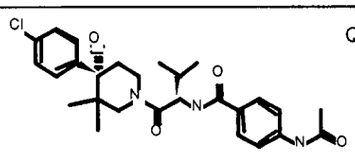
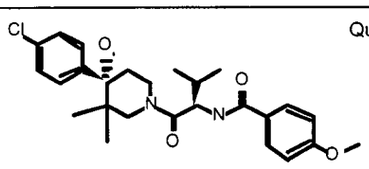
EJEMPLOS 459 HASTA 497

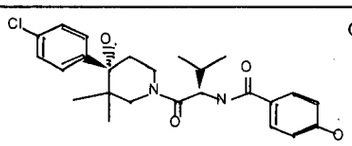
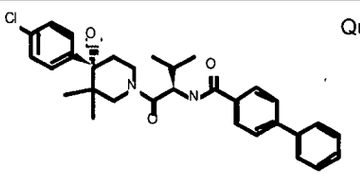
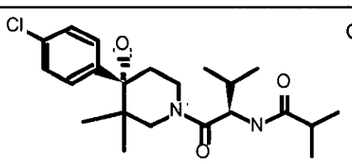
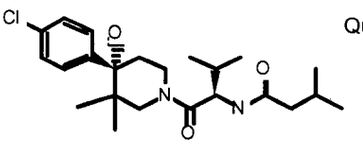
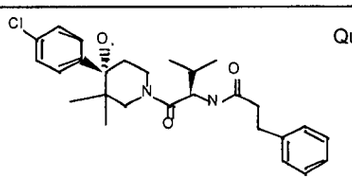
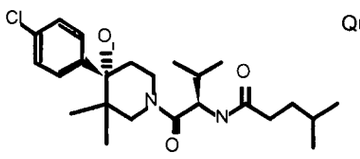
Los ejemplos 459 hasta 497, como se describen en la Tabla 16, se prepararon en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 328. En la síntesis de los Ejemplos 459 hasta 496, el ácido apropiado y piperidina necesaria para producir el producto enlistado se usó en lugar del ácido benzoico usado en el Ejemplo 328. Los ejemplos 463, 496 y 497 se prepararon de los ésteres correspondientes de los Ejemplos 462, 494 y 495, respectivamente, por medio de hidrólisis estándar.

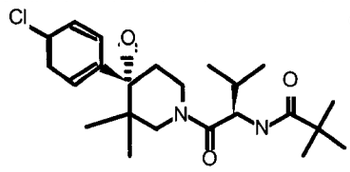
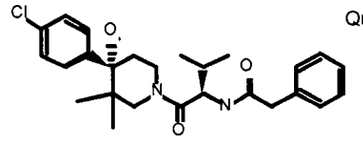
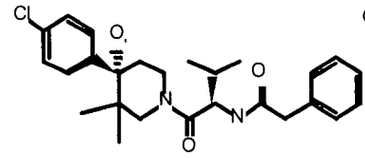
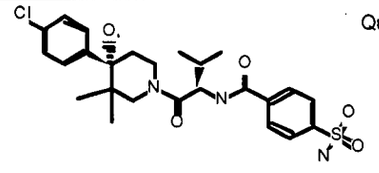
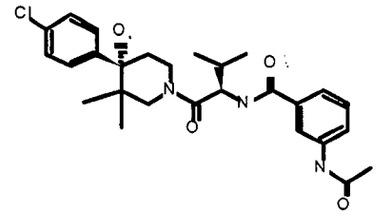
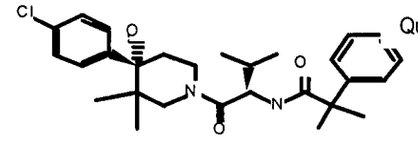
TABLA 16

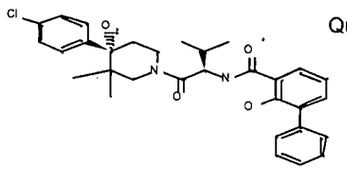
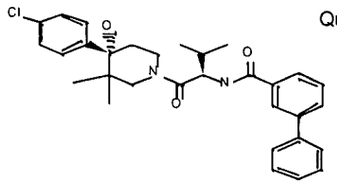
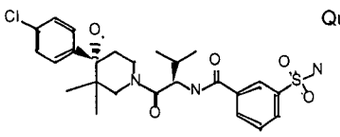
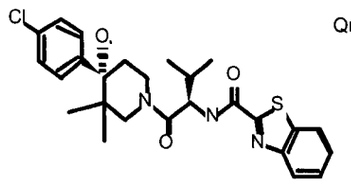
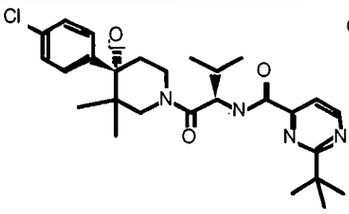
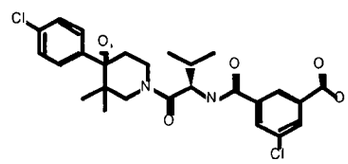
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
459	 Quiral	477.2
460	 Quiral	436.3 (M+H)
461	 Quiral	461.2
462	 Quiral	501.3
463	 Quiral	487.3
464	 Quiral	477.2

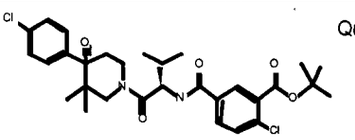
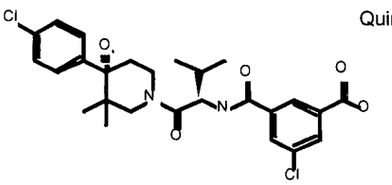
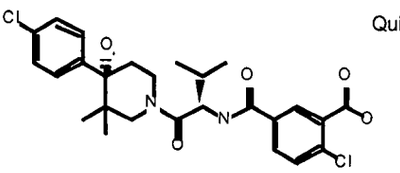
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
465	 Quiral	459.2
466	 Quiral	423.3
467	 Quiral	381.3
468	 Quiral	535.3
469	 Quiral	477.2
470	 Quiral	473.3

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
471	 Quiral	459.3
472	 Quiral	519.3
473	 Quiral	473.3
474	 Quiral	459.2
475	 Quiral	500.3
476	 Quiral	473.3

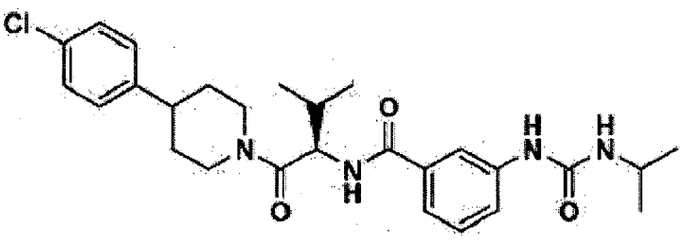
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
477	 Quiral	459.3
478	 Quiral	519.4
479	 Quiral	409.4
480	 Quiral	423.3
481	 Quiral	471.3
482	 Quiral	437.4

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
483	 Quiral	423.4
484	 Quiral	457.3
485	 Quiral	483.3
486	 Quiral	522.3
487	 Quiral	500.3
488	 Quiral	485.2

Ejemplo	Estructura	EM (M+)
489	 Quiral	535.3
490	 Quiral	519.3
491	 Quiral	522.3
492	 Quiral	500.3
493	 Quiral	501.3
494	 Quiral	535.2

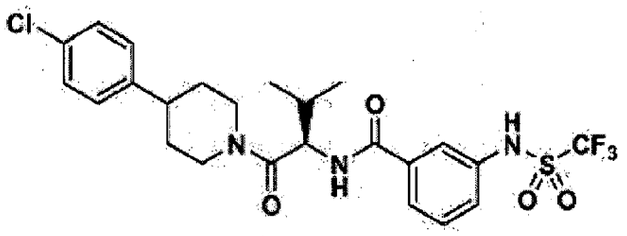
Ejemplo	Estructura	EM (M+)
495	 Quiral	577.2
496	 Quiral	521.1
497	 Quiral	521.1

EJEMPLO 498



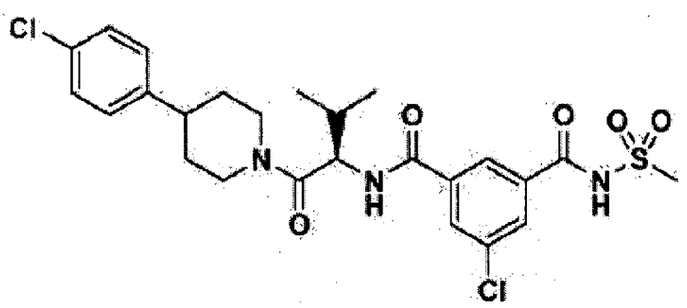
El ejemplo 498 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 309 con excepción de que isopropil isocianato se usó en lugar de cloruro de isobutirilo. EM encontrado: 499.3 (M^+).

EJEMPLO 499



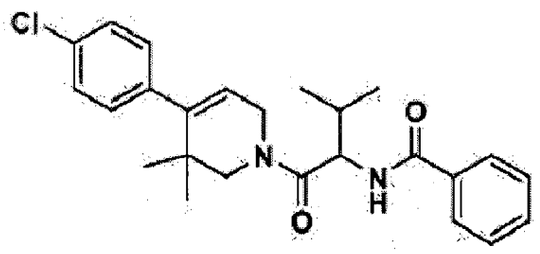
El ejemplo 499 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 309 con excepción de que anhídrido trifluorometansulfónico se usó en lugar de cloruro de isobutirilo. EM encontrado: 545.9 (M^+).

EJEMPLO 500



El ejemplo 500 se preparó al hacerse reaccionar con metil sulfonamida y el Ejemplo 394 en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 1. EM encontrado: 553.9 (M^+).

EJEMPLO 501



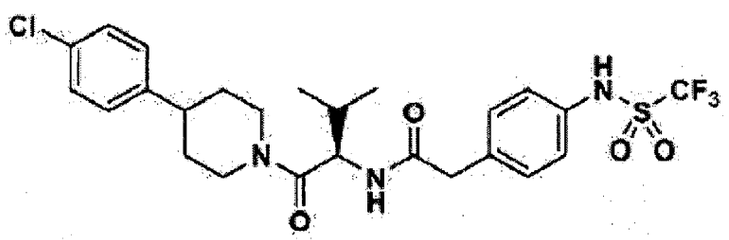
Etapa 1: 4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

El (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol se deshidrató bajo condiciones ácidas en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 439 para dar 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3, 6-tetrahidropiridina.

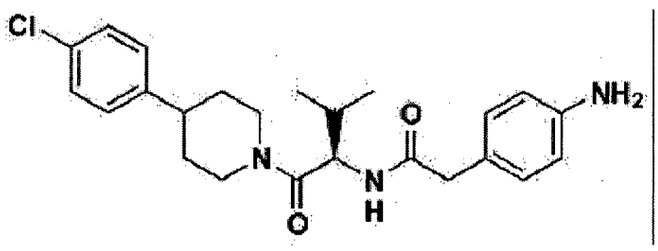
Etapa 2: Ejemplo 501

La 4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina se acopló con N-benzoil valina racémica en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 1 para dar el Ejemplo 501. EM encontrado: 426.3 (M^+).

EJEMPLO 502



Etapa 1: (R)-2-(4-aminofenil)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

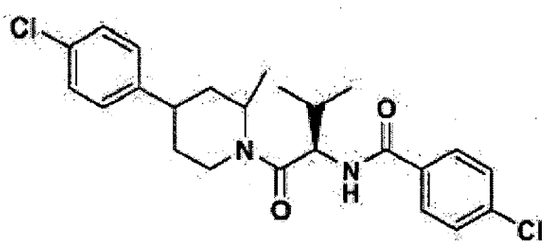


El ejemplo 382 se redujo bajo globo de hidrógeno en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 305 para proporcionar la amina anterior.

Etapa 2: Ejemplo 502

La amina de la Etapa 1 se trató con anhídrido trifluorometansulfónico para proporcionar el Ejemplo 502. EM encontrado: 560.1 (M^+).

EJEMPLO 503



Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de N-Boc-4-clorofenilpiperidina (6.0 g,

20.3 mmol) en éter (50 mL) se enfrió hasta -78°C y TMEDA (6.73 mL, 44.6 mmoL) se agregó seguido por sec-butil litio (17.4 mL, 24.3 mmol) mientras se mantiene la temperatura debajo de -60°C. Despues de agitarse durante 5 h, el yodometano (1 eq) se agregó y la reacción se permitió entibiar hasta temperatura ambiente. Una vez a la temperatura prescrita, la reacción se apagó con agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (50 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El aceite se purificó por CLAR para dar 4-(4-clorofenil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.35 g, 22% de rendimiento) como un aceite. EM encontrado: 310.3 (M+H).

Etapa 2: clorohidrato de 4-(4-Clorofenil)-2-metilpiperidina

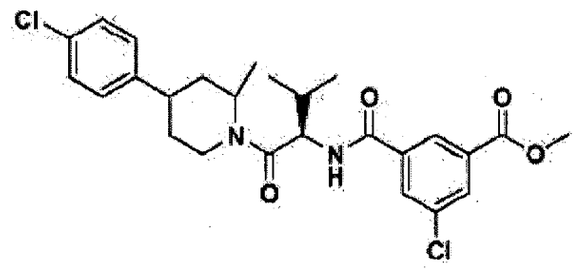
El clorohidrato de 4-(4-Clorofenil)-2-metilpiperidina se preparó de 4-(4-clorofenil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en una manera similar como se describe para la preparación de la Etapa 2, Ejemplo 439.

Etapa 3: Ejemplo 503

El clorohidrato de 4-(4-Clorofenil)-2-metilpiperidina se convirtió hasta el Ejemplo 503 en una manera similar como se describe para la preparación de la secuencia de 3 etapas resumida en la Preparación C y Ejemplo 75 (EDC/HOBt acoplado con Boc-D-valina, la

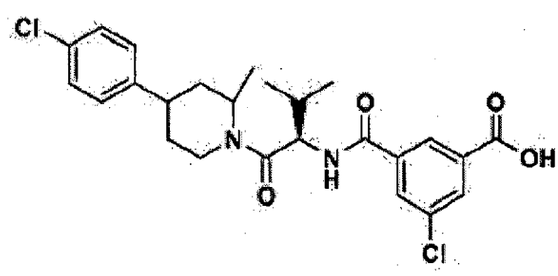
eliminación Boc con HCl en dioxano, y finalmente EDC/HOBt acoplado con ácido 4-cloro benzoico). EM encontrado: 447.2 (M+)

EJEMPLO 504



El ejemplo 504 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 503 usando clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona con excepción de que el ácido 3-cloro-5-(metoxicarbonil)benzoico se usó en lugar de ácido 4-cloro benzoico en la Etapa 3. EM encontrado: 505.1 (M+).

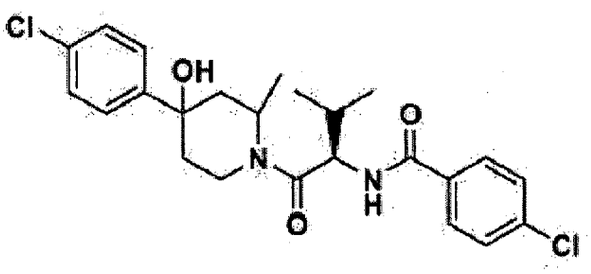
EJEMPLO 505



El ejemplo 505 se preparó de 504 bajo condiciones de hidrólisis de éster estándar (NaOH 1N, metanol). EM

encontrado: 491.2 (M+).

EJEMPLO 506



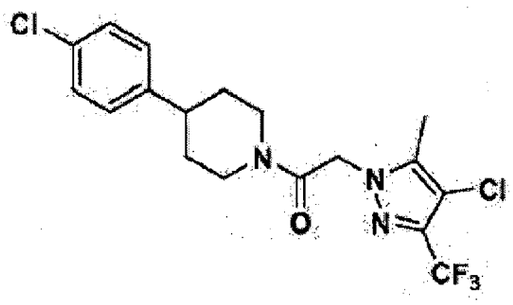
Etapa 1: clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona

El clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se preparó de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 439. EM encontrado: 463.2.

Etapa 2: Ejemplo 506

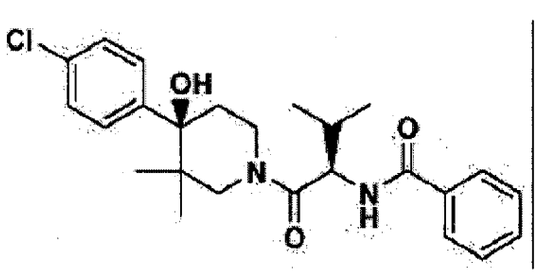
El ácido 4-Clorobenzoico se acopló hasta clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 75. EM encontrado: 463.2 (M+).

EJEMPLO 507



A una solución agitada de ácido 2-(4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (ver E.U.A. 2004/0162282, 36.5 mg, 0.15 mmol), EDCi (32 mg 0.17 mmol) y HOBt (22 mg, 0.17 mmol) en DMF (0.3 mL) se agregó clorohidrato de 4-clorofenilpiperidina (42 mg, 0.18 mmol) y DIPEA (66 µL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y luego se purificó directamente por CLAR para proporcionar el ejemplo 507 (46.5 mg, 74%) como un sólido blanco. EM encontrado: 420.1 (M+).

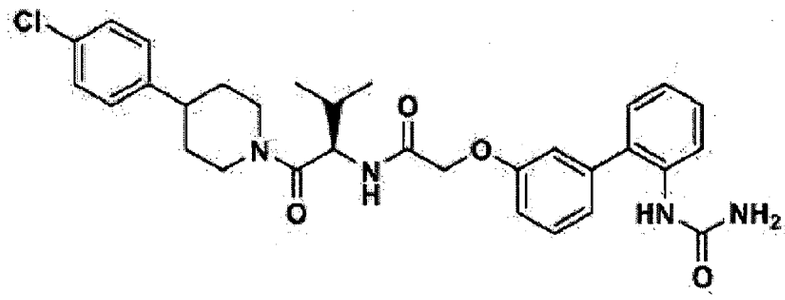
EJEMPLO 508



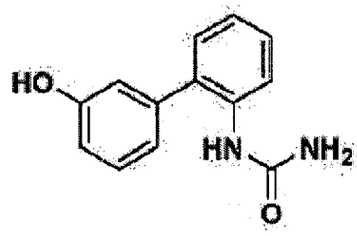
El ejemplo 508 se preparó en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 328 usando (R)-4-(4-

clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol. EM encontrado: 443.3 (M+).

EJEMPLO 509



Etapa 1: 1-(3'-hidroxibifenil-2-il)urea



El 3-Hidroxi fenol y 2-bromofenil urea se hicieron reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado Suzuki en una manera similar como se describe para la preparación del Ejemplo 294 para proporcionar 1-(3'-hidroxibifenil-2-il)urea.

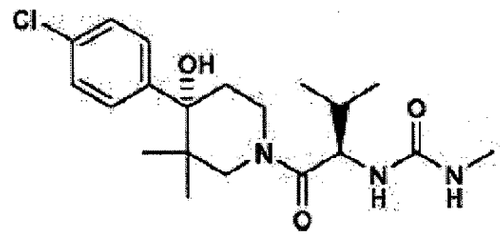
Etapa 2: Ejemplo 509

A una solución agitada de (R)-2-cloro-N-(1-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-

il)acetamida (40 mg, 0.14 mmol) y K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó 1-(3'-hidroxibifenil-2-il)urea (32 mg, 0.14 mmol). Una vez completada la adición, la mecla de reacción se agitó durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el ejemplo 509 (36% de rendimiento). EM encontrado: 563.2 (M+).

EJEMPLO 510

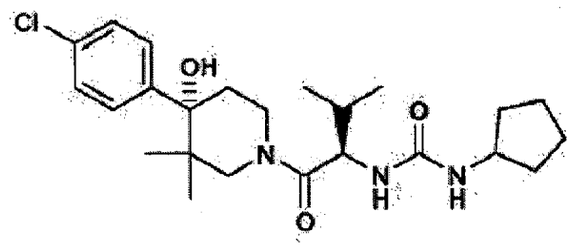
1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilurea



Un tubo de reacción se cargó con metil isocianato (3 µL), clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (20 mg) y THF (2 mL). La trietilamina (7.4 µL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice preparativa (100% EtOAc hasta 20% MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el ejemplo 510. EM encontrado: $(M + H)^+ = 396.3$.

EJEMPLO 511

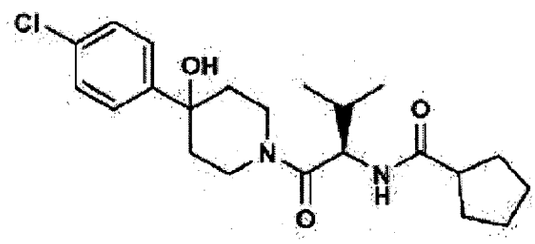
1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-ciclopentilurea



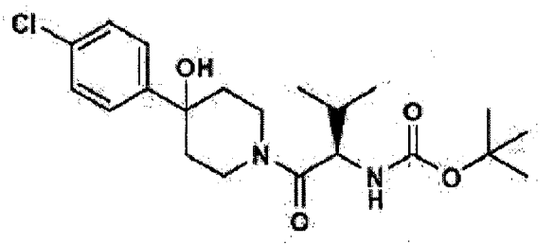
Un tubo de reacción se cargó con ciclopentil isocianato (9 µL), clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30 mg) y THF (2 mL). La trietilamina (11 µL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la solución resultante se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice preparativa (100% EtOAc hasta 20% $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el ejemplo 511. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450.2$.

EJEMPLO 512

(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentancarboxamida

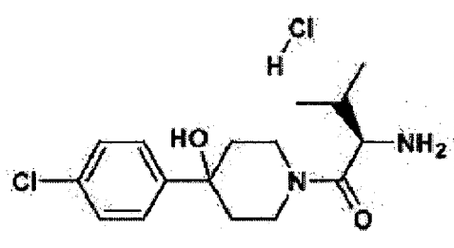


Etapa 1: 1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



La N-Boc-D-valina (2.22g, 10.2 mmol), EDC (1.96 g, 10.2 mmol), HOBt (1.38 g, 10.2 mmol) se disolvió en diclorometano (40 mL). DIPEA (4.0 mL, 23.3 mmol) y 4-hidroxi-(4-clorofenil)piperidina (1.98 g, 9.34 mmol) se agregó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se concentró y el residuo aceitoso resultante se dividió entre EtOAc (150 mL) y agua (50 mL), se agitó y luego se separó. La capa orgánica luego se lavó con ?aHCO_3 acuoso (50 mL) y salmuera y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido. La solución se filtró y se concentró para dar 1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (3.9 g) como una espuma blanca. EM encontrado: $(M+)^+$ = 411.1.

Etapa 2: clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



Una solución 4M de HCl en dioxano (10 mL) se agregó a 1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (2.0 g) y la solución resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, el solvente se removió por evaporación rotatoria para proporcionar un aceite. El aceite se secó durante la noche in vacuo para proporcionar clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona como una espuma blanca.

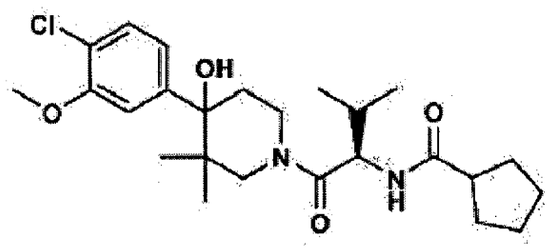
Etapa 3: Ejemplo 512

A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (31.1 mg, 0.09 mmol) y cloruro de ciclopentan carbonilo (12 µL, 0.09 mmoL) en diclorometano (0.5 mL) se agregó DIPEA (34.3 µL, 0.2 mmol) y la solución de reacción se permitió agitar a temperatura ambiente durante 1h. Los

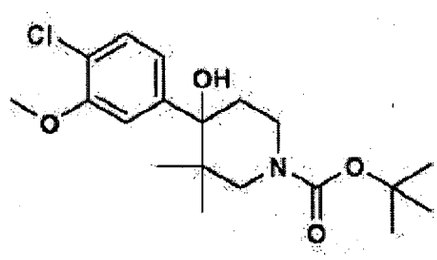
solventes se removieron y el residuo se dividió entre EtOAc (3 mL) y agua (1.5 mL). Las capas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía en columna (33% EtOAc/heptano) para proporcionar el Ejemplo 512 (29.1 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado 407.04 (M+)+; CLAR tr 3.66 min.

EJEMPLO 513

(N-((2R)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentancarboxamida

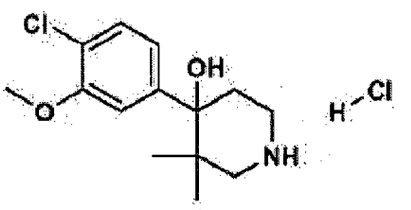


Etapa 1: 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo



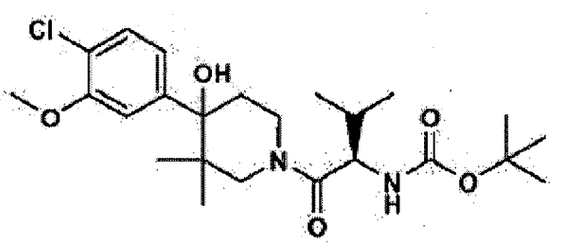
A una solución de 5-bromo-2-cloro-anisol (1.613 g, 7.3 mmol) en THF (15 mL) a -78°C se agregó n-butil litio (4.75 mL, 7.6 mmol, 1.6 M) gota a gota durante 15 min y la solución resultante se permitió agitar a -78°C durante 1 h. Una solución de 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado en la manera descrita en la Solicitud de Patente Internacional WO 04/043965, 754 mg, 3.32 mmol) en THF (5 mL) se agregó gota a gota por medio de cánula. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C luego se permitió entibiar hasta temperatura ambiente lentamente durante 30 min en cuyo tiempo la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se apagó por la adición de NH_4Cl ac, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (15% hasta 33% hasta 50% EtOAc/heptano para proporcionar 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (728 mg, 60% de rendimiento).

Etapa 2: clorohidrato de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol



El 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.36 g, 2.39 mmol) se agregó HCl 4N en dioxano (10 mL) y se agitó durante 30 min. Los solventes se removieron in vacuo y los sólidos resultantes se secaron azeotrópicamente con tolueno y luego se secaron además bajo alto vacío para proporcionar clorohidrato de 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol como un sólido blanco.

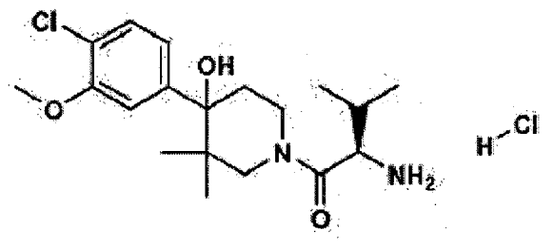
Etapa 3: (2R)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo



La N-Boc-D-valina (85 mg, 0.39 mmol), EDC (75 mg,

0.39 mmol), HOBt (53 mg, 0.39 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL). El clorohidrato de 4-(4-Cloro-3-metoxifenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (100 mg, 0.33 mmol) se agregó seguido por DIPEA (136 µL, 0.78 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se concentró y el residuo aceitoso resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (10% hasta 50% EtOAc/heptano) para proporcionar (2R)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1- oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (153 mg, 99% de rendimiento) EM encontrado: $(M\text{-}Boc)^+$ = 396.3.

Etapa 4: clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



El (2R)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (153 mg, 0.33 mmol) se agregó HCl 4? en dioxano (2 mL) y se agitó durante 60 min. Los solventes se removieron in vacuo y los sólidos resultantes se secaron

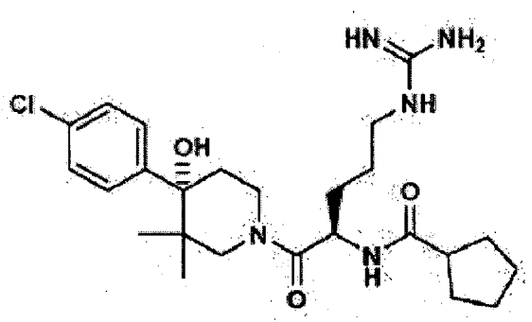
azeotrópicamente con tolueno y luego se secaron además bajo alto vacío para proporcionar clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona como un sólido blanco.

Etapa 5: Ejemplo 513

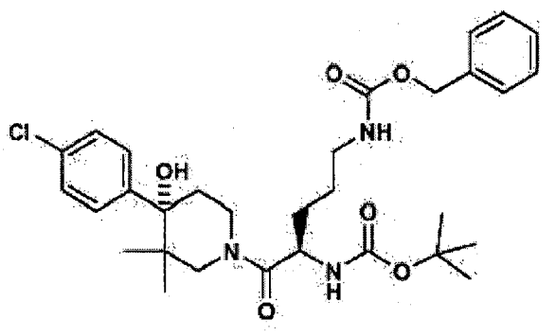
A una solución de clorohidrato de (2R)-2-amino-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (20 mg, 0.05 mmol) y cloruro de ciclopentan carbonilo (7.4 µL, 0.06 mmoL) en diclorometano (0.3 mL) se agregó DIPEA (22 µL, 0.13 mmol) y la solución de reacción se permitió agitar a temperatura ambiente durante 16h. Los solventes se removieron y el residuo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 513 (14.5 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado 465.3 $(M+)^+$; CLAR tr 3.89 min.

EJEMPLO 514

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)ciclopentancarboxamida

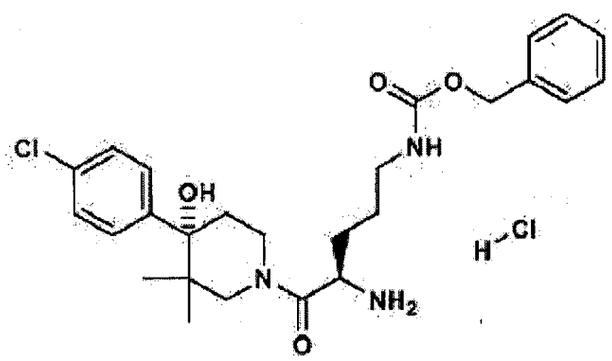


Etapa 1:



A una solución de Boc-D-ORN(Cbz)-OH (336 mg, 0.92 mmol), EDC (176 mg, 0.92 mmol) y HOBt (124 mg, 0.92 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó (S)-4(4-clorfenil)-3,3-dimetilpiperdin-4-ol (200 mg, 0.83 mmol) seguido por DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol). La solución se agitó durante 2 h luego se vació en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ acuoso, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el sólido crudo que se usó sin purificación adicional. EM encontrado 588.4 $(M+)^+$.

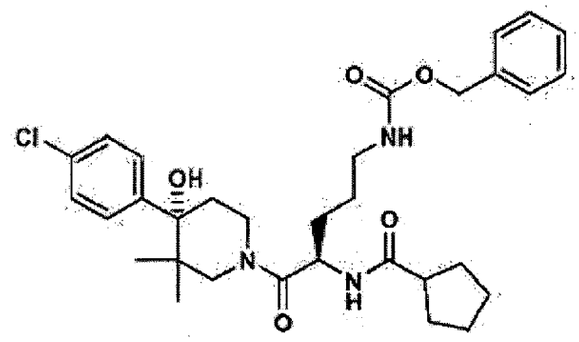
Etapa 2: clorohidrato de (R)-4-amino-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-oxopentilcarbamato de bencilo



El producto de la etapa 1, arriba se desprotegió en HCl 4N

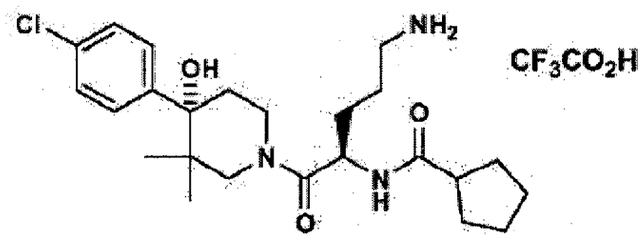
en dioxano (5 mL) para proporcionar clorohidrato de (R)-4-amino-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-oxopentilcarbamato de bencilo (463 mg, producto crudo).

Etapa 3: (R)-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-4-(ciclopentancarboxamido)-5-oxopentilcarbamato de bencilo



El clorohidrato de (R)-4-amino-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-oxopentilcarbamato de bencilo (50.5 mg, 0.096 mmol) se disolvió en diclorometano (0.5 mL) y se agregó cloruro de ciclopentan carbonilo (14 µL, 0.12 mmol) seguido por DIPEA (42 µL, 0.24 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se concentró, y se dividió entre EtOAc (2 mL) y $NaHCO_3$ acuoso (0.5 mL). La capa EtOAc se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar (R)-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-4-(ciclopentancarboxamido)-5-oxopentilcarbamato de bencilo que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: 2,2,2-trifluoroacetato de N-((R)-5-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)ciclopentancarboxamida



El (R)-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-4-(ciclopentancarboxamido)-5-oxopentilcarbamato de bencilo (0.096 mmol de la etapa 3) se agregó HBr en ácido acético (0.5 mL) y la solución resultante se agitó durante 1 h. El éter (15 mL) se agregó y se continúo agitando durante una hora adicional. El éter se removió por medio de pipeta y los sólidos gomosos se lavaron nuevamente con éter. El residuo se disolvió en MeOH, se agregó carbonato de potasio sólido luego se filtró. La solución cruda se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de N-((R)-5-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)ciclopentancarboxamida (20.6 mg, 38% de rendimiento). EM encontrado 450.29 $(M+)^+$.

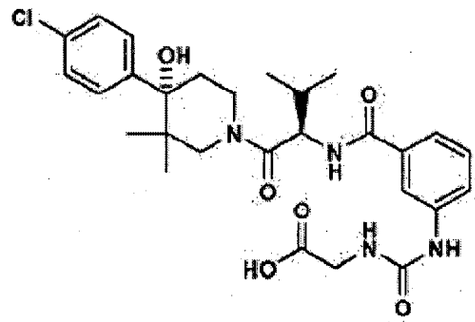
Etapa 5: Ejemplo 514

A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de N-((R)-5-

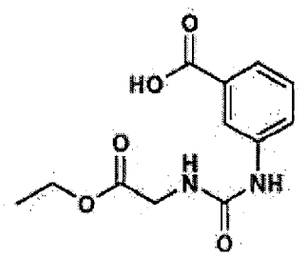
amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)ciclopentancarboxamida proporcionado (10.6 mg, 0.019 mmol) y clorohidrato de 1H-pirazol-1-carboxamidina (3.03 mg, 0.021 mmol) en DMF se agregó DIPEA (13.1 µl, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se diluyó con MeOH y se purificó directamente por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 514 (8.1 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado : 492.23 $(M+)^+$.

EJEMPLO 515

Acido 2-(3-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)ureido)acético

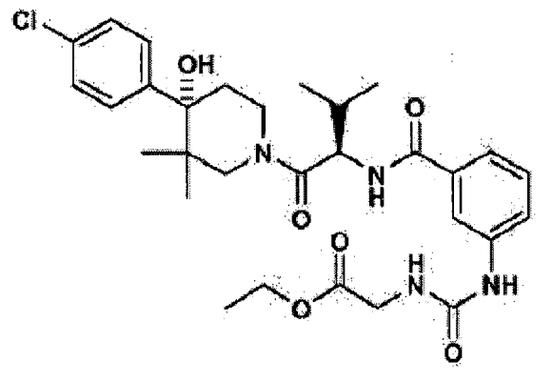


Etapa 1: ácido 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)benzoico



A una solución de ácido 3-aminobenzoico (140 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se agregó acetato de etil isocianato (150 µL, 1.3 mmol). La solución de reacción se permitió entibiarse hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18h. La mezcla luego se vació en EtOAc (40 mL) y se lavó sucesivamente con agua (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_3, se filtró y se concentró hasta un aceite que se usó sin purificación adicional. EM encontrado 267.17 $(M+)^+$.

Etapa 2: 2-(3-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)ureido)acetato de etilo



A un vial que se vuelve a sellar se agregó (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl, (24.1mg, 0.064 mmol), ácido 3-(3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)benzoico (17.10 mg, 0.064 mmol), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) (28.4 mg, 0.064 mmol). Los sólidos luego se

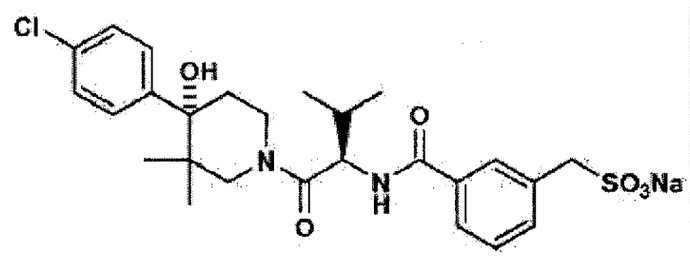
agregaron DMF (0.25 ml) seguido por DIPEA (0.022 mL, 0.126 mmol). Despues de agitar durante 1 h, agua (1.25 mL) se agregó a la mezcla de reacción y los sólidos precipitados se agitaron rápidamente durante varias horas. Los sólidos se colectaron por filtración y se lavaron con agua (2x0.5 mL) para dar 2-(3-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)ureido)acetato de etilo (34.8 mg, 90% de rendimiento) como sólido blanco. EM encontrado: 587.26 $(M+)^+$.

Etapa 3: Ejemplo 515

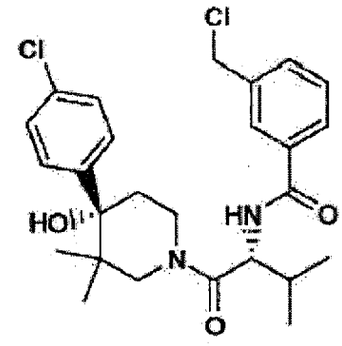
A una solución de 2-(3-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)ureido)acetato de etilo, (34 mg, 0.058 mmol) en THF (0.2 mL) y metanol (0.2 mL) se agregó NaOH acuoso (1N) (60 µL, 0.058 mmol). El CLAR/CLEM a 1h indica consumación completa del material de partida y la conversión del producto (559.26, M+). La reacción luego se neutralizó con HCl 1N (0.06 mL), se diluyó con agua (0.2 mL) y se concentró para remover los solventes orgánicos. La suspensión aceitosa resultante se disolvió en metanol y se purificó directamente por CLAR preparativa. El producto que contiene fracción se concentró y los sólidos se secaron bajo alto vacío para dar el Ejemplo 515 (27.7 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: 559.27 $(M+)^+$.

EJEMPLO 516

(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)metansulfonato de sodio



Etapa 1: 3-(Clorometil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



A una solución enfriada con hielo de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl, (30.3 mg, 0.089 mmol), en CH_2Cl_2 (0.8 mL) se agregó cloruro de 3-(clorometil)benzoilo (14 µL, 0.098 mmol) seguido por DIPEA (34.4 µL, 0.197 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego se dividió entre EtOAc y se diluyó $NaHCO_3$ acuoso. La capa acuosa se extrajo además con

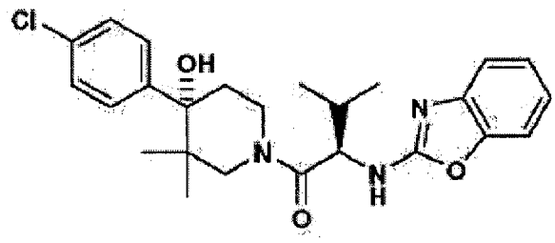
EtOAc luego se secó sobre Na_2SO_4. Se filtra, se agota, y se purifica rápido (20% EtOAc/heptano hasta 60% EtOAc/heptano) para proporcionar 3-(clorometil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (33 mg, 75% de rendimiento). EM encontrado: 491.20 $(M+)^+$.

Etapa 2: Ejemplo 516

A una solución de 3-(clorometil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida, (33 mg, 0.067 mmol) en etanol (0.25 mL)/agua (0.25 mL) se agregó sulfito de sodio (0.016 mL, 0.336 mmol) y el recipiente de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente luego se concentró en un rotoevaporador. La suspensión restante se cargó en un cartucho C18 1 gramo (pre-humectable con agua) y se eluyó secuencialmente con agua, 10% de MeCN/agua, 20% MeCN/agua luego 50% de MeCN/agua. El producto que contiene fracciones se combinaron, se concentraron, y se liofilizaron para dar el Ejemplo 516 (27.0 mg, 72% de rendimiento), que se aisló como un sólido blanco. EM encontrado: 537.22 $(M+)^+$.

EJEMPLO 517

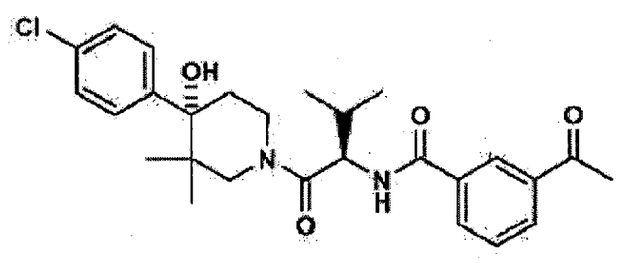
(R)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



A una solución de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl, (23.7 mg, 0.07 mmol), en EtOH (300 µL) se agregó 2-clorobenzoxazol (8 µL, 0.070 mmol) y TEA (19.50 µL, 0.140 mmol). La solución de reacción se calentó a 150°C durante 45 min. La reacción se purificó directamente por CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 517 (21 mg, 53% de rendimiento). EM encontrado: 456.3 $(M+)^+$.

EJEMPLO 518

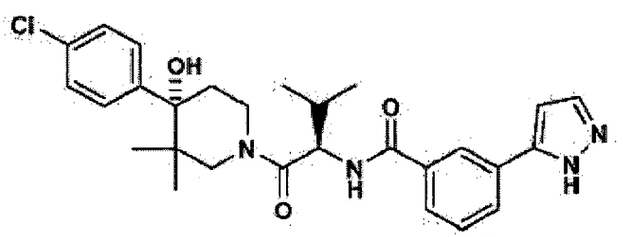
3-acetil-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)- 3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



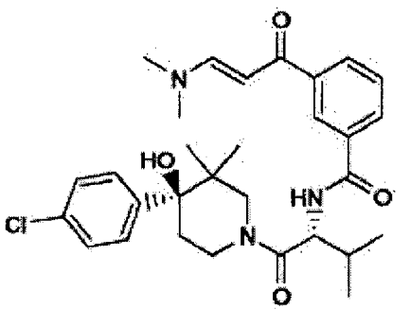
A una solución de ácido 3-acetilbenzoico (10.4 mg, 0.063 mmol), (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (21.6 mg, 0.058 mmol), EDC (12.14 mg, 0.063 mmol), y HOBt (9.69 mg, 0.063 mmol) en DMF (250 µL) se agregó DIPEA (11.06 µL, 0.063 mmol) después se agitó durante ~20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min luego se agreó agua (1 mL). Los sólidos precipitados se agitaron durante 45 min, se filtraron, y se enjuagaron con agua para proporcionar el Ejemplo 518 (24 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. Pureza CLAR: >95%, tr 3.85 min; EM encontrado 485.19 $(M+)^+$.

EJEMPLO 519

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1H-pirazol-5-il)benzamida, TFA



Etapa 1: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-((E)-3-(dimetilamino)acriloil)benzamida



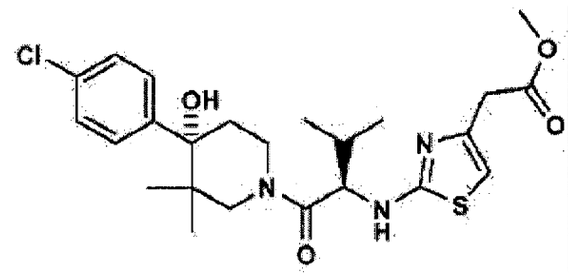
La 3-Acetil-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida se agregó DMF-DMA (0.3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante ~5 h. El DMF-DMA residual se removió en un rotoevaporador y el producto crudo se secó en vacío de alto alojamiento durante ~3 h para proporcionar N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-((E)-3-(dimetilamino)acriloil)benzamida.

Etapa 2: Ejemplo 519

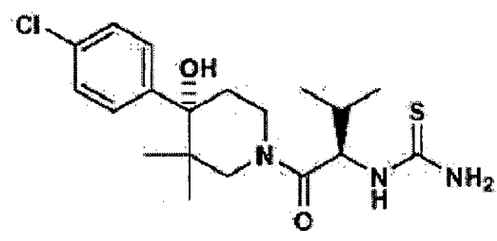
A una solución de N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-((E)-3-(dimetilamino)acriloil)benzamida, (11 mg, 0.020 mmol) en etanol (0.3 mL) se agregó hidrato de hidrazina (20 µL, 0.411 mmol). La reacción se agitó durante la noche y la reacción cruda se purificó directamente por medio de CLAR preparativa para dar el Ejemplo 519 (10.0 mg, 0.016 mmol, 79% de rendimiento), como un sólido blanco. Pureza CLAR >99%, tr 3.92 min; EM encontrado: 509.30 $(M+)^+$.

EJEMPLO 520

2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de etilo



Etapa 1: 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea



A una solución de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (141.6 mg, 0.377 mmol) en $CHCl_3$ (2 mL) a 0°C se agregó DIPEA (0.066 mL, 0.377 mmol) seguido por la adición gota a gota de isotiocianato de benzoilo (0.051 mL, 0.377 mmol). La reacción se agitó durante 1 h luego se concentró en un rotoevaporador y se agregó MeOH (2 mL). NaOH 5 N (0.080 mL) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante 1 h luego a 65°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se agregó agua (1 mL) y se agitó rápidamente

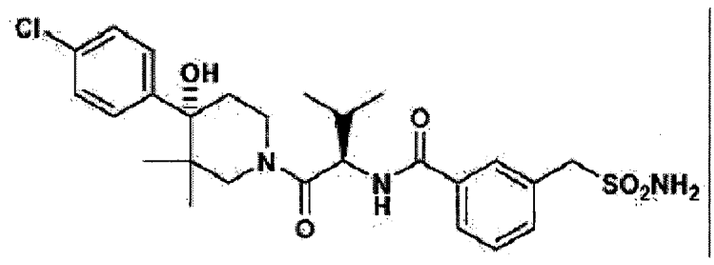
durante el fin de semana. Se extrajo en EtOAc (3 X 25 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se agotó. Se purificó por medio de cromatografía en columna (50% EA/heptano hasta 75% EA/heptano) para proporcionar 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea (135 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. Pureza CLAR: 98.6%, tr 3.64 min; EM encontrado: 420.24 $(M+Na)^+$.

Etapa 2: Ejemplo 520

A una solución de 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea (21.4 mg, 0.054 mmol) en EtOH (0.3 mL) se agregó 4-cloroacetoacetato de metilo (7.4 µL, 0.065 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por medio de cromatografía de columna (33% EA/heptano hasta 50% EA/heptano) para proporcionar el Ejemplo 520 (13.7 mg, 51.6% de rendimiento) como un vidrio transparente. Pureza CLAR: 96.7%, tr 3.41 min; EM encontrado: 494.25 $(M+)^+$.

EJEMPLO 521

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(sulfamoilmetil)benzamida

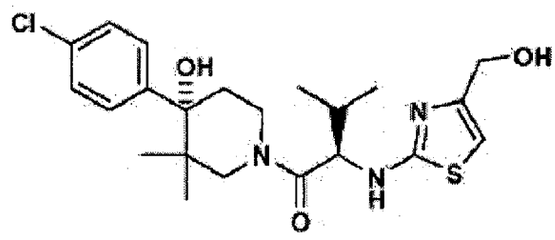


A una suspensión de (3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)metansulfonato de sodio (19.9 mg, 0.036 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se agregó pentacloruro de fósforo (0.012 mL, 0.089 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h luego se apagó con agua (1 mL) y se agitó rápidamente durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. CH_2Cl_2 (0.6 mL) se agregó y la solución se enfrió hasta 0°C durante lo cual NH_4OH acuoso (0.5 mL), se agregó gota a gota con agitación rápida. La mezcla se agitó rápidamente mientras gradualmente se alcanza a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (~15 mL) y agua (3 mL), las capas separadas y la capa acuosa se extrajo además con

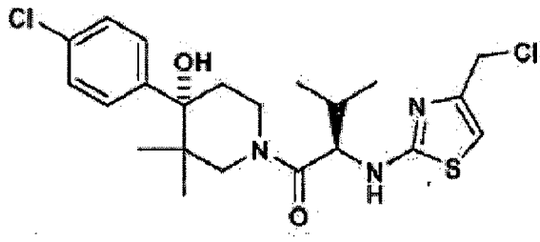
CH_2Cl_2 (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía en columna (50% EA/heptano hasta 100% EA) para proporcionar el Ejemplo 521 (14.1 mg, 74% de rendimiento) que se liofilizó hasta un polvo blanco durante la noche. Pureza CLAR: >99%, tr 3.59 min; CLEM: 536.18 $(M+)^+$.

EJEMPLO 522

(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(hidroximetil)tiazol-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ona, sal TFA



Etapa 1: (R)-2-(4-(clorometil)tiazol-2-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



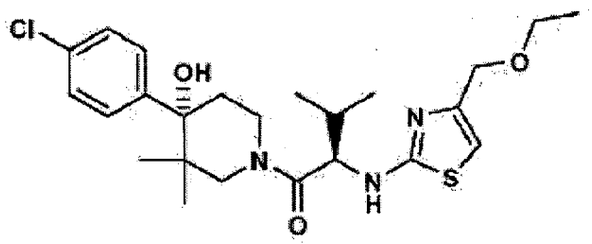
A una suspensión de 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea (29 mg, 0.073 mmol) en acetona (300 µL) se agregó 1,3-dicloropropan-2-ona (14 mg, 0.105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se removieron y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO2, 25% EtOAc/hep luego 50% EtOAc/hep luego 10% EtOAc con 0.06% DIPEA). La (R)-2-(4-(clorometil)tiazol-2-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (35 mg, >95% de rendimiento) se aisló como un vidrio transparente. Pureza CLAR: >99%, tr 3.87 min; EM encontrado: 470.22 $(M+)^+$.

Etapa 2: Ejemplo 522

Una solución de (R)-2-(4-(clorometil)tiazol-2-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30 mg, 0.064 mmol) y sulfito de sodio (40.2 mg, 0.319 mmol) en EtOH (0.6 mL)/agua (0.3 mL) se agitó a 80°C. La mezcla se calentó durante 2 h, se enfrió y se purificó directamente por medio de CLAR preparativa para dar el Ejemplo 522 (4.8 mg, 13.3% de rendimiento). Pureza CLAR >97, tr 3.12 min; EM encontrado 452.31 $(M+)^+$.

EJEMPLO 523

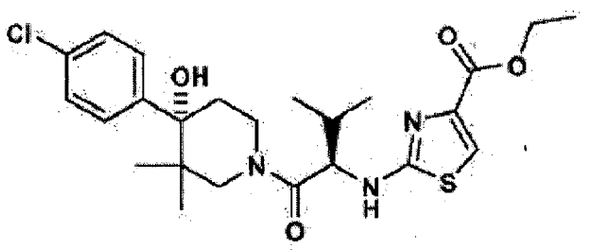
((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-(etoximetil)tiazol-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ona, HCl



Un producto adicional, el Ejemplo 523 (12.5 mg, 33% de rendimiento), se aisló de l Etapa #2, Ejemplo 522: -95% puro, tr 3.55 min; EM encontrado 480.34 $(M+)^+$.

EJEMPLO 524

2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo

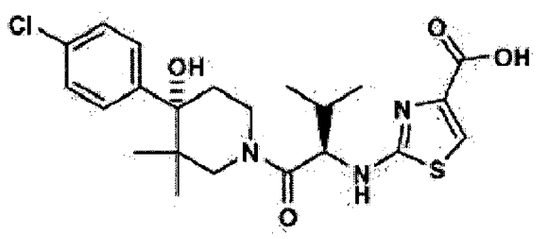


La 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)tiourea (67.5 mg, 0.170 mmol) y bromopiruvato de etilo (0.026 mL, 0.187 mmol) en EtOH (0.6 mL) se calentaron a -65°C durante la noche. La reacción se neutralizó con 2 equiv TEA en CH_2Cl_2, se concentró,

y purificó por medio de cromatografía en columna (20% hasta 40% EtOAc/heptano) para proporcionar el Ejemplo 524 (74.9 mg, 89% de rendimiento) como un vidrio transparente. Pureza CLAR: 99.5%, 4.00 min; CLEM: 494.28 $(M+)^+$.

EJEMPLO 525

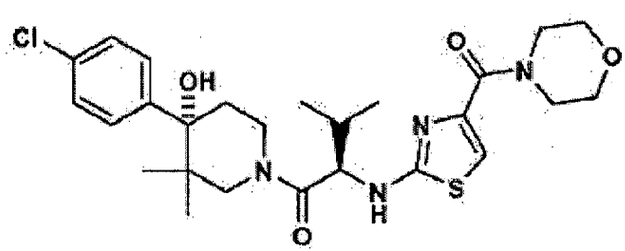
Ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico



A una solución de 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo (69 mg, 0.140 mmol) en MeOH (0.28 ml)/THF (0.280 ml) se agregó NaOH, 1N (0.140 ml, 0.140 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 8h y luego se neutralizó con HCl 1N. Los solventes se removieron y agua (~1 mL) se agregó. Los sólidos resultantes se agitaron y se sonicaron brevemente, se filtraron y enjuagaron con agua. Pureza CLAR de sólidos crudos, -90%; EM encontrado: 466.26 (M+)+.

EJEMPLO 526

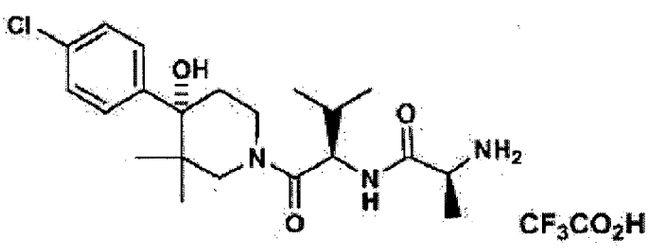
(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(4-(morfolin-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)butan-1-ona, TFA



A un vial que contiene ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico (14.4 mg, 0.031 mmol), HOBT (5.68 mg, 0.037 mmol), y EDC (7.11 mg, 0.037 mmol) se agregó DMF (0.2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante ~30 min seguido por la adición de morfolina (8.08 µL, 0.093 mmol). La reacción se agitó durante la noche y el producto se purificó directamente por CLAR preparativa y se liofilizó hasta un sólido. Pureza CLAR: 97.8%, T_r 3.70 min; CLEM: 535.31 $(M+)^+$.

EJEMPLO 527

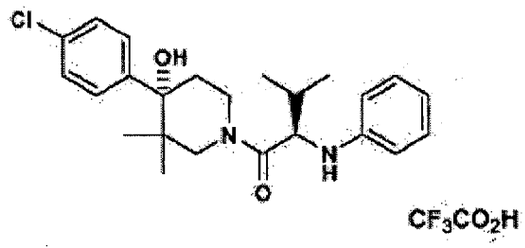
2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)propanamida



A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30.1 mg, 0.080 mmol), ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propanoico (16.69 mg, 0.088 mmol), HOBt (13.51 mg, 0.088 mmol), y EDC (16.91 mg, 0.088 mmol) en DMF se agregó DIPEA (0.031 mL, 0.176 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h luego se agregó agua (1 mL) lentamente. Los sólidos precipitados se agitaron durante 2h, se filtraron y se secaron bajo alto vacío. Los sólidos blancos secos se disolvieron en CH_2Cl_2 (0.25 mL), se agregó TFA (0.1 mL) y se agitó durante 4h. Los solventes se removieron por medio de barrido N_2 y el producto se ppurificó por CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 527 (25.2 mg, 0.048 mmol, 60.0% de rendimiento) como un sólido blanco. Pureza CLAR: >99.5%, 3.12 min; CLEM: 410.28 (M+).

EJEMPLO 528

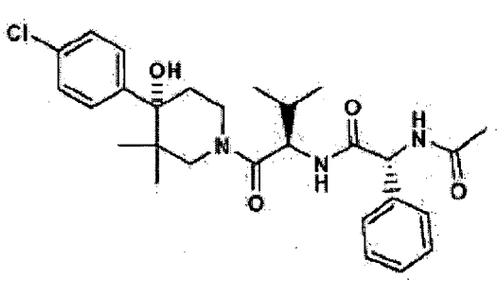
(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(fenilamino)butan-1-ona, TFA



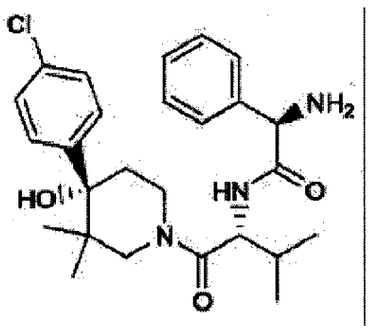
Una solución de ácido (R)-3-metil-2-(fenilamino)butanoico (20 mg, 0.103 mmol), EDC (21.8 mg, 0.114 mmol), y HOBt (17.4 mg, 0.114 mmol) en diclorometano (414 µL) se agregó (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (24.8 mg, 0.103 mmol) luego DIPEA (19.89 µL, 0.114 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, los solventes removed y el residuo se purificaron directamente por CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 528 (24.8 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. Pureza CLAR: >98%, Tr 4.03 min; EM encontrado: 415.20 $(M+)^+$.

EJEMPLO 529

(R)-2-acetamido-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida



Etapa 1: (R)-2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida



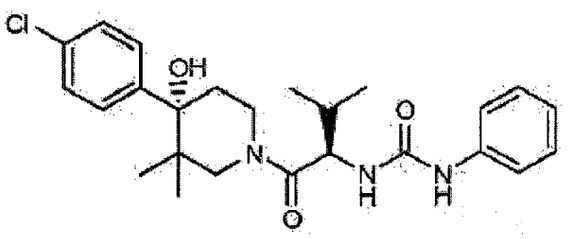
A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30.0 mg, 0.080 mmol), Boc-D-fenil glicina (22.1 mg, 0.088 mmol), HOBt (13.5 mg, 0.088 mmol), y EDC (16.9 mg, 0.088 mmol) en DMF se agregó DIPEA (0.031 mL, 0.176 mmol La mezcla de reacción se agitó durante 2 h luego se agregó agua (1 mL) lentamente. Los sólidos precipitados se agitaron durante 2h, se filtraron y se secaron bajo alto vacío. Los sólidos blancos secos se disolvieron en CH_2Cl_2 (0.25 mL), se agregó TFA (0.1 mL) y se agitó durante 4h. Los solventes se removieron por medio de barrido N_2 y el producto se purificó por CLAR preparativa para proporcionar (R)-2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida, TFA (21.7 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. Pureza CLAR: 95.2%, 3.14 min; EM encontrado: 410.27 $(M+)^+$.

Etapa 2: Ejemplo 529

A una solución de (R)-2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fenilacetamida, TFA, (6.9 mg, 0.012 mmol) en CH_2Cl_2 (0.2 mL) se agregó Ac_2O (1.3 µL, 0.014 mmol) seguido por DIPEA (4.1 µL, 0.024 mmol). La reacción se concentró y purificó por medio de CCD prep para proporcionar el Ejemplo 529 (4 mg, 66.1% de rendimiento) después de secado. Pureza CLAR: >99%, tr 3.67 min; EM encontrado: 514.21 $(M+)^+$.

Ejemplo 530

3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-2-carboxilato de metilo

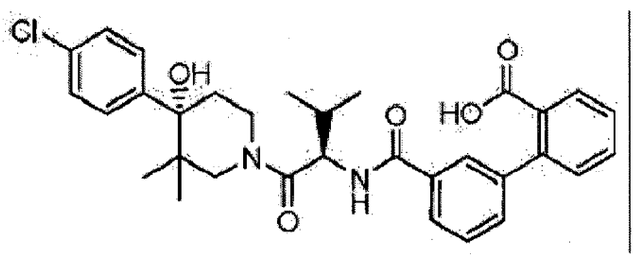


La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (25 mg, 0.067 mmol) se agitó en THF (2 mL) y cloruro de metileno (2 mL) a 25°C luego trietilamina (0.019 mL , 0.13 mmol) se agregó seguido por fenil isocianato (0.015

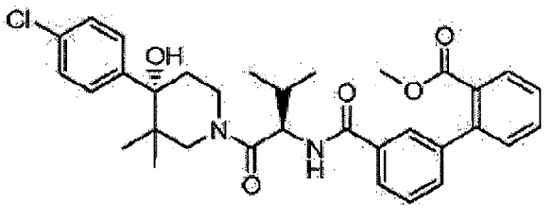
mL, 0.13 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% THF) para obtener el Ejemplo 530 (9.0 mg, 0.020 mmol, 29.5% de rendimiento). EM encontrado: $(M + H)^+ = 458.28$.

Ejemplo 531

Ácido 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-2-carboxílico



Etapa 1: 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-2-carboxilato de metilo



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (40 mg, 0.107

mmol), ácido 2'-(metoxicarbonil)bifenil-3-carboxílico (33 mg, 0.128 mmol), HOBT (20 mg, 0.128 mmol), EDC (25 mg, 0.128 mmol) y trietilamina (0.030 mL, 0.213 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se trabajó al agregar cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 Hexanos/EtOAc) para obtener 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.069 mmol, 65.0% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 577.31$.

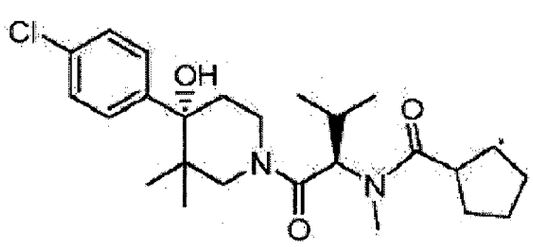
Etapa 2: Ejemplo 531

El 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-2-carboxilato de metilo (35 mg, 0.061 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) y se agregó NaOH 1N (0.12 mL, 0.12 mmoL y se agitó a 25°C durante la noche. El MeOH se removió in vacuo y el acuoso se lavó 2 veces con éter de dietilo. El acuoso básico se hizo ácido hasta pH = 3 con HCl 1N, luego se extrajo 2 veces con cloruro de metileno para dar

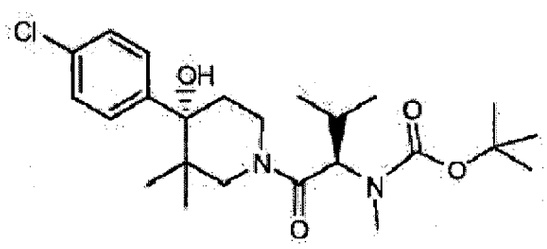
el Ejemplo 531 (30 mg, 0.053 mmol, 88.0% de rendimiento) como un producto de vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 563.30.

Ejemplo 532

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metilciclopentancarboxamida



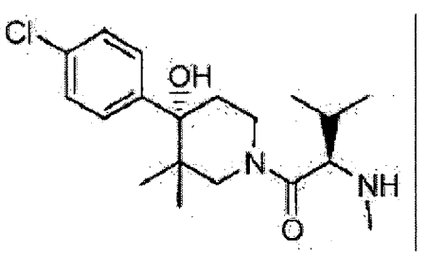
Etapa 1: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il(metil)carbamato de tert-butilo



El (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (100 mg, 0.417 mmol), ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoico (116 mg, 0.501 mmol), HOBT (77 mg, 0.501 mmol), EDC (96 mg, 0.501

mmol) y trietilamina (0.116 mL, 0.834 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (9:1 hasta 3:1 hasta 1:1 Hexanos/EtOAc) para obtener (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il(metil)carbamato de tert-butilo (190 mg, 0.417 mmol, 100% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 453.15$.

Etapa 2: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(metilamino)butan-1-ona



El (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il(metil)carbamato de tert-butilo (190 mg, 0.42 mmol) se disolvió en dioxano (3 mL) a 25°C con agitación luego HCl 4N

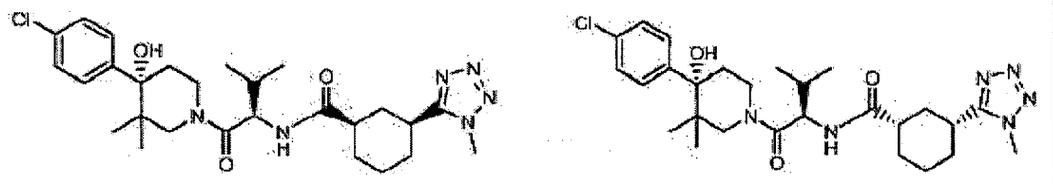
en dioxano (0.524 mL, 2.10 mmol) se agregó. La reacción se agitó durante 20 luego se concentró para obtener (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(metilamino)butan-1-ona, HCl (150 mg, 0.39 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 353.22$.

Etapa 3: Ejemplo 532

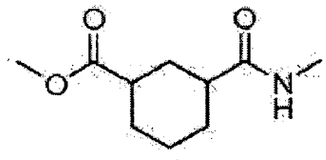
La (R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(metilamino)butan-1-ona, HCl (30 mg, 0.077 mmol), ácido ciclopentancarboxílico (11 mg, 0.092 mmol), HOBT (15 mg, 0.092 mmol), EDC (18 mg, 0.092 mmol) y trietilamina (0.021 mL, 0.154 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación . La reacción se agitó durante 20 horas luego se entibió con con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 Hexanos/EtOAc) para obtener el Ejemplo 532 (25 mg, 0.056 mmol, 72.3% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 449.20$.

Ejemplos 533A y 533B

(1R,3S)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxamida y (1S,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-ciclohexancarboxamida



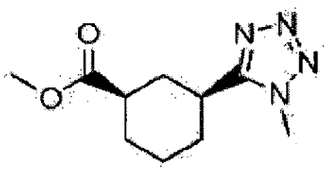
Etapa 1: 3-(metilcarbamoil)ciclohexancarboxilato de (±)-cis-metilo



El ácido (±)-cis-3-(metoxicarbonil)ciclohexancarboxílico (500 mg, 2.69 mmol), metilamina, HCl (218 mg, 3.22 mmol), HOBT (493 mg, 3.22 mmol), EDC (618 mg, 3.22 mmol) y trietilamina (0.75 mL, 5.37 mmol) se mezclaron y agitaron en cloruro de metileno (10 mL) a 25°C. La reacción se agitó durante la noche luego se lavó con HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y

se concentró in vacuo para dar 3-(metilcarbamoil)ciclohexancarboxilato de (±)-cis-3-metilo (460 mg, 2.309 mmol, 86% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 200.10$.

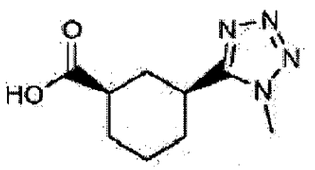
Etapa 2: 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxilato de (±)-cis-metilo



3-(metilcarbamoil)ciclohexancarboxilato de (±)-cis-metilo (460 mg, 2.309 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) a 25°C bajo nitrógeno con agitación, luego azida de sodio (150 mg, 2.309 mmol)se agregó. Se enfrió hasta 0°C luego se agregó anhídrido trifluorometansulfónico (0.390 mL, 2.309 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La reacción fue una solución incolora. Se agitó durante 20 horas luego se agregó bicarbonato de sodio saturado y se agitó durante 15 minutos, luego se agregó un poco de EtOAc y se concentró in vacuo el acetonitrilo. Se agregó más EtOAc y se separaron las capas. La capa EtOAc se enjuagó nuevamente con bicarbonato de sodio saturado luego 1 vez con salmuera. La capa EtOAc se secó sobre sulfato de sodio y se agotó para dar un aceite incoloro. El 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-

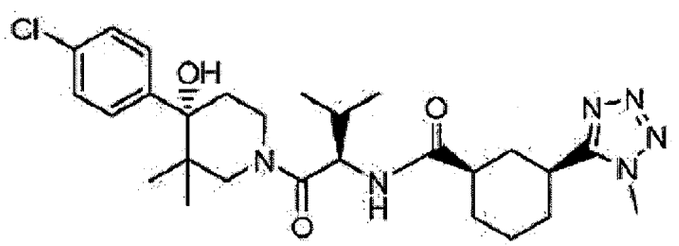
il)ciclohexancarboxilato de (±)-cis-metilo obtenido (350 mg, 1.561 mmol, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro para el producto. EM encontrado: $(M + H)^+ = 225.00$.

Etapa 3: ácido (±)-cis-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxílico



El 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexanocarboxilato de (±)-cis-Metilo (350 mg, 1.56 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) a 25°C con agitación luego NaOH 1.000 N (3.12 mL, 3.12 mmol) se agregó. Se agitó durante 3 horas luego se trabajó al agregar un poco de agua luego se concentró in vacuo el metanol. El pH se ajustó hasta = 3 con HCl conc. No se forman sólidos. El acuoso ácido se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron in vacuo para dar (±)-cis-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxílico (230 mg, 1.094 mmol, 70% de rendimiento) como sólido blanco como producto. EM encontrado: $(M + H)^+ = 211.10$.

Etapa 4: (±)-cis-(±)-cis-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxílico



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (25 mg, 0.067 mmol), ácido (±)-cis-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxílico (17 mg, 0.080 mmol), HOBT (12 mg, 0.080 mmol), EDC (15 mg, 0.080 mmol) y trietilamina (0.019 mL, 0.133 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno) para obtener (±)-cis-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxamida (35 mg, 0.066 mmol, 99% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 531.46$.

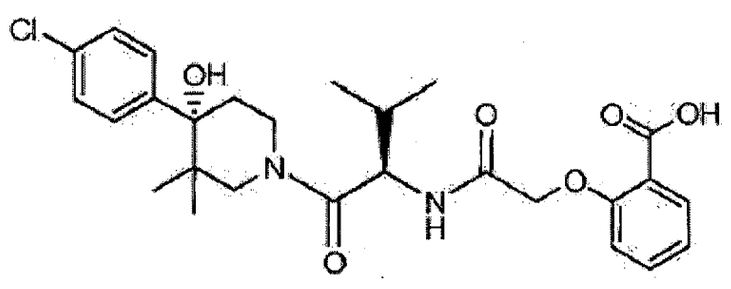
Etapa 5: Ejemplos 533A y 533B

(±)-cis-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-

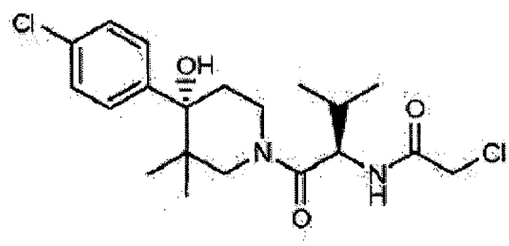
dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)ciclohexancarboxamida se separó por CLAR SFC para dar el Ejemplo 533 A (4.0 mg, 7.53 µmol), sólidos blancos para producto, EM encontrado: $(M + H)^+$ = 531.43 y Ejemplo 533B (4.0 mg, 7.53 µmol), sólidos blancos para producto. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 531.43.

Ejemplo 534

Ácido 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoico

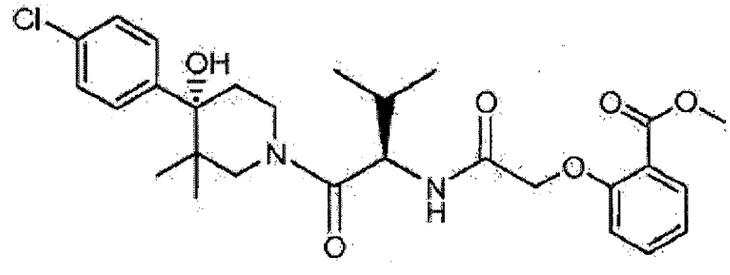


Etapa 1: 2-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (100 mg, 0.266 mmol), trietilamina (0.074 mL, 0.533 mmol) y cloruro de metileno (5 mL) se mezclaron y agitaron a 25°C luego cloruro de 2-cloroacetilo (0.021 mL, 0.266 mmol) en 1 mL de cloruro de metileno se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora luego se concentró in vacuo para dar 2-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (90 mg, 0.218 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido color canela. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 415.46. El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo



La 2-Cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (35 mg, 0.084 mmol), carbonato de potasio (35 mg, 0.253 mmol), 2-hidroxibenzoato de metilo (13 mg, 0.084

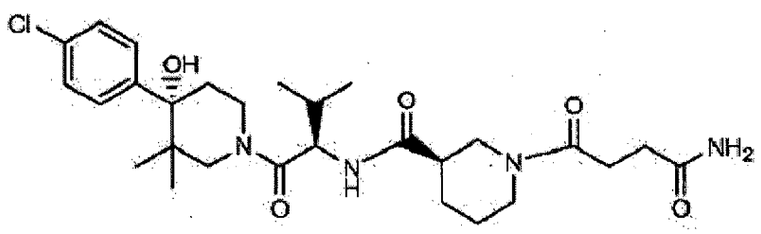
mmol) y DMSO (3 mL) se mezclaron con agitación a 25°C. La reacción se agitó durante 20 horas, se diluyó con EtOAc, y luego se enjuagó 4 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un aceite ámbar que se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc) para obtener 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (18 mg, 0.034 mmol, 40% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 531.21.

Etapa 3: Ejemplo 534

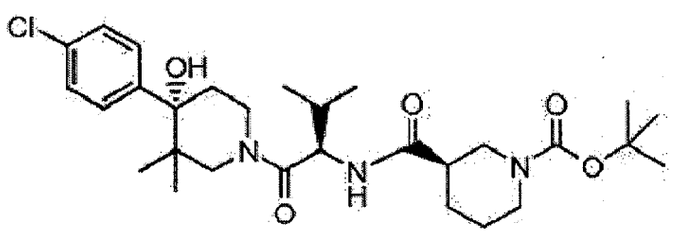
El 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (18 mg, 0.034 mmol) se disolvió en Metanol (2 mL) a 25°C con agitación luego NaOH 1.0 N (0.068 mL, 0.068 mmol) se agregó. La reacción se agitó 20 horas, se agregó agua, luego se concentró para remover el MeOH. El acuoso básico se hizo ácida hasta pH = 3 con HCl 1N, luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo para dar el Ejemplo 534 (11 mg, 0.021 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 517.35.

Ejemplo 535

(R)-1-(4-amino-4-oxobutanoil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)piperidin-3-carboxamida



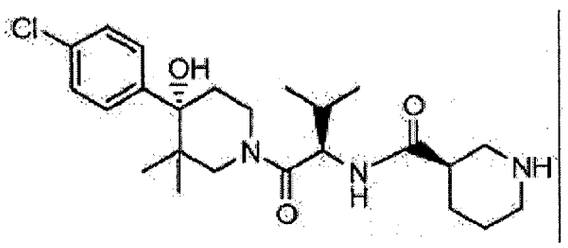
Etapa 1: 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (100 mg, 0.266 mmol), el ácido (R)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (73 mg, 0.320 mmol), HOBT (49 mg, 0.320 mmol), EDC (61 mg, 0.320 mmol) y trietilamina (0.074 mL, 0.533 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con

bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (125 mg, 227 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 550.52$.

Etapa 2: (R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)piperidin-3-carboxamida, HCl



3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (125 mg, 0.23 mmol) se agitó en dioxano (2) a 25°C bajo nitrógeno luego HCl 4N en dioxano (0.284 mL, 1.14 mmol) se agregó. La reacción se agitó durante 3 horas luego se

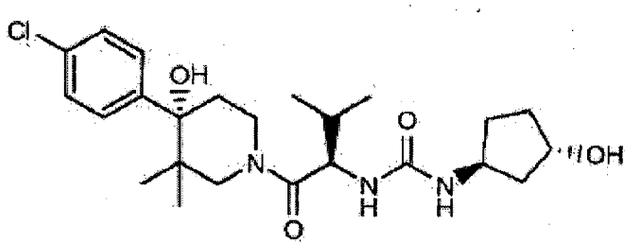
concentró para obtener (R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)piperidin-3-carboxamida, HCl (100 mg, 0.206 mmol, 90% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450.23$.

Etapa 3: Ejemplo 535

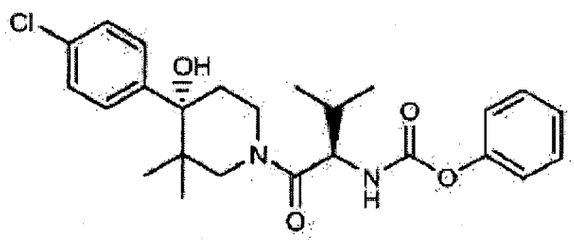
(R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)piperidin-3-carboxamida, HCl (30 mg, 0.062 mmol), ácido 4-amino-4-oxobutanoico (9 mg, 0.074 mmol), HOBT (11 mg, 0.074 mmol), EDC (14 mg, 0.074 mmol) y trietilamina (0.017 mL, 0.124 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno) para obtener el Ejemplo 535 (24 mg, 0.044 mmol, 70% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 549.48$.

Ejemplo 536

1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)urea



Etapa 1: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de fenilo



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (500 mg, 1.33 mmol), trietilamina (0.371 mL, 2.66 mmol) y cloruro de metileno (10 mL) se mezclaron a 0°C bajo nitrógeno luego a la solución de cloruro de metileno de carbonocloridata de fenilo (209 mg, 1.33 mmol) se agregó gota a gota por medio de un embudo de adición. La reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, y

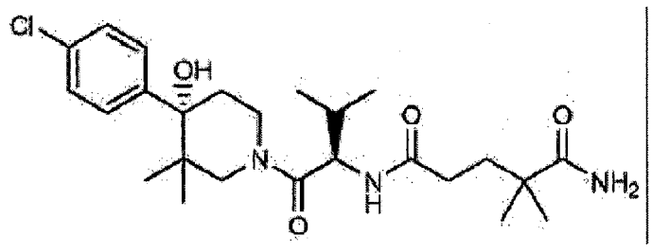
se lavó consecutivamente con HCl 1N y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 hexanos/EtOAc) para obtener (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de fenilo (365 mg, 0.795 mmol, 59% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 459.32$.

Etapa 2: Ejemplo 536

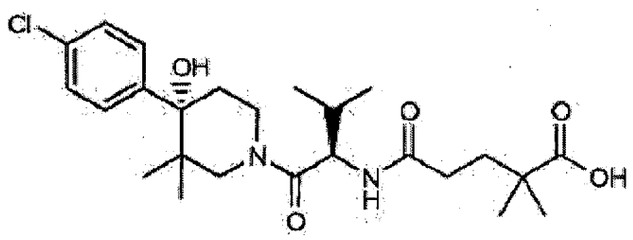
El (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de fenilo (30 mg, 0.065 mmol), (1S,3S)-3-aminociclopentanol (7 mg, 0.065 mmol) y trietilamina (0.018 mL, 0.131 mmol) se mezclaron en acetonitrilo (3 mL) a 25°C luego se calentaron en un reactor de microondas a 150°C durante 30 minutos. El solvente se concentró in vacuo luego el residuo se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 1:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el Ejemplo 536 (20 mg, 0.043 mmol, 65% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 466.37$.

Ejemplo 537

N1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4,4-dimetilpentandiamida



Etapa 1: ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (50 mg, 0.133 mmol), 3,3-dimetildihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (19 mg, 0.133 mmol) y trietilamina (0.037 mL, 0.266 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas, se concentró in vacuo, y se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener

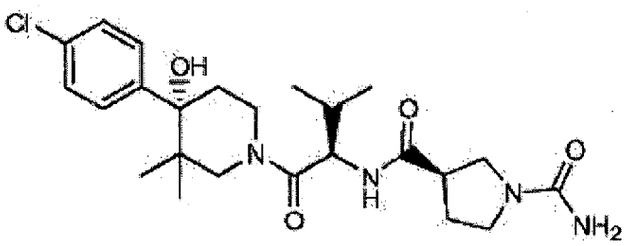
ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (50 mg, 0.104 mmol, 78% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 481.34.

Etapa 2: Ejemplo 537

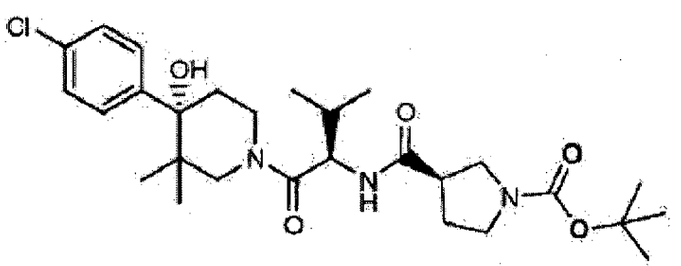
El 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (25 mg, 0.052 mmol), cloruro de amonio (14 mg, 0.260 mmol), HOBT (10 mg, 0.062 mmol), EDC (12 mg, 0.062 mmol) y trietilamina (7.24 µl, 0.052 mmol) se mezclaron en acetonitrilo (2 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas, se concentró, y luego cloruro de metileno se agregó. La capa de cloruro de metileno se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo para dar un vidrio blanco que se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el Ejemplo 537 (22 mg, 0.046 mmol, 88% de rendimiento) como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 480.29.

Ejemplo 538

(R)-N3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-1,3-dicarboxamida

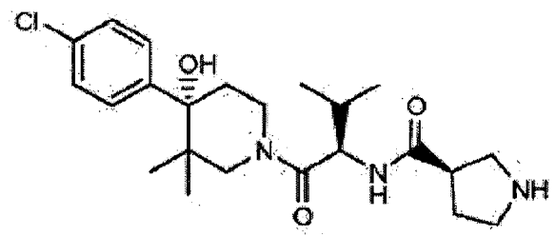


Etapa 1: 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido (R)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (0.69 g, 3.20 mmol), 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (1.1 g, 2.05 mmol, 77% de rendimiento) se obtuvo como un vidrio blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 436.43$.

Etapa 2: (R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-3-carboxamida, HCl



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 2, usando 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (1.1 g, 2.052 mmol), (R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-3-carboxamida, HCl (1.0 g, 2.12 mmol, 100% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 436.28$.

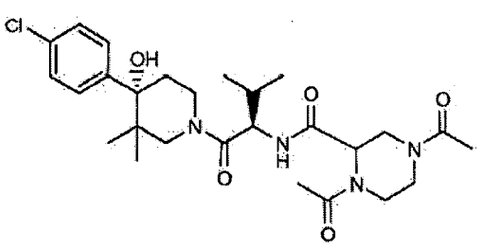
Etapa 3: Ejemplo 538

La (R)-N-C(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pirrolidin-3-carboxamida, HCl (40 mg, 0.085 mmol), se agitó en ácido acético (3 mL) a 25°C luego cianato de sodio (6.60 mg, 0.102 mmol) se agregó. Despues de agitar durante 2 horas, la reacción se calentó a 50°C durante 20 horas. El pH se

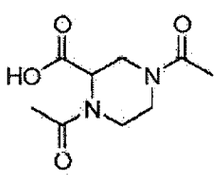
ajustó hasta pH = 7-8 con NaOH 1N y el acuoso luego se extrajo con EtOAc. Las capas EtOAc se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron in vacuo para dar un vidrio color canela que se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el Ejemplo 538 (10 mg, 0.021 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 479.37$.

Ejemplo 539

1,4-Diacetil-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)piperazin-2-carboxamida



Etapa 1: ácido 1,4-Diacetilpiperazin-2-carboxílico



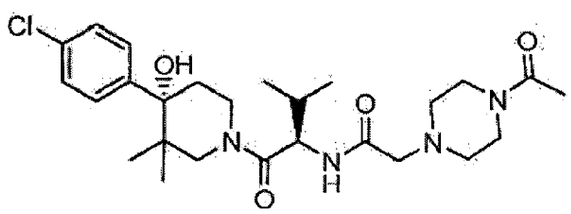
El ácido de Piperazin-2-carboxílico, 2HCl (200 mg, 0.985 mmol), trietilamina (0.137 mL , 0.985 mmol) y anhídrido acético (0.093 mL, 0.985 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. Se agregó 1 mL de HCl 4N en dioxano, luego se concentró in vacuo 3 veces a partir de cloruro de metileno/MeOH para dar los sólidos blancos. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 215.24. El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Ejemplo 539

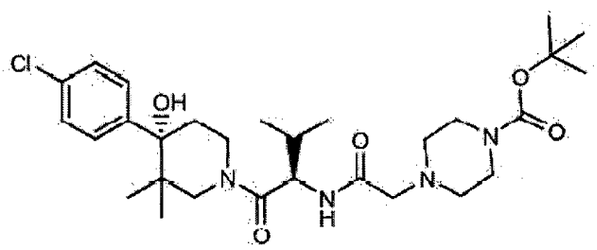
La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (30 mg, 0.080 mmol), ácido 1,4-diacetilpiperazin-2-carboxílico (21 mg, 0.096 mmol), HOBT (15 mg, 0.096 mmol), EDC (18 mg, 0.096 mmol) y trietilamina (0.022 mL, 0.160 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el ejemplo 539 (40 mg, 0.075 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 535.45.

Ejemplo 540

2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

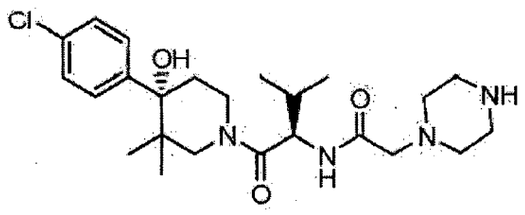


Etapa 1: 4-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de Tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido 2-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (47 mg, 0.192 mmol), 4-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (47 mg, 0.083 mmol, 52% de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 565.38$.

Etapa 2: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida, HCl



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 535, Etapa 2, usando 4-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0.124 mmol), N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida, HCl (60 mg, 0.120 mmol, 97% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 465.44$.

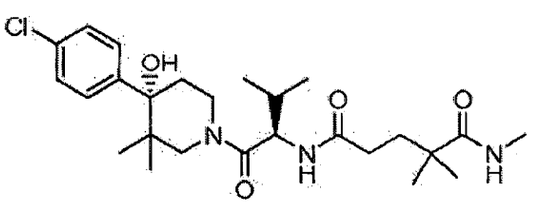
Etapa 3: Ejemplo 540

La N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida, HCl (30 mg, 0.060 mmol), trietilamina (0.042 mL, 0.299 mmol), y anhídrido acético (0.028 ml, 0.299 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 3 horas, se concentró in vacuo, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para proporcionar

el Ejemplo 540 (21 mg, 0.041 mmol, 69% de rendimiento) como un aceite incoloro. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 507.46.

Ejemplo 541

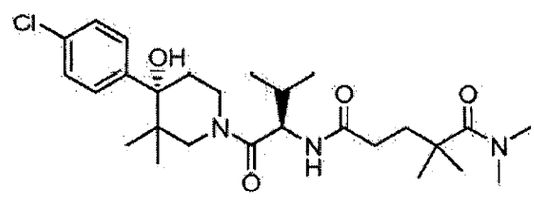
N5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N1,2,2-trimetilpentandiamida



El ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (del Ejemplo 537, Etapa 1) (25 mg, 0.052 mmol), clorohidrato de metilamina (4 mg, 0.062 mmol), HOBT (10 mg, 0.062 mmol), EDC (12 mg, 0.062 mmol) y trietilamina (0.014 mL, 0.104 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno) para obtener el Ejemplo 541 (25 mg, 0.051 mmol, 97 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 494.47.

Ejemplo 542

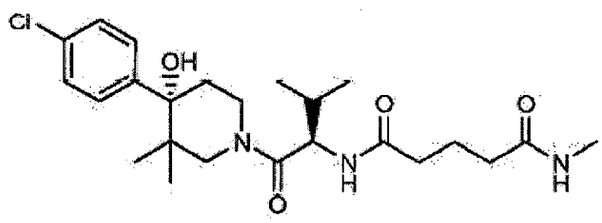
N5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N1,N1,2,2-tetrametilpentandiamida



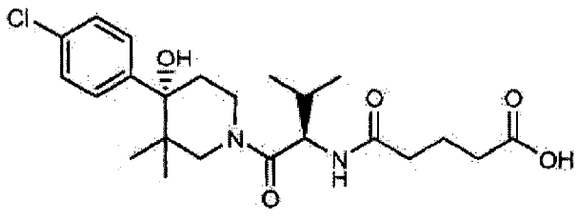
El ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico (del ejemplo 537, Etapa 1) (25 mg, 0.052 mmol), 2.0 M dimetilamina en THF (0.031 mL, 0.062 mmol), HOBT (10 mg, 0.062 mmol), EDC (12 mg, 0.062 mmol) y trietilamina (0.014 mL, 0.104 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno) para obtener el Ejemplo 542 (10 mg, 0.020 mmol, 38%) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 508.49$.

Ejemplo 543

N1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N5-metilglutaramida



Etapa 1: ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico



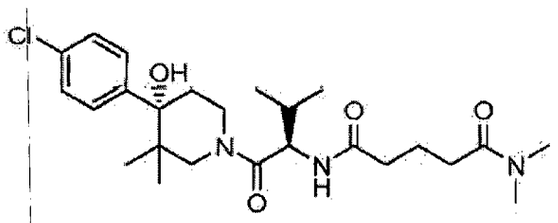
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 537, Etapa 1, usando dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (18 mg, 0.160 mmol). El solvente se evaporó luego el residuo se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico (56 mg, 0.124 mmol, 77% de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 453.35$.

Etapa 2: Ejemplo 543

El ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico (25 mg, 0.055 mmol), clorohidrato de metilamina (5 mg, 0.066 mmol), HOBT (10mg, 0.066 mmol), EDC (13 mg, 0.066 mmol) y trietilamina (0.015 mL, 0.110 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4: 1 cloruro de metileno) para obtener el Ejemplo 543 (23 mg, 0.049 mmol, 89 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 466.41$.

Ejemplo 544

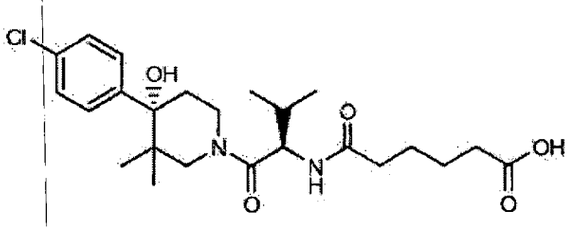
N1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N5,N5-dimetilglutaramida



El ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-5-oxopentanoico (del ejemplo 543, Etapa 1) (25 mg, 0.055 mmol), 2.0 M dimetilamina en THF (0.033 mL, 0.066 mmol), HOBT (10 mg, 0.066 mmol), EDC (13 mg, 0.066 mmol) y trietilamina (0.015 mL, 0.110 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno) para obtener el Ejemplo 544 (16 mg, 0.033 mmol, 60% de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 480.44$.

Ejemplo 545

ácido 6-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-6-oxohexanoico

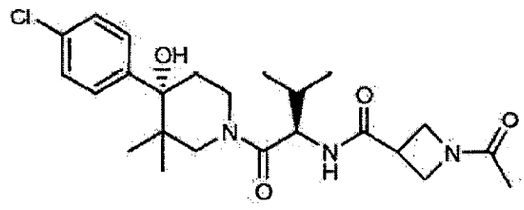


La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (50 mg, 0.133

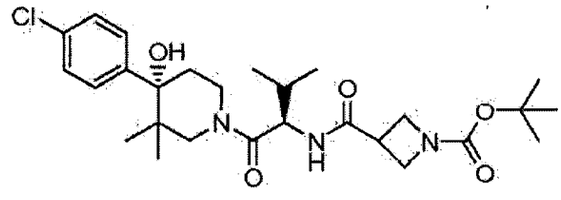
mmol), oxepane-2,7-diona (20 mg, 0.160 mmol), HOBT (24 mg, 0.160 mmol), EDC (31 mg, 0.160 mmol) y trietilamina (0.037 mL, 0.266 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas y luego el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (100% EtOAc hasta 4:1 cloruro de metileno/MeOH) para obtener el Ejemplo 545 (50 mg, 0.107 mmol, 80 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 467.38$.

Ejemplo 546

1-acetil-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)azetidin-3-carboxamida, TFA

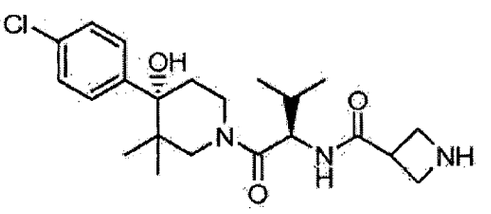


Etapa 1: 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)azetidin-1-carboxilato de Tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido 1-(tert-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0.160 mmol), 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.096 mmol, 71 % de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 522.39.

Etapa 2: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)azetidin-3-carboxamida, HCl



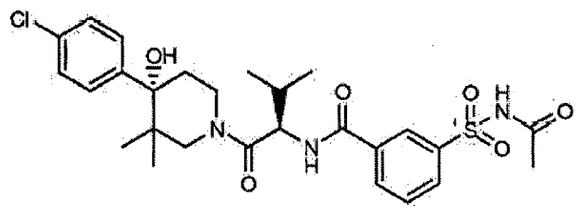
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 535, Etapa 2, usando 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo (45 mg, 0.086 mmol), N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)azetidin-3-carboxamida, HCl (39 mg, 0.085 mmol, 99 % de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 422.32.

Etapa 3: Ejemplo 546

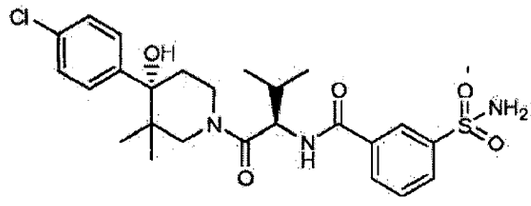
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 539, Etapa 1 usando anhídrido acético (0.036 mL, 0.382 mmol), el Ejemplo 546 (6.0 mg, 10.38 µmol, 13 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco después de la purificación por CLEM CLAR. EM encontrado: $(M + H)^+ = 464.29$.

Ejemplo 547

3-(N-acetilsulfamoil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



Etapa 1: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-sulfamoilbenzamida



La (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (200 mg, 0.533

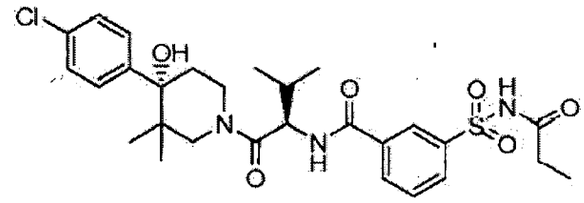
mmol), ácido 3-sulfamoilbenzoico (129 mg, 0.639 mmol), HOBT (98 mg, 0.639 mmol), EDC (123 mg, 0.639 mmol) y trietilamina (0.149 mL, 1.066 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc) para obtener N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-sulfamoilbenzamida (197 mg, 0.377 mmol, 70% de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 522.32.

Etapa 2: Ejemplo 547

La N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-sulfamoilbenzamida (40 mg, 0.077 mmol), ácido acético (5.70 µl, 0.100 mmol), DMAP (12 mg, 0.100 mmol), EDC (19 mg, 0.100 mmol) y trietilamina (0.021 mL, 0.153 mmol) se mezclaron y se agitaron en cloruro de metileno (3 mL). La reacción se agitó durante 20 horas luego se lavó con HCl 1N (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo y se purificó sobre gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc hasta 100% EtOAc) para obtener el Ejemplo 547 (27 mg, 0.048 mmol, 62 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 564.36.

Ejemplo 548

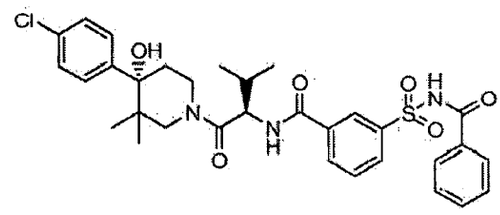
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(N-propionilsulfamoil)benzamida



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 547, Etapa 2, usando ácido propiónico (7.38 mg, 0.100 mmol), el ejemplo 548 (25 mg, 0.043 mmol, 56% de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 578.38.

Ejemplo 549

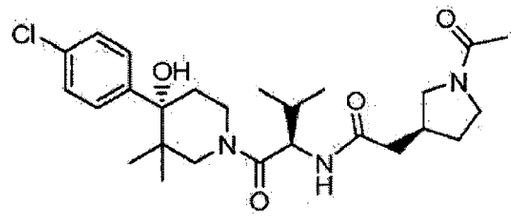
3-(N-benzoilsulfamoil)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



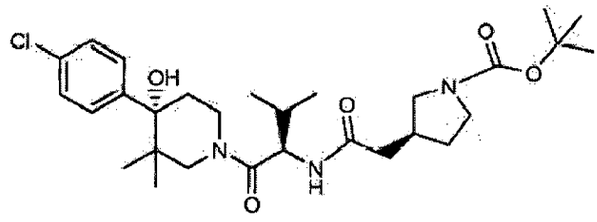
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 547, Etapa 2, usando ácido benzoico (12 mg, 0.100 mmol), el ejemplo 549 (35 mg, 0.056 mmol, 73.0 % de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 626.40.

Ejemplo 550

2-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

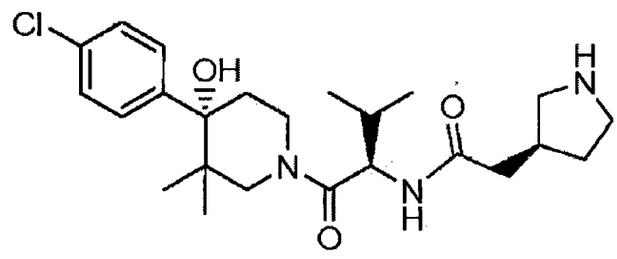


Etapa 1: 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido (S)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (37 mg, 0.160 mmol), 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (60 mg, 0.109 mmol, 82 % de rendimiento) se obtiene como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 550.48.

Etapa 2: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida, HCl



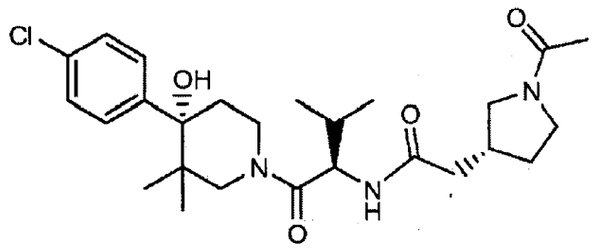
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 2, usando 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (55 mg, 0.100 mmol), N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((S)-pirrolidin-3-il)acetamida, HCl (45 mg, 0.093 mmol, 93% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450.35$.

Etapa 3: Ejemplo 550

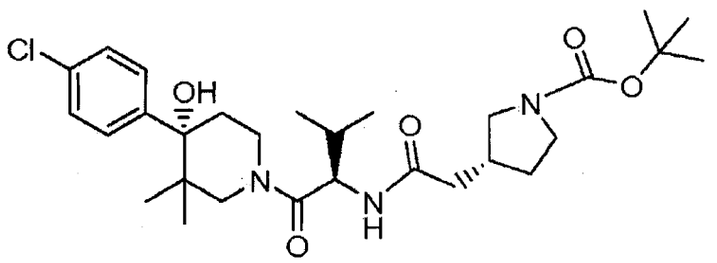
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 537, Etapa 1 usando anhídrido acético (0.039 ml, 0.411 mmol), Ejemplo 550 (40 mg, 0.081 mmol, 99% de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 492.39$.

Ejemplo 551

2-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

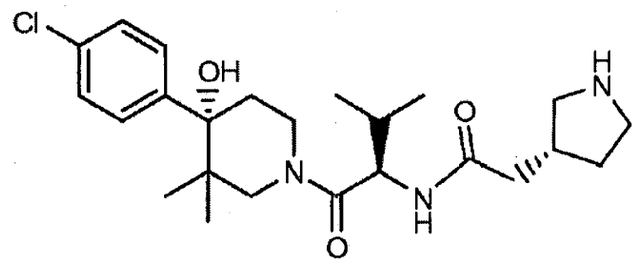


Etapa 1: 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido (R)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (37 mg, 0.160 mmol), 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (60 mg, 0.109 mmol, 82 % de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 550.42

Etapa 2: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida, HCl



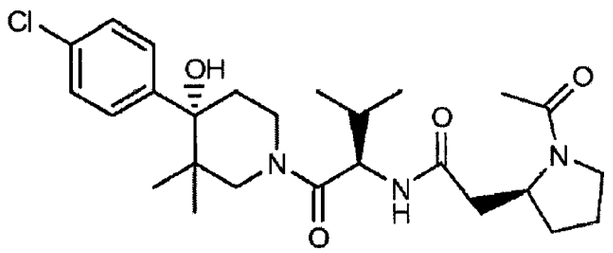
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 2, usando 3-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (55 mg, 0.100 mmol), N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((R)-pirrolidin-3-il)acetamida, HCl (45 mg, 0.093 mmol, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450.37$.

Etapa 3: Ejemplo 551

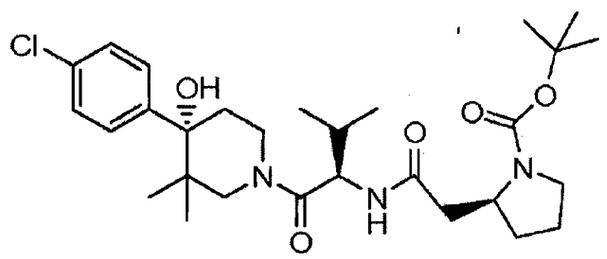
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 537, Etapa 1 usando anhídrido acético (0.039 ml, 0.411 mmol), Ejemplo 551 (40 mg, 0.081 mmol, 99 % de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 492.39$.

Ejemplo 552

2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida

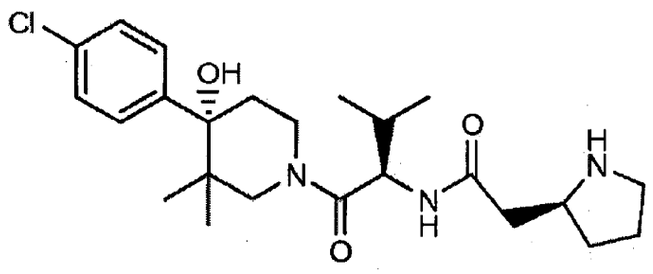


Etapa 1: 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 1, usando ácido (S)-2-(1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)acético (37 mg, 0.160 mmol), 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (60 mg, 0.109 mmol, 82 % de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 550.42.

Etapa 2 : N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)acetamida, HCl



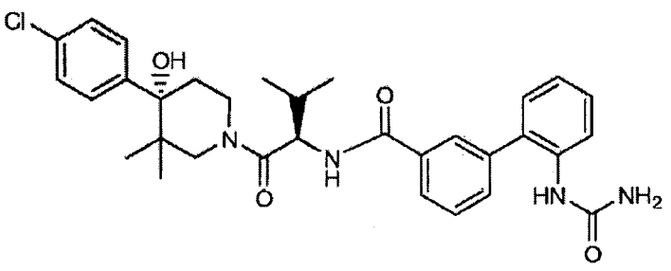
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 535, Etapa 2, usando 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (55 mg, 0.100 mmol), N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)acetamida, HCl (48 mg, 0.099 mmol, 99 % de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 450.39$.

Etapa 3: Ejemplo 552

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 537, Etapa 1 usando anhídrido acético (0.024 ml, 0.257 mmol), Ejemplo 552 (20 mg, 0.041 mmol, 79 % de rendimiento) se obtuvo como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 492.40$.

Ejemplo 553

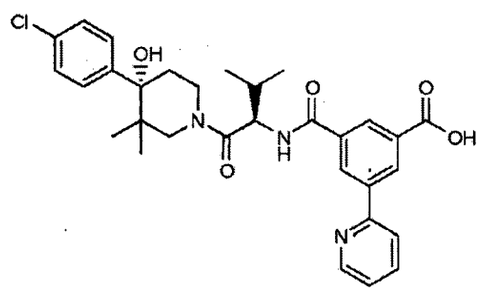
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2'-ureidobifenil-3-carboxamida



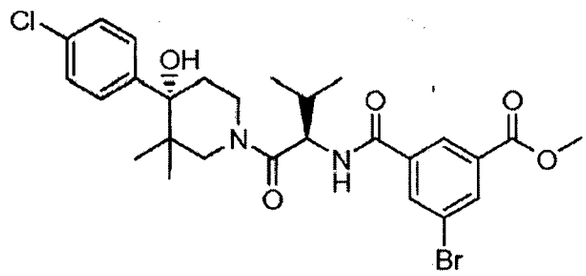
(R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (30 mg, 0.080 mmol), ácido 2'-ureidobifenil-3-carboxílico (25 mg, 0.096 mmol), HOBT (15 mg, 0.096 mmol), EDC (18 mg, 0.096 mmol) y trietilamina (0.022 mL, 0.160 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (3 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se secó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y concentro in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 de Hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc hasta 4:1 de cloruro de metileno/MeOH) para obtener el Ejemplo 553 (40 mg, 0.069 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido de color canela. EM encontrado: $(M + H)^+ = 577.39$.

Ejemplo 554

Ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(piridin-2-il)benzoico



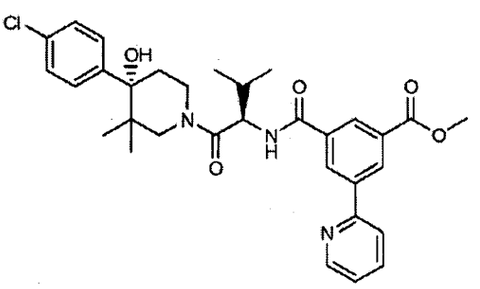
Etapa 1: 3-bromo-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo



(R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (100 mg, 0.266 mmol), ácido 3-bromo-5-(metoxicarbonil)benzoico (83 mg, 0.320 mmol), HOBT (49 mg, 0.320 mmol), EDC (61 mg, 0.320 mmol) y trietilamina (0.074 mL, 0.533 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se secó con bicarbonato de sodio saturada. La capa de cloruro de metileno se secó sobre

sulfato de sodio y concentro in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 de Hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc) para obtener 3-bromo-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo (120 mg, 0.207 mmol, 78 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 579.10/581.13.

Etapa 2: 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(piridin-2-il)benzoato de metilo



3-bromo-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo(40 mg, 0.069 mmol) se disolvió en tolueno (3 mL) a 25°C luego se agregó 2-(tributilstannil)piridina (76 mg, 0.207 mmol). La reacción se desgasificó luego se coloco bajo nitrógeno. Se agregó Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 3.45 µmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró in vacuo para dar un residuo oscuro

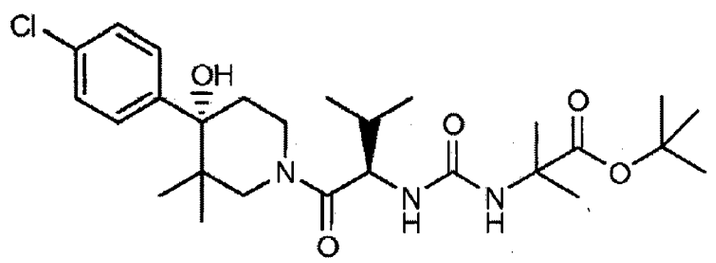
el cual luego se disolvió en MeOH, se filtró para remover el material insoluble, luego se purifico por CLEM CLAR. El aceite incoloro obtenido se disolvió en EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y concentró in vacuo para dar 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(piridin-2-il)benzoato de metilo (30 mg, 0.052 mmol, 75% de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 578.34$.

Etapa 3: Ejemplo 554

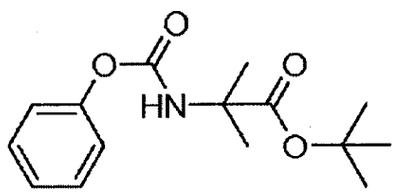
3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(piridin-2-il)benzoato de metilo (25 mg, 0.043 mmol) se disolvió en MeOH (2 mL) a 25°C luego se agregó NaOH 1N (0.086 mL, 0.086 mmol) con agitación. La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con agua y concentró para remover MeOH. El acuoso se hizo ácido hasta pH = 3 con HCl 1N y los sólidos formados se extrajeron en cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, secaron (sulfato de sodio) y concentraron in vacuo para dar el Ejemplo 554 (12 mg, 0.021 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 564.33$.

Ejemplo 555

2-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ureido)-2-metilpropanoato de tert-butilo



Etapa 1: 2-metil-2-(fenoxicarbonilamino)propanoato de tert-butilo



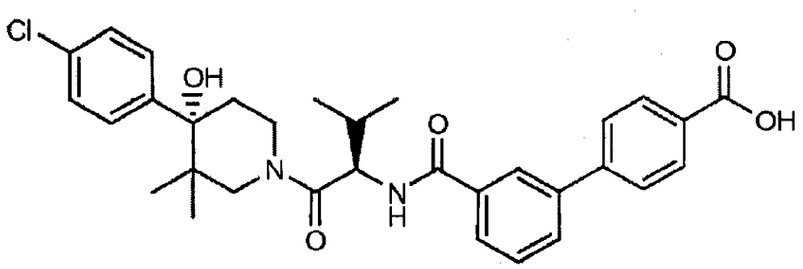
Se mezclaron 2-amino-2-metilpropanoato de tert-Butilo, HCl (66 mg, 0.337 mmol) y trietilamina (0.047 mL, 0.337 mmol) y agitaron en THF (10 mL) a 25°C luego se enfriaron hasta 0°C y se agregó una solución THF de carbonoclorohidrato de fenilo (53 mg, 0.337 mmol). La reacción se agitó durante 20 horas, se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró in vacuo para dar 2-metil-2-(fenoxicarbonilamino)propanoato de tert-butilo (90 mg, 0.322 mmol, 96% de rendimiento) de un cristal blanco como producto. EM encontrado: $(M + H)^+ = 280.30$.

Etapa 2: Ejemplo 555

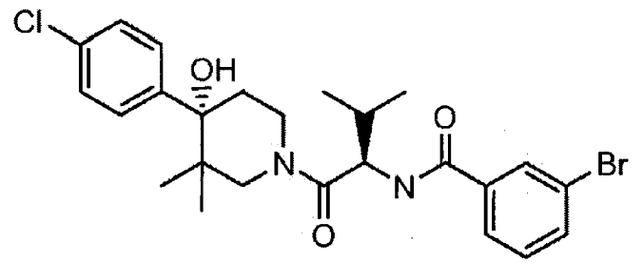
Se mezclaron (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (40 mg, 0.107 mmol), 2-metil-2-(fenoxicarbonilamino)propanoato de metilo (30 mg, 0.107 mmol) y trietilamina (0.030 mL, 0.213 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a 25°C luego se calentaron a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró in vacuo luego se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 de hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc) para obtener el Ejemplo 555 (40 mg, 0.076 mmol, 72 % de rendimiento) como un cristal blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 524.35$.

Ejemplo 556

Ácido 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-carboxílico

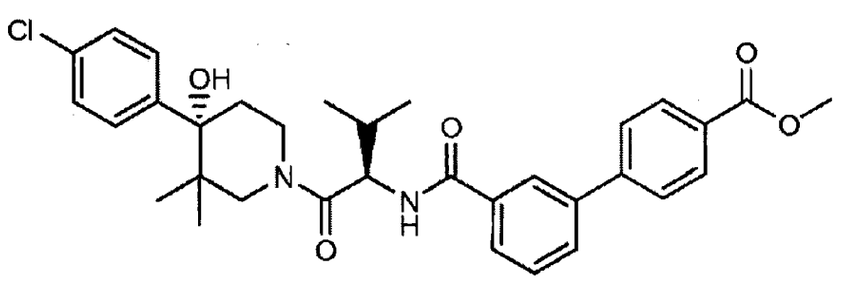


Etapa 1: 3-Bromo-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



Se mezclaron (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (100 mg, 0.266 mmol), ácido 3-bromobenzoico (64 mg, 0.320 mmol), HOBT (49 mg, 0.320 mmol), EDC (61 mg, 0.320 mmol) y trietilamina (0.074 mL, 0.533 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas luego se secó con bicarbonato de sodio saturado. La capa de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio y concentró in vacuo para dar un cristal blanco el cual se purificó sobre gel de sílice (3:1 hasta 1:1 de Hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc) para obtener 3-bromo-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (100 mg, 0.192 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M+H)^+$ = 521.1/523.1.

Etapa 2: 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-carboxilato de metilo



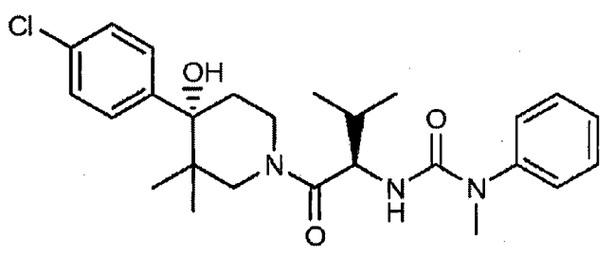
Se disolvieron 3-Bromo-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (50 mg, 0.096 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (17 mg, 0.096 mmol), carbonato de cesio 1.5M (0.192 ml, 0.287 mmol) y acetato de paladio(II) (1.08 mg, 4.79 µmol) en DMF (3 mL) en un tubo de microondas a 25°C luego se calentaron a 60°C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc luego se lavó con agua (4x). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró in vacuo para dar 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-carboxilato de metilo (44 mg, 0.076 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 577.32$.

Etapa 3: Ejemplo 556

Se disolvió 3'-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0.069 mmol) en MeOH (3 ml) y se agregó NaOH 1N (0.14 mL, 0.14 mmol) a 25°C y se agitó durante el fin de semana. El MeOH se removió in vacuo y El acuoso se hizo ácido hasta pH = 3 con HCl 1N. Los sólidos formados se extrajeron 2 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, secaron (sulfato de sodio) y concentraron in vacuo para dar el Ejemplo 556 (30 mg, 0.053 mmol, 77 % de rendimiento) de sólidos blancos como producto. EM encontrado: $(M + H)^+$ = 563.32.

Ejemplo 557

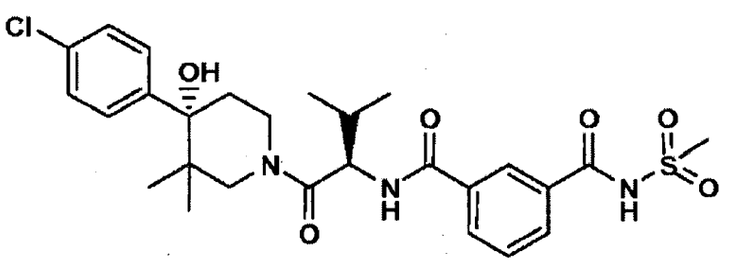
3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-metil-1-fenilurea



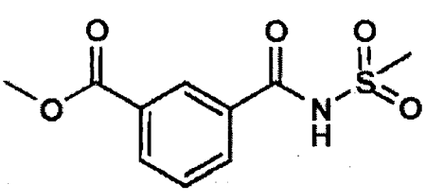
(R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (25 mg, 0.067 mmol) y cloruro de metil(fenil)carbámico (11 mg, 0.067 mmol) se agitaron en acetonitrilo (2 ml) a 25°C, luego se calentaron durante 20 horas a 60°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró y purificó sobre gel de sílice (3:1 de hexanos/EtOAc hasta 1:1 de hexanos/EtOAc hasta 100% de EtOAc) para obtener el Ejemplo 557 (30 mg, 0.064 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 472.28$.

Ejemplo 558

N1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N3-(metilsulfonil)isoftalamida

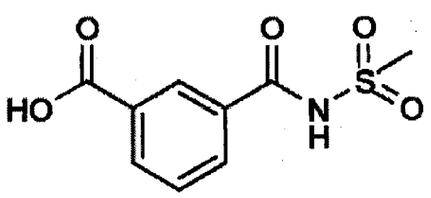


Etapa 1: 3-(metilsulfonilcarbamoil)benzoato de metilo



Ácido 3-(Metoxicarbonil)benzoico (500 mg, 2.78 mmol), sulfonamida de metilo (264 mg, 2.78 mmol), HATU (1.06 g, 2.78 mmol), y diisopropiletilamina (1.45 mL, 8.33 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (20 mL) con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas, se agregó cloruro de amonio saturado, y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para dar un aceite color ámbar el cual se purificó sobre gel de sílice (1:1 de hexanos/acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo hasta 4: 1 de cloruro de metileno/metanol) para obtener 3-(metilsulfonilcarbamoil)benzoato de metilo (700 mg, 2.72 mmol, 97% de rendimiento). EM encontrado: $(M + H)^+ = 258.07$.

Etapa 2: ácido 3-(Metilsulfonilcarbamoil)benzoico



3-(metilsulfonilcarbamoil)benzoato de metilo (700 mg, 2.72 mmol) se disolvió en metanol a 25°C con agitación luego se agregó NaOH 1.0 N (5.56 mL, 5.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, se diluyó con agua, y se removió el metanol in vacuo. El acuoso se lavó con éter de dietilo (2x) luego se hizo ácida hasta pH = 3 con

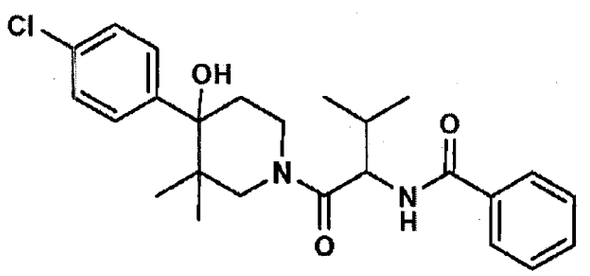
HCl 1N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo para dar el ácido 3-(metilsulfonilcarbamoil)benzoico (285 mg, 1.12 mmol, 42% de rendimiento). EM encontrado: $(M + H)^+ = 244.00$.

Etapa 3: N1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N3-(metilsulfonil)isoftalamida

Se mezclaron (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (20 mg, 0.053 mmol), ácido 3-(metilsulfonilcarbamoil)benzoico (17 mg, 0.069 mmol), DMAP (8 mg, 0.069 mmol), EDC (13 mg, 0.069 mmol) y trietilamina (8 µL, 0.053 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) con agitación. La reacción se agitó durante 20 horas, se diluyó con cloruro de metileno (10 mL) luego se secó con HCl 1N (2 x 5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio luego se concentró in vacuo para dar un sólido el cual se purificó sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo hasta 4:1 de cloruro de metileno/metanol) para obtener Ejemplo 558 (15 mg, 2.66 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido blancos. EM encontrado: $(M + H)^+ = 564.26$.

Ejemplo 559

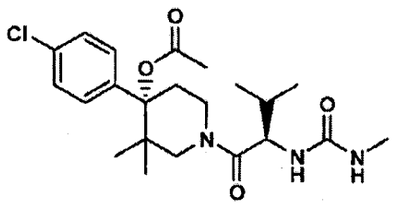
N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida, TFA



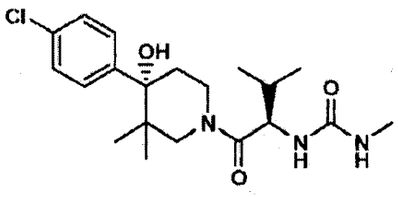
1-Bromo-4-clorobenceno (17 mg, 0.091 mmol) y N-(1-(3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (0.11 mL, 0.18 mmol) se disolvieron en THF (5 mL) a 25°C bajo nitrógeno luego la reacción se enfrió hasta -70°C con agitación, luego se agregó n-butillitio 1.6 M en hexanos gota a gota por medio de un embudo. La reacción se agitó a -70°C durante 2 horas luego se apagó con cloruro de amonio saturado (5 mL). La reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractor orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio luego se concentraron in vacuo para dar un aceite incoloro el cual se purificó por CLEM CLAR para dar el Ejemplo 559 (7 mg, 1.58 mmol, 17% de rendimiento). EM encontrado: $(M + H)^+ = 443.20$.

Ejemplo 560

Acetato de (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetil-1-((R)-3-metil-2-(3-metilureido)butanoil)piperidin-4-il, TFA



Etapa 1: 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilurea



(R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (20 mg, 0.053 mmol) y trietilamina (7.4 µL, 0.053 mmol) se mezclaron en THF (2 mL) a 25°C con agitación. Se agregó isocianato de metilo (6 µg, 0.11 mmol). Después de 1 hora, se agrego isocianato de metilo adicional (30 µg, 0.55 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se enfrío, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para dar un aceite el cual se purificó sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo hasta 4:1 de cloruro de metileno/metanol) para dar 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-

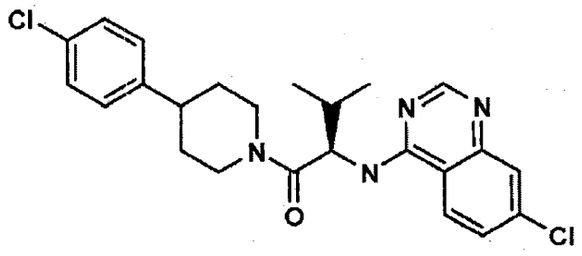
hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilurea (18mg, 45 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 396.19$.

Etapa 2: Ejemplo 560

La 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilurea (18 mg, 45 mmol) y trietilamina (6 µL) se mezclaron en THF (2 mL) a 25°C con agitación luego se agregó cloruro de acetilo (3 µL, 45 mmol). Se agitó durante 20 horas luego se agregó cloruro de acetilo adicional (15 µL, 225 mmol). Se continuó la agitación durante 6 horas y luego la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (3 mL) y extrajo en cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo para dar un aceite incoloro el cual se purificó por CLAR para dar el Ejemplo 560 (3 mg, 5.4 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 438.37$.

Ejemplo 561

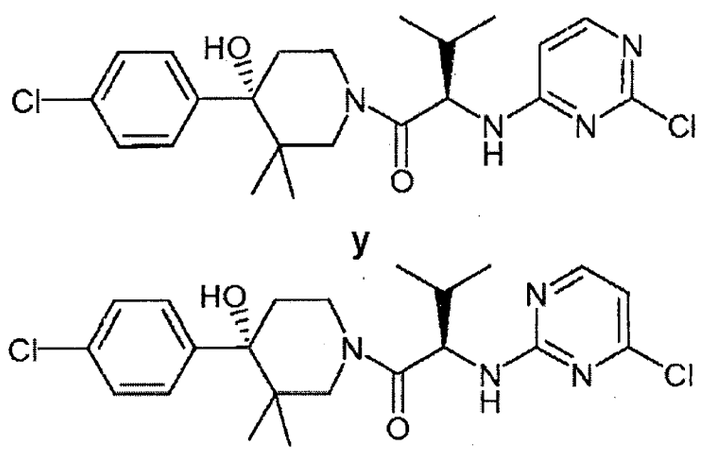
(R)-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-(7-cloroquinazolin-4-ilamino)-3-metilbutan-1-ona



La (R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (25 mg, 0.085 mmol), 4,7-dicloroquinazolina (20 mg, 0.10 mmol) y trietilamina (47 µL) se mezclaron en isopropanol (2 mL) a 25°C luego se calentó a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró in vacuo y se purificó sobre gel de sílice (9:1 hasta 1:1 de hexanos/acetato de etilo) para obtener el Ejemplo 561 (31 mg, 68 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 457.03$.

EJEMPLOS 562 y 563

(R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-3-metilbutan-1-ona y (R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-3-metilbutan-1-ona

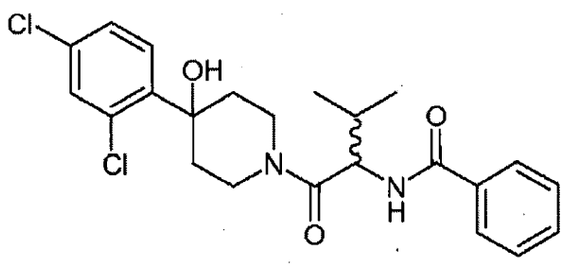


y

Un recipiente de reacción se cargó con 2,4-dicloropirimidina (21.5 mg, 0.144 mmoles, 1 eq), (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (54.0 mg, 0.144 mmol, 1 eq), trietilamina (0.024 mL, 0.144 mmol, 1 eq) y DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al concluir este periodo, la solución resultante se evaporó, se diluyó con MeOH y purificó por CL-EM preparativa. Las fracciones resultantes se liofilizaron para proporcionar 35.5 mg del Ejemplo 562 y 8.4 mg del Ejemplo 563. Ejemplo 562, EM encontrado: $(M + H)^+ = 451.37$. Ejemplo 563, EM encontrado: $(M + H)^+ = 451.27$.

EJEMPLO 564

N-(1-(4-(2,4-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida

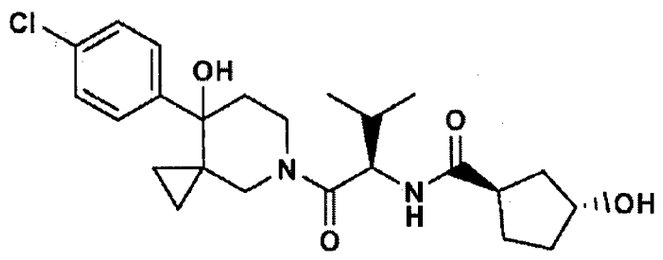


Un recipiente de reacción se cargó con N-(3-metil-1-oxo-1-(4-oxopiperidin-1-il)butan-2-il)benzamida (68.4 mg, 0.23 mmoles, 1.0 eq), 1-bromo-2,4-diclorobenceno (112.4 mg, 0.50 mmol, 2.2eq), y THF (20 mL). La mezcla de reacción agitada se

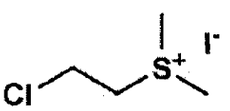
enfrió hasta -78°C. Se agregó n-BuLi 1.6 M en hexanos (0.31 mL, 0.50 mmoles, 1.0 eq) gota a gota a este por medio de jeringa (precaución: exotermo). La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente en 2 horas. La mezcla se apagó con agua. Se agregó acetato de etilo a este y las capas se separaron. La capa orgánica consecutivamente se lavó con NaOH 1N (3x) y HCl 1N (1x). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se removió in vacuo. El residuo se disolvió en MeOH y purificó por CL-EM preparativa. Las fracciones colectadas se evaporaron y el residuo se disolvió en cloruro de metileno, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se removió in vacuo para proporcionar 30 mg del Ejemplo 564 como un sólido blanco. EM encontrado: $(M + H)^+ = 449.03$.

Ejemplo 565

(1R,3R)-N-((R)-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida

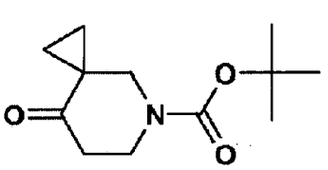


Etapa 1: yoduro de (2-Cloroetil)dimetilsulfonio



Una mezcla de (2-cloroetil)(metil)sulfano (24.73 g, 224 mmol) y yodometano (100 mL, 1600 mmol) se agitó durante dos días a temperatura ambiente, durante el tiempo un sólido se precipitó. La reacción se diluyó con 300 mL de éter de dietilo, y la suspensión se agitó durante 2 h. Los sólidos se colectaron por filtración, se enjuagó con éter de dietilo, y se secó bajo vacío para proporcionar 27.2 g de un sólido pegajoso de color ámbar oscuro. Este se agitó en 100 mL de 9:1 éter de dietilo /metanol. Los sólidos se colectaron por filtración, se enjuagaron con éter de dietilo, y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (23.7g, 94 mmol, 42.0 % de rendimiento) como un polvo amarillo pálido. Se usa tal cual en la siguiente etapa.

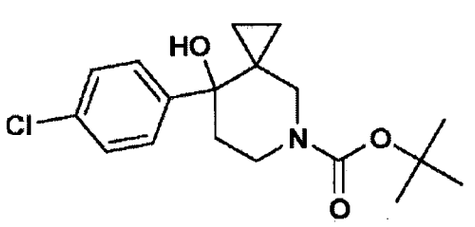
Etapa 2: 8-oxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tert-Butilo



Una solución de tert-butoxido de potasio (3.26 g, 27.6 mmol) en tert-butanol (40 mL) se trató con 4-oxopiperidin-1-

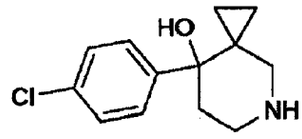
carboxilato de tert-butilo (5 g, 25.09 mmol), causando la reacción para volverse de tono anaranjado brillante. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se trató con yoduro (2-cloroetil)dimetilsulfonio (5.70 g, 22.59 mmol), se agregó en tres porciones en intervalos de 10 minutos. Esta adición causada al color de la reacción para desvanecer gradualmente a amarillo pálido. La mezcla se agitó durante 2 horas, luego se diluyó con tert-butanol (10 mL), se trató con tert-butoxido de potasio (2.96 g, 25.09 mmol), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se puso en agua (100 mL) y se extrajo 3x con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 5 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10% - 15% - 20% - 25% de EtOAc, 1 L en cada concentración), para proporcionar el compuesto del título (1.15 g, 5.10 mmol, 20.34 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: 8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tert-Butilo



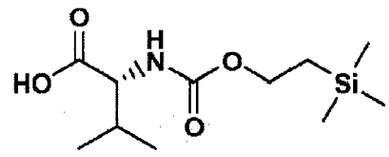
En un matraz de tres cuellos de 100 mL secado en flama, una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (3.51 g, 18.36 mmol) en THF (20 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con la adición gota a gota de BuLi 1.6 M en hexanos (12.00 mL, 19.19 mmol) en una relación la cual no permite a la temperatura exceder -60°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, durante el tiempo se observó un precipitado blanco. La mezcla se trató con la adición gota a gota de una solución de 8-oxo-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tert-butilo (1.88g, 8.35 mmol) en THF (5 mL), en una relación la cual no permite a la temperatura exceder -60°C. La mezcla se agitó durante 3 h, luego se permitió calentar hasta -20°C y se apagó con solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo 3 x con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por salmuera, luego se enfría sobre sulfato de sodio y se concentra in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 5 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5% - 10% - 15% - 20% acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (1.81g, 5.36 mmol, 64.2 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 264.27, $(M\text{-}tBuO)^+$, 220 $(M\text{-}H_2O\text{-}BoC)^+$.

Etapa 4: 8-(4-Clorofenil)-5-azaespiro[2.5]octan-8-ol



Una solución de 8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxilato de tert-butilo (1.81 g, 5.36 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con HCl 4.0 M en dioxano (7 mL, 28.0 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in vacuo luego se concentró 2 x de cloruro de metileno para remover el HCl residual. El residuo se disolvió en agua y se lavó 2 x con éter de dietilo. La fase acuosa se trató con bicarbonato de sodio hasta que la mezcla se hizo básica, luego se lavó 2 x con 10 mL de éter de dietilo. La fase acuosa se trató con hidróxido de sodio sólido hasta que el pH fue > 13, y la mezcla se extrajo 5 x con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo para proporcionar (±)-8-(4-clorofenil)-5-azaespiro[2.5]octan-8-ol como un polvo incoloro (1.1 g, 87% de rendimiento). EM (ESI+) = 238.1, $(M+H)^+$. Los isómeros se separaron por medio de cromatografía crítica de fluido super quiral para proporcionar 463 mg del isómero A y 522 mg de isómero B.

Etapa 5: ácido (R)-3-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)butanoico



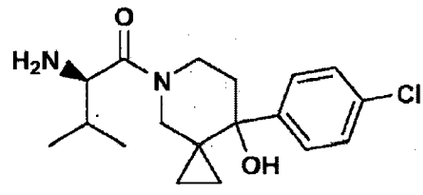
Una mezcla de ácido (R)-2-amino-3-metilbutanoico (2.01 g, 17.16 mmol) y carbonato 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-(trimetilsilil)etilo (4.89 g, 18.87 mmol) en 1:1 dioxano/agua (40 mL) se trató con trietilamina (3.59 mL, 25.7 mmol), y la mezcla se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla se hizo ácida con sulfato de hidrógeno de sodio saturado y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sulfato de hidrógeno de sodio saturado, agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (4.17 g, 15.96 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite color ámbar.

Etapa 6: (2R)-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato

Una solución de 8-(4-clorofenil)-5-azaespiro[2.5]octan-8-ol, isómero A (463 mg, 1.948 mmol), ácido (R)-3-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)butanoico (560 mg, 2.142 mmol), EDC (821 mg, 4.28 mmol), y HOBt (656 mg, 4.28

mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató con trietilamina (1.086 mL, 7.79 mmol), y la reacción se agitó durante unos 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La reacción se concentró in vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 x con NaOH 1 N, 3 x con HCl 1 N, y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (25 - 50% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (754 mg, 1.567 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite viscoso incoloro.

Etapa 7: (2R)-2-amino-1-(8-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metilbutan-1-ona



Una solución de (2R)-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (754 mg, 1.567 mmol) en THF (10 mL) se trató con TBAF (1.0 M en THF) (6.27 mL, 6.27 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in-vacuo, y el residuo se

dividió entre EtOAc y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó 2 x con bicarbonato de sodio saturado, una vez con agua, y una vez con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in-vacuo. El residuo se tomó in acetonitrilo (100 mL), y se lavó 3 x con 20 mL de hexanos. La fase de acetonitrilo se concentró in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (420mg, 1.247 mmol, 80 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 337.4, $(M+H)^+$.

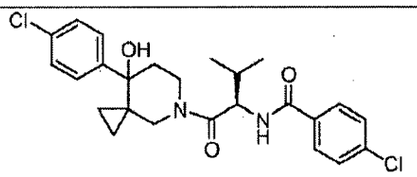
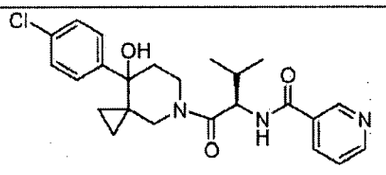
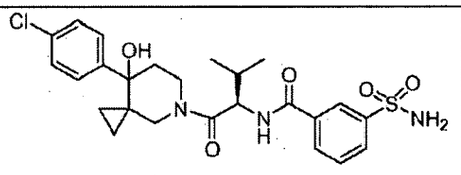
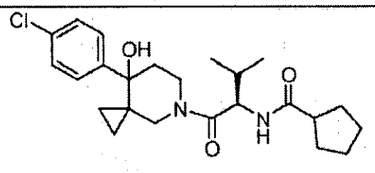
Etapa 8: Ejemplo 565

Una mezcla de (R)-2-amino-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (41.7 mg, 0.112 mmol), ácido (1R,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico (16 mg, 0.123 mmol), HOBT (37.7 mg, 0.246 mmol), y trietilamina (78 µL, 0.559 mmol) en cloruro de metileno se trató con EDC (47.1 mg, 0.246 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de

sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 12 g por medio de ISCO, eluyendo a 30 mL/min con 0-10% de MeOH/EtOAc de gradiente sobre 35 minutos para proporcionar Ejemplo 565 (33mg, 0.073 mmol, 65.8 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 431.13, $(M+H-H_2O)^+$.

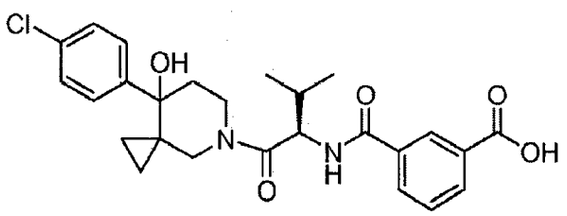
Los siguientes ejemplos en la Tabla 17 se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 565, substituyendo el ácido carboxílico apropiado para el ácido (1R,3R)-3-hidroxiciclopentanecarboxílico en la Etapa 8.

Tabla 17

Ejemplo	ácido carboxílico	Estructura	EM (ESI+)
566	ácido 4-clorobenzóico		475.3
567	ácido nicotínico		442.4
568	ácido 3-sulfamoilbenzóico		502.3
569	ácido ciclopentanóico		433.3

Ejemplo 571

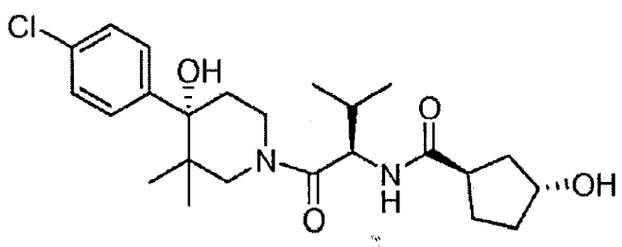
Ácido 3-((2R)-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico



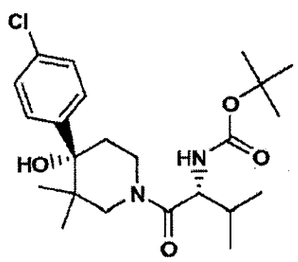
Una mezcla de (2R)-2-amino-1-(8-(4-clorofenil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-metilbutan-1-ona (21mg, 0.062 mmol), ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (12.35 mg, 0.069 mmol), HOBT (21.00 mg, 0.137 mmol), y trietilamina (35 µl, 0.251 mmol) en CH2Cl2 (2 mL) se trató con EDC (26.3 mg, 0.137 mmol), y la mezcla se agitó durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1M, y una vez con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se tomó en THF (1 mL), se trató con LiOH 0.5 M (ac) (187 µl, 0.094 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 1:1 de acetonitrilo/agua, e inyecto directamente en la CLAR prep durante la purificación para proporcionar Ejemplo 571 (9.2mg, 0.019 mmol, 30.4 % de rendimiento). EM (ESI+) =485.29, $(M+H)^+$.

Ejemplo 572

(1R,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida



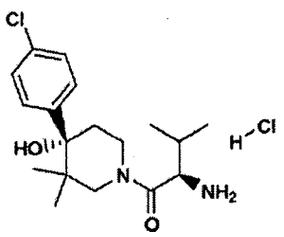
Etapa 1. (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-Butilo



Una solución de (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (6.3 g, 26.3 mmol), Boc-D-Val-OH (6.28 g, 28.9 mmol), EDC (11.08 g, 57.8 mmol), y HOBt (8.85 g, 57.8 mmol) en cloruro de metileno (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató con trietilamina (14.65 mL, 105 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1M, una vez con agua, y una vez con

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice a 330 g por medio de ISCO, eluyendo en 100 mL/min con un 0-100% de acetato de etilo/gradiente de hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título (11.0 g, 25.06 mmol, 95 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 439.18, $(M+H)^+$.

Etapa 2. (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl



Una solución de (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (11 g, 25.06 mmol) en HCl 4 M en dioxano (100 mL, 400 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró in-vacuo, luego se concentró 3 x del metanol y 3 x del cloruro de metileno para remover HCl residual, para proporcionar el compuesto del título (9.3 g, 24.78 mmol, 99 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 339, $(M+H)^+$.

Etapa 3. Ejemplo 572

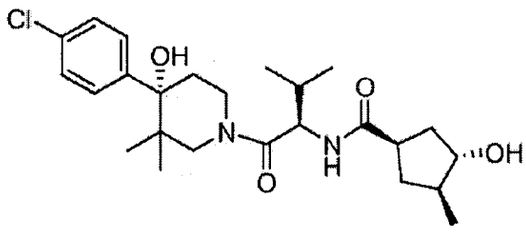
Una mezcla de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (5.77g, 15.37mmol), ácido (1R,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico (2 g, 15.37 mmol), HOBT (5.18 g, 33.8 mmol), y trietilamina (10.71 mL, 77 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) se trató con EDC (6.48 g, 33.8 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 330 g por medio de ISCO, eluyendo en 100 mL/min con acetato de etilo durante 10 minutos seguido por un gradiente de 0-10% de metanol/acetato de etilo durante 35 minutos para proporcionar 3.2g de (1R,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida como un sólido incoloro. Otros 1.7 g del producto deseado el cual contiene una pequeña cantidad de impurezas también se aíslo. Este material se sometió a las condiciones de cromatografía descritas anteriormente, substituyendo una columna de sílice de 80 g y una relación de flujo de 60 mL/minuto, para proporcionar unos 800 mg adicionales de (1R,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-

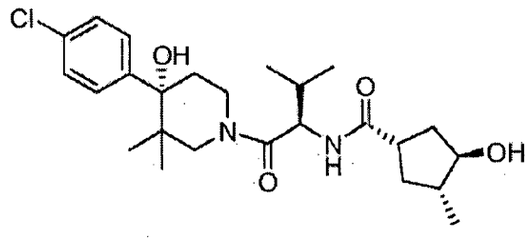
4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida como un sólido incoloro, y 700 mg del material el cual fue 88.6% puro por CLAR. Los tres lotes del material se combinaron y purificaron por cromatografía de fluido crítico super quiral para proporcionar el Ejemplo 572 (3.7 g, 53% de rendimiento). Una muestra analítica se cristalizó por disolver 400 mg en 2 mL de acetona, agregando agua hasta la solución se volvió turbia (3 mL), calentando la mezcla hasta que una solución se observó, y permitió a la mezcla para mantener descubierto a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos resultantes se colectaron por filtración y secaron bajo vacío a 60°C para proporcionar 265 mg del polvo cristalino.

Ejemplos 572A y 572B

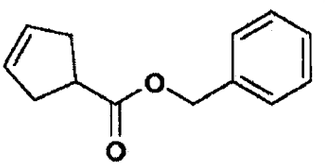
(1R,3S,4S)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxamida, y

(1S,3R,4R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxamida



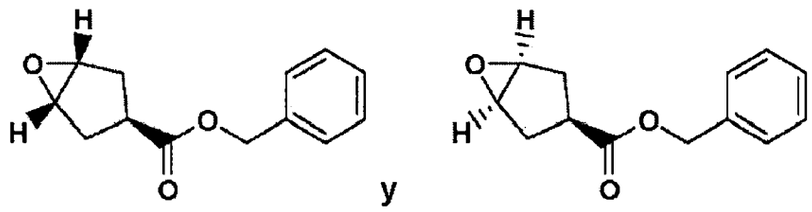


Etapa 1. ciclopent-3-enecarboxilato de bencilo



En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y una trampa Dean-Stark, una solución de ácido ciclopent-3-encarboxílico (5.2 g, 46.4 mmol) y alcohol de bencilo (6.03 mL, 58.0 mmol) en benceno (100 mL) se trató con ácido sulfúrico (0.3 mL, 5.63 mmol), y la mezcla se calentó para poner a reflujo. Durante el curso de 2.5 horas, ~0.9 mL de agua se colectó en la trampa Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con solución de carbonato de sodio acuoso saturado (25 mL). Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó 3 x con 25 mL de carbonato de sodio saturado, una vez con agua, y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 8 x 10 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5% - 10% - 15% - 20% de acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título (4.54 g, 22.45 mmol, 48.4 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

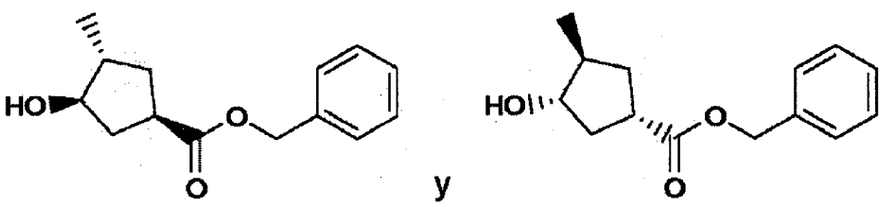
Etapa 2. 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de Trans-Bencilo y 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de cis-Bencilo



Los compuestos del título se prepararon por medio del método de Lizotte, et. al; J. Org. Chem.; 1983; 48(20); 3594-3597. Una solución de ciclopent-S-enecarboxilato de bencilo (4.54 g, 22.45 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se enfrió hasta 0°C y se trató con la adición gota a gota de una solución de m-CPBA (7.04 g, 31.4 mmol) en cloruro de metileno (50.0 mL) durante 40 minutos. La suspensión resultante se permitió llegar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se trató con 20 mL de sulfito de sodio saturado y se agitó durante 20 minutos. Los sólidos se removieron por filtración, se enjuagaron con cloruro de metileno, y las capas del filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con sulfito de sodio saturado, 3 x con bicarbonato de sodio saturado, una vez con agua, y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in-vacuo para 3.6 g de un aceite color ámbar. El residuo

se purificó sobre a 5 x 15 cm de columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (15% de EtOAc), para proporcionar 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de trans-Bencilo (3.4 g, 64% de rendimiento) y 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de cis-Bencilo (1.2 g, 24.5% de rendimiento) como aceite incoloros.

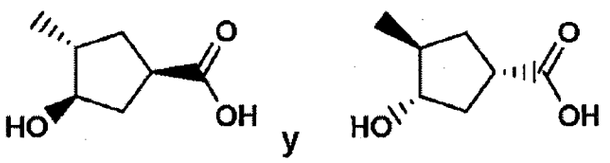
Etapa 3. Mezcla racémica de 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1R,3R,4R)-Bencilo y 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1S,3S,4S)-Bencilo



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 50 mL equipado con un agitador magnético y dos embudos adicionales, los cuales se han secado por flama bajo argón, cargado con CIANURO DE COBRE (I) (226 mg, 2.52 mmol), y evacuado bajo alto vacío durante la noche, se cargó con THF (5 mL), y la suspensión se enfrió hasta -78°C. La mezcla se trató con la adición gota a gota de metillitio (1.6 M en éter de dietilo) (3.15 mL, 5.04 mmol). Cuando la adición se completó, el baño de enfriamiento se removió, y la suspensión permitió calentarse lentamente, hasta que una

solución homogénea se observó. La solución se enfrió hasta -78°C, luego se trató con la adición lenta gota a gota de solución de 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de trans-Bencilo (250mg, 1.145 mmol) en THF (5 mL) seguido por eterato trifluoruro de boron (0.581 mL, 4.58 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, hasta el punto en el cual se observó un precipitado, y el cambio rápidamente de color a amarillo brilloso. La reacción se permitió llegar lentamente a temperatura ambiente, durante el cual el color comienza a tornarse gris. La reacción se apagó con 30 mL de una solución acuosa 9:1 de NH_4Cl saturado y 10% de NH_4OH, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla azul profundo resultante se filtró para remover una cantidad pequeña del precipitado, y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 2 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (25% - 50% EtOAc), para proporcionar una mezcla racémica de 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1R,3R,4R)-Bencilo y 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1S,3S,4S)-Bencilo (225mg, 0.480 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4. La mezcla racémica del ácido (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico y ácido (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico



Una mezcla racémica de 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1R,3R,4R)-Bencilo y 3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxilato de (1S,3S,4S)-Bencilo (217mg, 0.463 mmol) e hidróxido de paladio en carbono (65.0 mg, 0.463 mmol) en metanol (10 mL) se desgasificó bajo vacío/nitrógeno, y la mezcla se hidrógeno durante la noche a 50 psi (3.5515 kg/cm^2). El catalizador se removió por filtración y se enjuagó con metanol. Los filtrados se combinaron y concentraron in-vacuo para proporcionar una mezcla racémica del ácido (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico y ácido (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico (131 mg, 0.454 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro el cual se mantiene solidificado durante la noche.

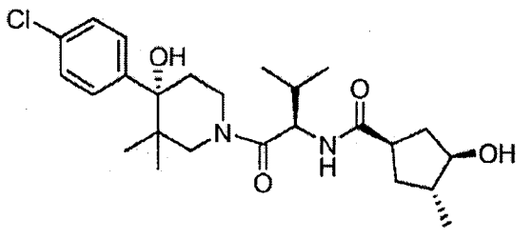
Etapa 5. Ejemplos 572A y 572B

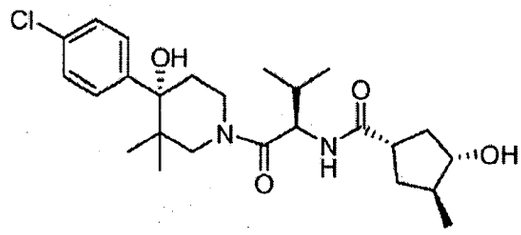
Una mezcla de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (56.0 mg, 0.149 mmol), ácido (±)-[(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico, ácido (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxílico (47.3 mg, .164 mmol)], HOBT (50.2 mg, 0.328 mmol), y trietilamina (0.104 mL, 0.745 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con EDC (62.9 mg, 0.328 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con NaOH 1M, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 2 x 10 cm, eluyendo con 50 - 100% de EtOAc/Hexanos luego 5% de MeOH/EtOAc para proporcionar 47 mg de una mezcla de los dos compuestos del título. Los dos diaestereómeros se separaron por medio de cromatografía de fluido critico super quiral para proporcionar 20.0 mg del Ejemplo 572A, y 15.2 mg del Ejemplo 572B. EM (ESI+) = 465.2, M^+ para ambos isómeros.

Ejemplos 572C y 572D

(1R,3S,4S)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxamida y

(1R,3S,4S)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxi-4-metilciclopentanocarboxamida

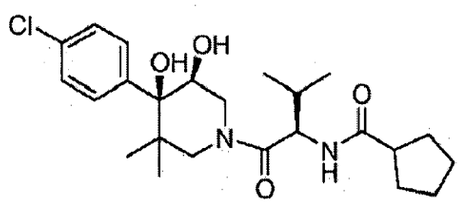




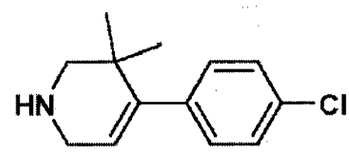
Los Ejemplos 572C y 572D se prepararon usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 572A y 572B, substituyendo 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de cis-Bencilo por 6-oxabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de trans-Bencilo en la Etapa 3. EM (ESI+) = 465.2, M^+ para ambos isómeros.

Ejemplo 573

N-((R)-1-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentanocarboxamida

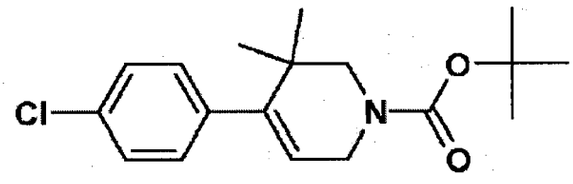


Etapa 1: 4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



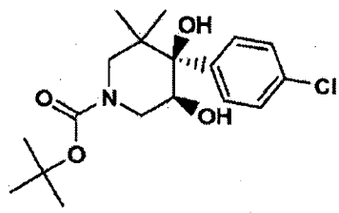
Una suspensión de (R)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol, ácido D-(-)-Tartárico (6.2 g, 15.90 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (150 mL) se puso a reflujo durante 27 horas, durante el tiempo se observó una solución clara. La solución se enfrió hasta 0°C, la cual causó un sólido blanco para precipitar, y el pH se ajustó a -13 con la lenta adición cuidadosa de hidróxido de sodio sólido. El acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1N (3 x 100 mL), una vez con salmuera (100 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (3.46 g, 15.60 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. EM (ESI+) = 222/224, $(M+H)^+$.

Etapa 2. 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidropiridina-1(2H)- carboxilato de tert-Butilo



Una solución de 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3.46 g, 15.60 mmol) en THF (50 mL) se trató con dicarbonato de di-tert-butilo (3.99 mL, 17.17 mmol), causando un cambio de color a color ámbar, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó por mojar a través de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (10%-15% de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (5.0 g, 15.54 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI+) = 266, $(M+H-t\text{-}Bu)^+$.

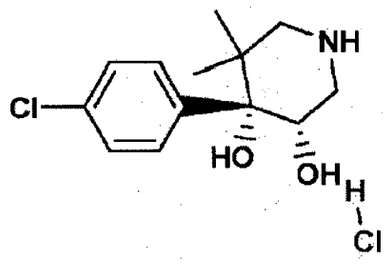
Etapa 3. 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (4R,5S)-tert-butilo



El compuesto del título se preparó por medio del método de Sharpless, et. al., J. Org. Chem. 57, 1992, 2768. Una suspensión agitada de AD-MIX-alpha (2.3g, 1.554 mmol) y metansulfonamida (148 mg, 1.554 mmol) en 1:1 tert-butanol/agua (16 mL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató con 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (500mg, 1.554 mmol). La mezcla se

permitió llevar a temperatura ambiente, y se agitó durante 8 días. La reacción se trató con sulfito de sodio (3 g), agitado durante 30 minutos, luego se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 X con NaOH 1M, una vez con agua, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10% - 20% - 50% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (196mg, 0.551 mmol, 35.5 % de rendimiento) como una espuma incolora. EM (ESI+) = 378.26, $(M+Na)^+$.

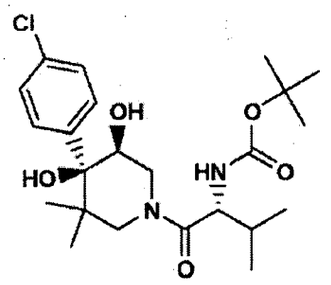
Etapa 4. (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpiperidin-3,4-diol, HCl



Una solución de 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (4R,5S)-tert-butilo (196mg, 0.551 mmol) en dioxano (3 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (5 mL, 20.00 mmol), y la mezcla se agitó durante 1h, en el cual se observó un precipitado. La mezcla se diluyó con diclorometano (5 mL) para facilitar

la agitación, y la reacción se agitó durante unas 2 h adicionales. La mezcla se concentró in-vacuo, luego se concentró 3 x de diclorometano para remover HCl residual y dioxana. El residuo se usó tal cual en la siguiente etapa. EM (ESI+) = 256.29, $(M+H)^+$.

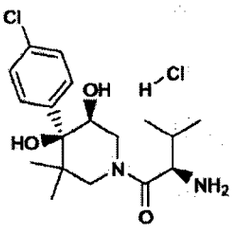
Etapa 5. (R)-1-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-Butilo



Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpiperidin-3,4-diol, HCl (155mg, 0.530 mmol), Boc-D-Val-OH (127 mg, 0.584 mmol), HOBT (179 mg, 1.167 mmol), y trietilamina (0.296 mL, 2.122 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con EDC (224 mg, 1.167 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con NaOH 1M, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/cloruro de metileno

(0% - 10% - 50% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. 455.4 $(M+H)^+$.

Etapa 6. (R)-2-amino-1-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl



Una solución de (R)-1-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (200mg, 0.440 mmol) en dioxano (3 mL) se trató con HCl 4N en dioxano (3 mL, 12.00 mmol), y la mezcla se permitió agitar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró in-vacuo y el concentrado 3 x de cloruro de metileno para remover dioxano residual y HCl. El residuo se usó tal cual en la siguiente etapa. EM (ESI+) = 355.34, $(M+H)^+$.

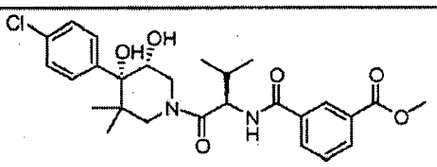
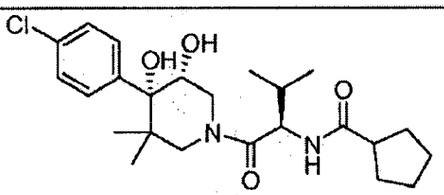
Etapa 7. Ejemplo 573

Una mezcla de ácido (R)-2-amino-1-((4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (22 mg, 0.056 mmol), ciclopentanocarboxílico (6.70 µl, 0.062 mmol), HOBT (18.94 mg, 0.124 mmol), y TEA (39 µl, 0.280 mmol) en

diclorometano (2 mL) se trató con EDC (23.71 mg, 0.124 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se hinchó con una corriente de nitrógeno, y el residuo se tomó en 1:1 de acetonitrilo/agua y se purificó por medio de CLAR prep para proporcionar el Ejemplo 573 (16.5mg, 0.029 mmol, 51.9 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 452.4, $(M+H)^+$.

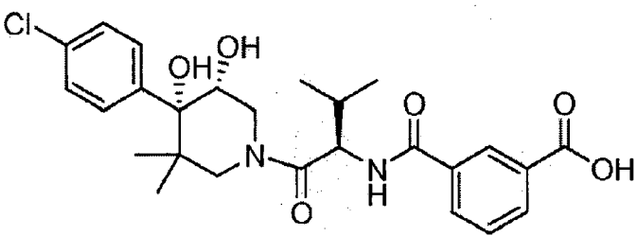
Los siguientes ejemplos en la Tabla 18 se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 573, substituyendo AD-Mix-betá por AD-Mix-alfa en la Etapa 3, y el ácido carboxílico apropiado en la Etapa 7.

Tabla 18

Ejemplo	ácido carboxílico	Estrucutra	EM (ESI+)
574	isoftalato de mono-metilo		517.4
575	ácido ciclopentanocarboxílico		452.4

Ejemplo 576

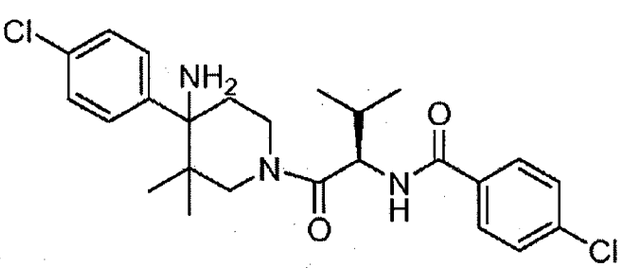
Ácido 3-((R)-1-((4S,5R)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico



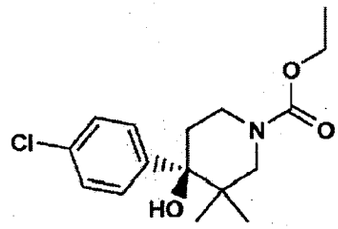
Una solución de 3-((R)-1-((4S,5R)-4-(4-clorofenil)-4,5-dihidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo (30mg, 0.058 mmol) en metanol (2 mL) se trató con NaOH 1 M (aq) (1 mL, 1.000 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se hizo ácida con HCl 1N (1.1 mL), se diluyó con 1:1 acetonitrilo/agua, e inyectó directamente en la CLAR prep por purificación para proporcionar el Ejemplo 576 (17mg, 0.028 mmol, 47.5 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 503.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 577

(R)-N-(1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1- oxobutan-2-il)-4-clorobenzamida

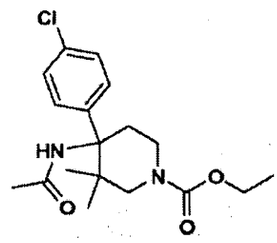


Etapa 1: 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (R)-etilo



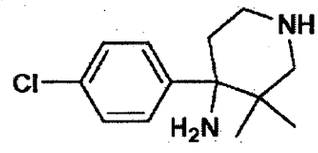
Una solución de (R)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (1.96g, 8.18 mmol) en piridina (20 mL) se enfrió hasta 0°C, luego se trató con la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (0.942 mL, 9.81 mmol), causando un cambio de color a anaranjado. La mezcla se permitió llevar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. La reacción se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó 3 x con NaOH 1M, 3 x con HCl 1M, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (2.4 g, 7.70 mmol, 94 % de rendimiento). El residuo se usó tal cual en la siguiente etapa. EM (ESI+) = 334, $(M+Na)^+$.

Etapa 2. 4-acetamido-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de etilo



Una suspensión de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de (R)-etilo (322mg, 1.033 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se trató con ácido sulfúrico (0.275 mL, 5.16 mmol), y la solución clara resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con carbonato de sodio saturado, y luego se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10% - 25% - 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (245mg, 0.694 mmol, 67.2 % de rendimiento) como una espuma incolora.

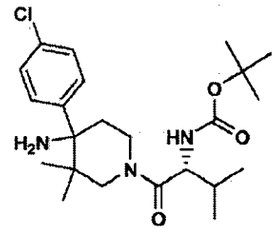
Etapa 3: 4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-amina



Una solución de 4-acetamido-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de etilo (2.04 g, 5.78 mmol) en etanol (25 mL) se trató con NaOH 5 N (aq) (23.13 mL, 116 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos días. Durante el reflujo, se precipito un sólido jabonoso incoloro. Se agrego agua hasta que se observó una solución clara. El etanol se removió bajo presión reducida, y la mezcla acuosa se extrajo 4 x

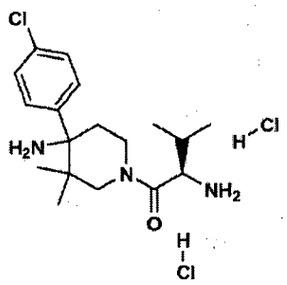
con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (1.28 g, 5.36 mmol, 93 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 239, $(M+H)^+$.

Etapa 4: 1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-amina (488mg, 2.044 mmol), Boc-D-Val-OH (444 mg, 2.044 mmol), HOBT (626 mg, 4.09 mmol), y trietilamina (1.140 mL, 8.18 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con EDC (784 mg, 4.09 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con agua, 3 X con carbonato de sodio saturado, y 1 X con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (25% - 50% - 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (845mg, 1.929 mmol, 94 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 438.36, M^+.

Etapa 5: (R)-2-amino-1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, 2HCl



El compuesto del título se preparó de 1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 571, Etapa 2. EM (ESI+) = 338.5, $(M+H)^+$.

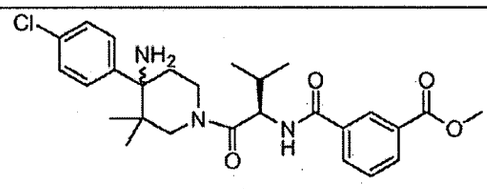
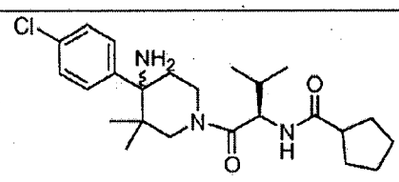
Etapa 6: Ejemplo 577

Una mezcla de (R)-2-amino-1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, 2HCl (330mg, 0.803 mmol), ácido 4-clorobenzoico (126 mg, 0.803 mmol), HOBT (246 mg, 1.607 mmol), y trietilamina (0.672 mL, 4.82 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con EDC (308 mg, 1.607 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1N, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de

sílice, eluyendo con acetato de etilo/cloruro de metileno (10% - 25% - 50% - 100% de EtOAc) para proporcionar el Ejemplo 577 (255mg, 0.535 mmol, 66.6 % de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 476.4, M^+. Los isómeros se separaron por medio de cromatografía de fluido critico super quiral para proporcionar 69 mg del isómero A, y 16 mg del isómero B.

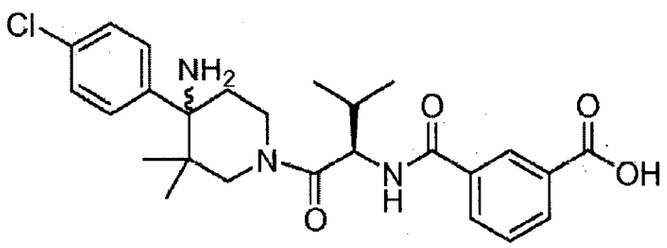
Los siguientes ejemplos en la Tabla 19 se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 577, Etapa 6, substituyendo el ácido carboxílico apropiado por ácido 4-clorobenzoico. Los siguientes ejemplos se probaron como mezclas diaestereoméricas.

Tabla 19

Ejemplo	ácido carboxílico	Estructura	EM (ESI+)
578	isoftalato mono-metilo		500.4
579	ácido ciclopentanocarboxílico		435.4

Ejemplo 580

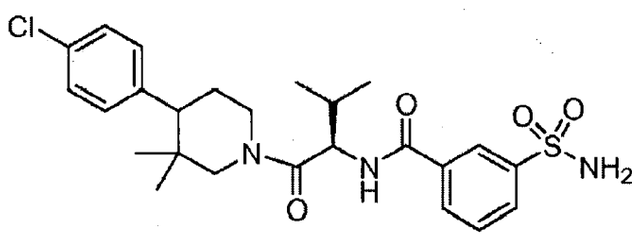
Ácido (R)-3-(1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico.



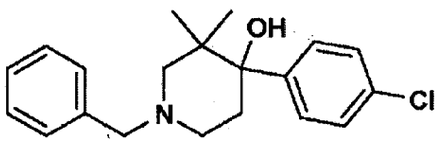
El Ejemplo 580 se preparó de 3-(1-(4-amino-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de (R)-metilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 576. EM (ESI+) = 486.3, $(M+H)^+$.

Ejemplo 581

N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-sulfamoilbenzamida

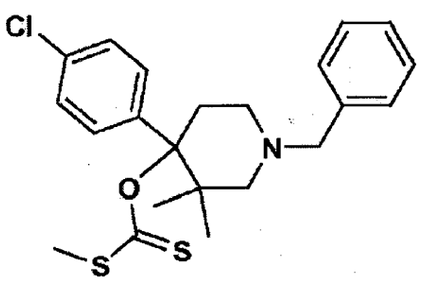


Etapa 1: 1-Bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol



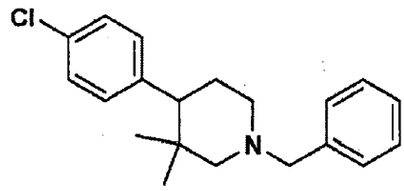
Una suspensión de 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (540mg, 2.252 mmol) y benzaldehido (0.274 mL, 2.70 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (716 mg, 3.38 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo. El residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó 3 x con NaOH 1N, una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (696mg, 2.110 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI+) = 330.14, $(M+H)^+$.

Etapa 2: S-metil carbonoditioato de O-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ilo



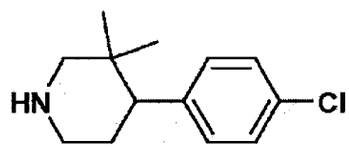
Una solución de 1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (6.9g, 20.92 mmol) e imidazol (0.214 g, 3.14 mmol) en THF (175 mL) se trató con hidruro de sodio (2.510 g, 62.8 mmol) en dos porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se observó evolución de gas vigorosamente 20 minutos después de que se aplicó calor, antes de la reacción alcance la temperatura de reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con disulfuro de carbono (23.96 mL, 397 mmol), causando el cambio de color para tornarse de color ámbar. La reacción se volvió a poner a temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con yodometano (1.570 mL, 25.1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora. La reacción se apagó con salmuera, y la mezcla se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y concentraron in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice a 8 x 10 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5% - 10% - 15% - 20% de acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título (7.3 g, 17.38 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite color ámbar. EM (ESI+) = 421, $(M+H)^+$.

Etapa 3: 1-Bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina



Una solución de S-metilo carbonoditioato de O-1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-il (7.3g, 17.38 mmol), hidruro de tributiltino (4.68 mL, 17.38 mmol), y AIBN (0.856 g, 5.21 mmol) en benceno (150 mL) se desgasificó con argón, luego se puso a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró in-vacuo. El residuo se absorbió en una cantidad pequeña de gel de sílice y se purificó sobre una columna de gel de sílice 8 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (0% - 5%-20% de EtOAc), para proporcionar en dos fracciones 6.2 g de un aceite color ámbar de fuerte olor. El aceite se absorbió en una cantidad de gel de sílice y se purificó sobre una columna de gel de sílice 5 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (0 - 5% de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título (4.8 g, 14.38 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

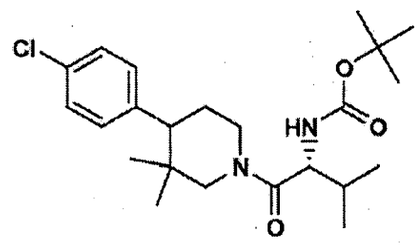
Etapa 4: 4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina



Una solución de 1-bencil-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina (4.8 g, 15.29 mmol) y cloroformiato 1-cloroetilo

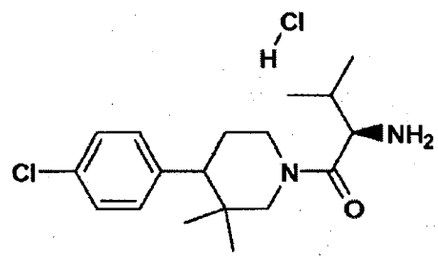
(1.667 mL, 15.45 mmol) en dicloroetano (40 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se puso a reflujo durante 3 horas. La solución se concentró in-vacuo. El residuo se tomó en metanol (50 mL), la mezcla se puso a reflujo durante la noche, la mezcla se diluyó con 75 mL de HCl 1N, y el metanol se removió bajo vacío. La solución acuosa se lavó 3 x con éter de dietilo (20 mL), y la mezcla se trató con adición cuidadosa de bicarbonato de sodio saturado para llevar al pH 8. La solución acuosa se lavó 3 x con éter de dietilo (25 mL), y la mezcla se trató con la adición cuidadosa del hidróxido de sodio para llegar al pH > 13. La fase acuosa se extrajo 3 x con acetato de etilo (50 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo para proporcionar (±)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina (2.44g, 10.91 mmol, 71.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido el cual se solidifica para mantener. EM: (ESI+) = 224.3, $(M+H)^+$. Los enantiómeros se separaron por medio de cromatografía de fluido critico super quiral para proporcionar 1.09 g del isómero A, y 1.05 g del isómero B.

Etapa 5: (2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-Butilo



Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina, isómero A (L Ig, 4.92 mmol), Boc-D-Val-OH (1.068 g, 4.92 mmol), HOBT (1.656 g, 10.82 mmol), y trietilamina (3.43 mL, 24.58 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se trató con EDC (2.073 g, 10.82 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con NaOH 1M, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (2.25g). EM (ESI+) = 423.5, $(M+H)^+$.

Etapa 6: (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl



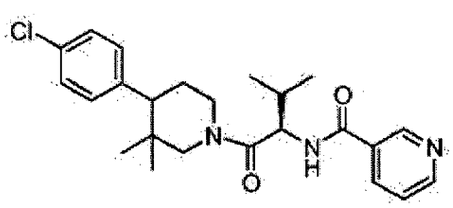
El compuesto del título se preparó del (2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato usando las condiciones descritas en el Ejemplo 572, etapa 2. EM (ESI+) = 323.39, $(M+H)^+$.

Etapa 7: Ejemplo 581

Una mezcla de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (32 mg, 0.089 mmol), ácido 3-sulfamoilbenzoico (19.71 mg, 0.098 mmol), HOBT (30.0 mg, 0.196 mmol), y trietilamina (62.1 µL, 0.445 mmol) en cloruro de metileno se trató con EDC (37.6 mg, 0.196 mmol), y la reacción se permitió agitar durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con NaOH 1M, 3 X con HCl 1M, y 1 X con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar Ejemplo 581 (27mg, 0.053 mmol, 59.9% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 506.2, M^+.

Ejemplo 582a

N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida



Una mezcla de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (30mg, 0.083 mmol), ácido nicotínico (11.31 mg, 0.092 mmol), HOBT (28.1

mg, 0.184 mmol), y trietilamina (58.2 µL, 0.417 mmol) en cloruro de metileno se trató con EDC (35.2 mg, 0.184 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con agua, 3 X con NaOH 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó por medio de CLAR preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por congelado para proporcionar un polvo incoloro. RMN indica que este material contiene una impureza de ~15%. El material se agitó en NaOH 1 N y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in-vacuo. El residuo se purificó por medio de una placa preparativa de sílice 1 MM, eluyendo con 1:1 EtOAc/Hexanos para proporcionar el Ejemplo 582a (13mg, 0.030 mmol, 36.4% de rendimiento) como una película incolora. EM (ESI+) = 428.5, $(M+H)^+$.

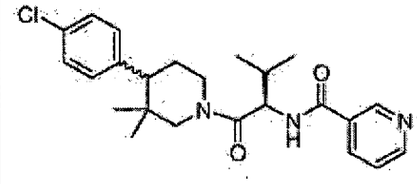
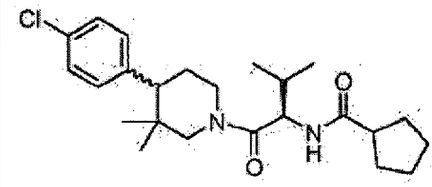
Ejemplo 582b

N-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida

El análogo diaestereomérico del Ejemplo 582a se preparó usando isómero B de 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina preparado en el Ejemplo 581, etapa 4.

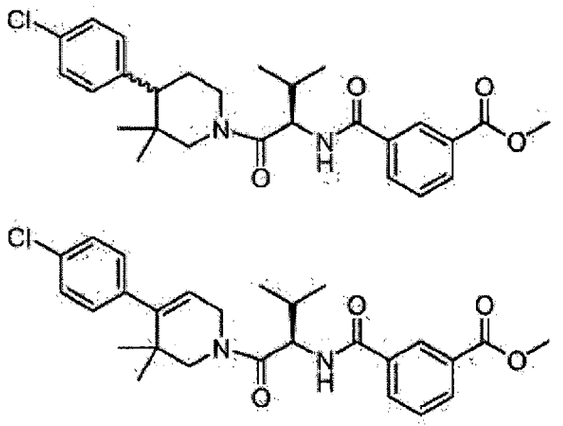
Los siguientes ejemplos en la Tabla 20 se prepararon usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 581, substituyendo (±)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina por 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina, isómero A en la Etapa 5, y el ácido carboxílico apropiado en la Etapa 7. Los Ejemplos 583 y 584 se contaminaron con una impureza de 15%, en la cual la porción (±)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidina de los ejemplos se reemplazó con una porción 4-(4-clorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, como se ve en el Ejemplo 586.

Tabla 20

Ejemplo	Ácido Carboxílico	Estructura	EM (ESI+)
583	Ácido nicotínico	 Mezcla diaestereomérica	428.4
584	Ácido ciclopentancarboxílico	 Mezcla diaestereomérica	420.5

Ejemplos 585 y 586

3-((2R)-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato y 3-(1-(4-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de (R)-metilo

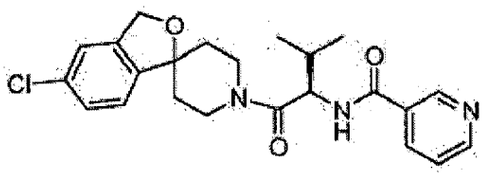


Una mezcla de (2R)-2-amino-1-(4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (60mg, 0.167 mmol), ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (33.1 mg, 0.184 mmol), HOBT (56.3 mg, 0.367 mmol), y trietilamina (116 µL, 0.835 mmol) en cloruro de metileno se trató con EDC (70.4 mg, 0.367 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con carbonato de sodio saturado, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se tomó en metanol y se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar dos productos: Ejemplo 585 (9 mg, 0.019 mmol, 11.1% de

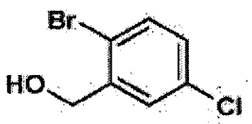
rendimiento), EM (ESI+) = 485.4, M^+, y Ejemplo 586 (1.7mg, 3.52 µmol, 2.1% de rendimiento), EM = 483.4, M^+, como polvos incoloros.

Ejemplo 587

(R)-N-(1-(5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida, TFA



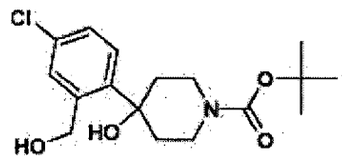
Etapa 1: (2-Bromo-5-clorofenil)metanol



Una solución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (4.9 g, 19.64 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a 0°C y se trató con la adición gota a gota de LAH (1.0M en THF) (20.62 mL, 20.62 mmol), causando una leve exotermia y evolución de gas. La mezcla se permitió entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó usando el procedimiento Steinhardt (ver Fieser & Fieser, Reagents or Organic Synthesis, p. 584). El precipitado resultante se removió por filtración y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron in-vacuo para proporcionar un aceite incoloro que se solidificó durante el reposo. El

residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 330g por medio de ISCO, eluyendo con un gradiente 10-100% EtOAc/Hexanos durante 30 minutos, para proporcionar el compuesto del título (2.04 g, 47% de rendimiento) como un polvo incoloro.

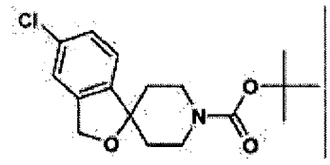
Etapa 2: 4-(4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-Butilo



Una solución de (2-bromo-5-clorofenil)metanol (1.48g, 6.68 mmol) en THF anhidro (30 mL) se enfrió a -78°C y se trató con la adición gota a gota de n-BuLi (1.6 M en hexanos) (8.77 mL, 14.03 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, durante el cual un precipitado blanco espeso se observó. El dianión se trató con la adición gota a gota de una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.465 g, 7.35 mmol) en THF (10 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, durante el cual una solución homogénea amarilla se observó, luego se permitió entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron

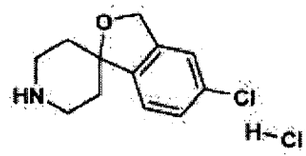
sobre sulfato de sodio y se concentraron in-vacuo. El residuo se dividió en dos fracciones iguales, y cada una se purificó sobre una columna de gel de sílice 40 g por medio ISCO, eluyendo con un gradiente 10-100% EtOAc/Hexanos durante 15 minutos. Las fracciones de cada corrida que contienen el producto deseado se combinaron para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, 4.10 mmol, 61.3% de rendimiento) como una espuma incolora. EM (ESI+) = 268, $(M+H-tBuOH)^+$.

Etapa 3: 5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-Butilo



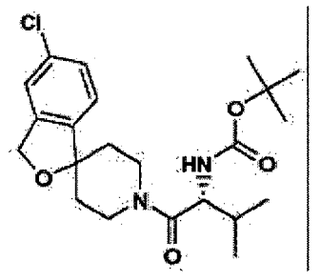
Una solución de 4-(4-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.3g, 3.80 mmol) y trifenilfosfina (1.496 g, 5.70 mmol) en THF (20 mL) se trató con DEAD (0.903 mL, 5.70 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5% - 25% acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título (1.19 g, 3.67 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4: 5-Cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], HCl



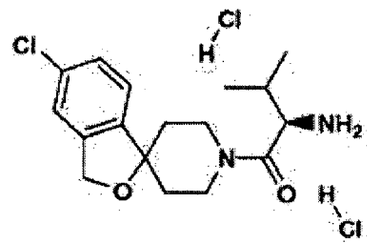
El compuesto del título se preparó de 5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de tert-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 571, Etapa 2.

Etapa 5: 1-(5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



El compuesto del título se preparó de 5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina], HCl y Boc-D-Val-OH usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 565, Etapa 6.

Etapa 6: (R)-2-amino-1-(5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-3-metilbutan-1-ona, 2HCl



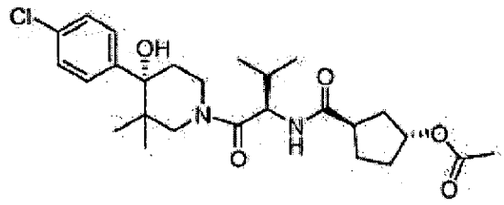
El compuesto del título se preparó de 1-(5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 571, Etapa 2. EM (ESI+) = 323.2, $(M+H)^+$.

Etapa 7: Ejemplo 587

Una mezcla de (R)-2-amino-1-(5-cloro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (28mg, 0.078 mmol), ácido nicotínico (10.55 mg, 0.086 mmol), HOBT (26.3 mg, 0.171 mmol), y trietilamina (54.3 µL, 0.390 mmol) en cloruro de metileno se trató con EDC (32.9 mg, 0.171 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con agua, 3 X con NaOH 1M, y 1 X con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 587 (21mg, 0.039 mmol, 49.7% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 428.1, $(M+H)^+$.

Ejemplo 588

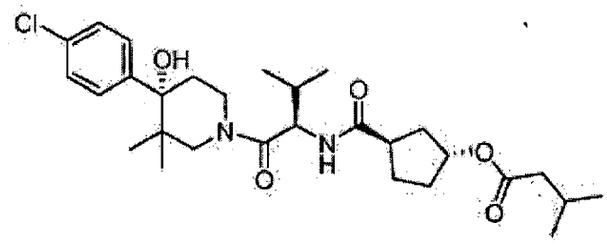
Acetato de (1R,3R)-3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)ciclopentilo



Una solución de (1R,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentancarboxamida (20mg, 0.044 mmol) en piridina (0.5 mL) se trató con anhídrido acético (5.02 µl, 0.053 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por CL/EM indicó solamente 50% de conversión, por lo que la mezcla se trató con anhídrido acético (5.02 µl, 0.053 mmol), y se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La reacción se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 588 (11.6 mg, 0.024 mmol, 53.1% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 493.2, M^+.

Ejemplo 589

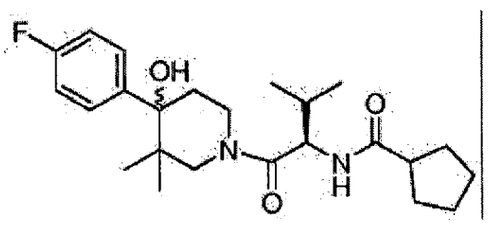
3-Metilbutanoato (1R,3R)-3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-1-ilcarbamoil)ciclopentilo



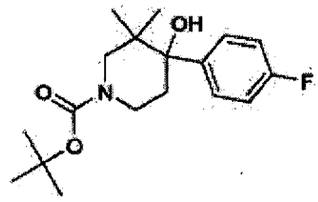
Una solución de (1R,3R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxiciclopentancarboxamida (20 mg, 0.044 mmol) y trietilamina (12 µl, 0.086 mmol) en cloruro de metileno (0.5 mL) se trató con cloruro de isovalerilo (5.41 µl, 0.044 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por CL/EM indicó solamente ~50% de conversión, por lo que la mezcla se trató con cloruro de isovalerilo (5.41 µl, 0.044 mmol), y se agitó durante cuatro días a temperatura ambiente. La reacción se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 589 (14 mg, 0.026 mmol, 59.0% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 535.2, M^+.

Ejemplo 590

(R)-N-(1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentanecarboxamida



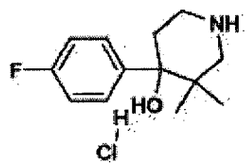
Etapa 1: 4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de tert-Butilo



Una solución de 1-Bromo-4-fluorobenceno (5.32 mL, 48.4 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78°C, y se trató con la adición gota a gota de 1.6 M BuLi en hexano (30.2 mL, 48.4 mmol), a una relación que no permita que la temperatura de la reacción exceda -60°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se trató con la adición gota a gota de una solución de 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 22.00 mmol) en THF (50 mL) a una relación que no permita que la temperatura exceda -60°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1.5 H, luego se permitio entibiar a 10°C y se apagó con NH_4Cl saturado (50 mL). Las capas se separaron, y la fase orgánica se concentró in-vacuo. Los acuosos se extrajeron con acetato de etilo (100 mL), y la fase orgánica se combinó con el residuo de la fase orgánica original. Esta solución se lavó 3 X con agua, 1 X con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se digirió con hexanos (70 mL), y el polvo blanco resultante se colectó por filtración, se enjuagó con

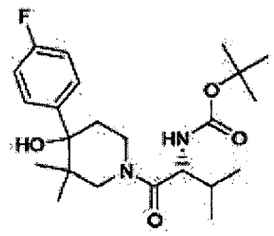
hexanos calientes, y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (3.3 g, 10.20 mmol, 46.4% de rendimiento). EM (ESI+) = 324.4, $(M+H)^+$, 250.3, $(M-tBuOH)^+$.

Etapa 2: 4-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol, HCl



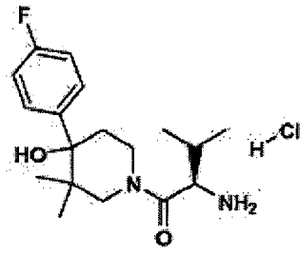
El compuesto del título se preparó de 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 571, Etapa 2. EM (ESI+) =224.32, $(M+H)^+$.

Etapa 3: 1-(4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



El compuesto del título se preparó del 4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol, HCl y Boc-D-Val-OH usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 565, Etapa 6. EM (ESI+) = 424.4, $(M+H)^+$.

Etapa 4: (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl



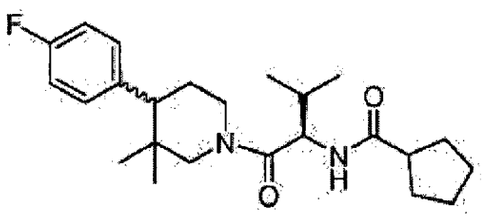
El compuesto del título se preparó del 1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 571, Etapa 2. EM (ESI+) = 323.4, $(M+H)^+$.

Etapa 5: Ejemplo 590

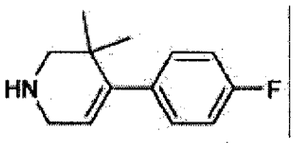
El Ejemplo 590 se preparó del (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y ácido ciclopentancarboxílico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 573, Etapa 7. EM (ESI+) = 420.4, M^+.

Ejemplo 591

(R)-N-(1-(4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentancarboxamida

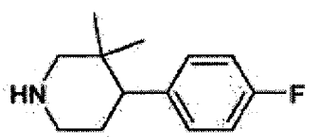


Etapa 1: 4-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



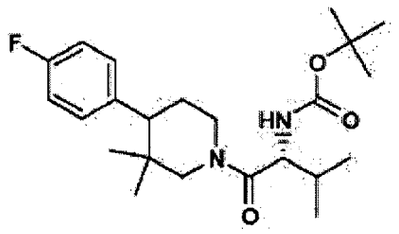
El compuesto del título se preparó del 4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol, HCl usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 573, Etapa 1. EM (ESI+) = 206.3, M^+.

Etapa 2: 4-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidina



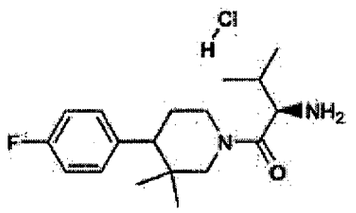
Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (450mg, 2.192 mmol), hidróxido de paladio en carbono (308 mg, 2.192 mmol), y ácido acético (1.5 mL, 26.2 mmol) en metanol (10 mL) se desgasificó bajo nitrógeno/vacio, luego se hidrogenó a 50 psi (3.515 kg/cm^2) durante dos días. El catalizador se removió por filtración y se enjuagó con metanol, y el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (442mg, 2.132 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. EM (ESI+) = 208.29, $(M+H)^+$.

Etapa 3: 1-(4-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo



El compuesto del título se preparó del 4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidina y Boc-D-Val-OH usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 581, Etapa 5. EM (ESI+) = 351.40, $(M\text{-tert-Bu})^+$.

Etapa 4: (R)-2-amino-1-(4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl



El compuesto del título se preparó del 1-(4-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo usando las condiciones descritas en el Ejemplo 571, Etapa 2. EM (ESI+) = 307.4, $(M+H)^+$.

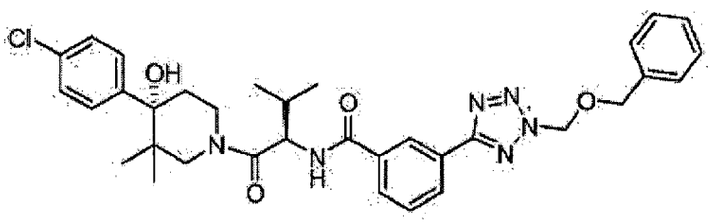
Etapa 5: Ejemplo 591

El compuesto del título se preparó del (R)-2-amino-1-(4-

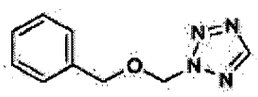
(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y ácido ciclopentancarboxílico usando las condiciones descritas en el Ejemplo 573, Etapa 7. EM (ESI+) = 404.4, M^+.

Ejemplo 592

3-(2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



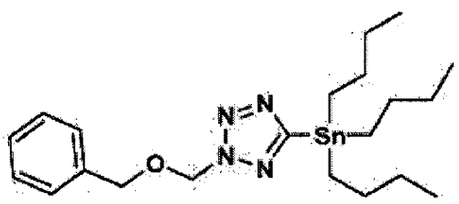
Etapa 1: 2-(Benciloximetil)-2H-tetrazol



Una suspensión de 1-H-tetrazol (2.0 g, 28.5 mmol) y carbonato de potasio (5.9 g, 42.7 mmol) en DMF (30 mL) se trató con bencil clorometil éter (5.36 g, 34.2 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas. El análisis por CL/EM indicó que la reacción no se completó, por lo que la reacción se trató con bencil clorometil éter (0.5 g, 3.19 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró in-vacuo. El residuo se diluyó con éter de dietilo (200 mL), se lavó 5 X con agua (50 mL), una vez con salmuera,

se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice 6 x 20 mm, eluyendo con 20% luego 30% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (2.39 g, 44% de rendimiento), y 1-(benciloximetil)-2H-tetrazol (2.56 g, 47% de rendimiento).

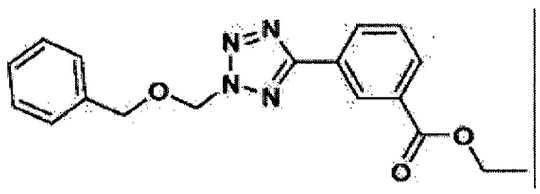
Etapa 2: 2-(Benciloximetil)-5-(tributilestanil)-2H-tetrazol



En un matraz de tres cuellos secado a la flama, una solución de 2-(benciloximetil)-2H-tetrazol (2.01 g, 10.57 mmol) y tetrametiletilendiamina (3.16 mL, 21.4 mmol) en éter de dietilo (30 mL) se enfrió a -78°C y se trató con la adición gota a gota de n-butillitio (1.6 M en hexanos, 7.3 mL, 11.62 mmol), causando que el color de la solución vuelva a rojo oscuro. La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se transfirió por medio de cánula a una solución de cloruro de tributilestaño (2.9 mL, 10.57 mmol) en éter de dietilo (20 mL) que se había pre-enfriado a -78°C. La reacción se agitó durante 45 minutos, luego se apagó con solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se permitió llegar a temperatura ambiente, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo

3 x con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 1% luego 5% luego 10% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (3.0 g, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro.

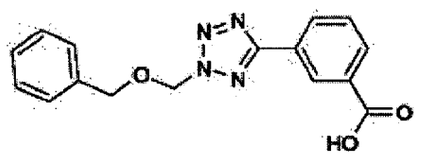
Etapa 3: 3-(2-(Benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoato de etilo



Una solución de etil-3-bromobenzoato (0.47 g, 2.05 mmol) y 2-(benciloximetil)-5-(tributilstannil)-2H-tetrazol en tolueno (20 mL) se desgasificó bajo vacío y argón. A esta solución se agregó yoduro de cobre (I) (20 mg, 0.20 mmol) y Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (115 mg, 0.10 mmol), y la mezcla se desgasificó nuevamente bajo vacío y argón. El matraz y condensador se recubrieron en papel aluminio para excluir la luz, y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre una columna en gel de sílice 3.5 X 12 cm, eluyendo con 5% luego 10% luego 15% acetato de etilo/hexanos para

proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que contienen 5% de una impureza de tributilestaño. EM (ESI+) = 339.22, $(M+H)^+$. El aceite se usó como es en la siguiente etapa.

Etapa 4: Ácido 3-(2-(Benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoico



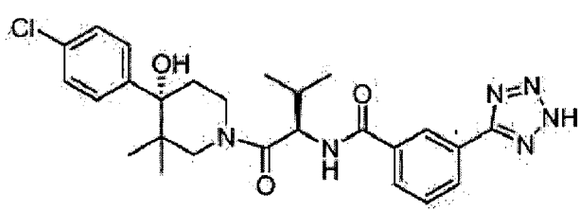
Una solución de 3-(2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoato de etilo (653 mg, 1.93 mmol) en THF (10 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio acuoso 0.5 M (5.8 mL, 2.9 mmol), y la reacción se agitó durante la noche. El análisis por CL/EM indicó que la reacción no se había completado, por lo que la mezcla se trató con una solución de hidróxido de litio acuoso 0.5 M (1 mL, 0.5 mmol), y la reacción se agitó durante 6 horas adicionales. El THF se removió bajo presión reducida, y la solución acuosa se trató con HCl 1N (3.5 mL, 3.5 mmol). La mezcla se extrajo 3 x con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título como un polvo incoloro que se usó como es en la siguiente etapa.

Etapa 5: Ejemplo 592

Una mezcla de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (35 mg, 0.09 mmol), ácido 3-(2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)benzoico (29 mg, 0.09 mmol), HOBT (25 mg, 0.19 mmol), y trietilamina (0.052 mL, 0.37 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con EDC (36 mg, 0.19 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se aplicó directamente a una columna en gel de sílice 2 X 10 cm, y el producto se eluyó con cloruro de metileno luego 10% hasta 20% acetato de etilo/cloruro de metileno para proporcionar el Ejemplo 592 (45 mg, 80% de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 631.3, M^+.

Ejemplo 593

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzamida

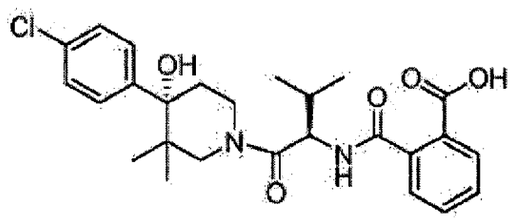


Una solución de 3-(2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (34

mg, 0.05 mmol) en metanol (1 mL) se trató con HCl (0.2 mL, 1.2 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C, tiempo en el cual el material de partida se precipitó. La mezcla se diluyó con metanol (3 mL) y HCl 6 M (0.2 mL, 1.2 mmol), y la reacción se calentó a 50°C durante 10 horas. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 25% hasta 50% acetato de etilo/hexanos, luego 100% acetato de etilo, luego 5% hasta 10% hasta 15% metanol/acetato de etilo para proporcionar el Ejemplo 593 (19 mg, 75% de rendimiento) como un vidrio incoloro. EM (ESI+) = 511.2, M^+. Análisis por CL/EM indica 88% de pureza.

Ejemplo 594

Ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico

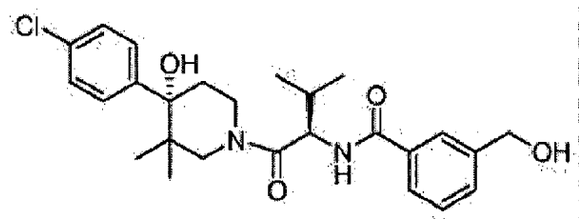


Una solución de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (32 mg, 0.09 mmol) y anhídrido ftálico (14 mg, 0.09 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el

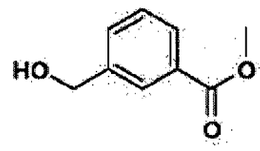
residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 594 (25 mg, 57% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 487.18, M^+.

Ejemplo 595

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(hidroximetil)benzamida



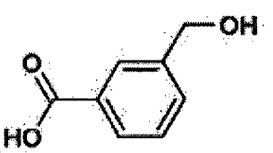
Etapa 1: 3-(Hidroximetil)benzoato de metilo



Una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (1.05g, 5.83 mmol) en THF (25 mL) se enfrió a 0°C, y se trató con la adición gota a gota de 2.0 M complejo de borano-metilsulfuro en THF (14.57 mL, 29.1 mmol) a una relación que no permita que la temperatura exceda 5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego se permitió entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se apagó con la adición de piezas pequeñas de hielo, causando evolución de gas vigorosa. Cuando la evolución de gas había cesado, la

mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 3 x con blanqueo diluido para remover sulfuro de metilo residual, 3 x con carbonato de sodio saturado para remover cualquier ácido sin reaccionar, 1 x con agua, y 1x con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (845 mg, 5.09 mmol, 87% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Ácido 3-(Hidroximetil)benzoico



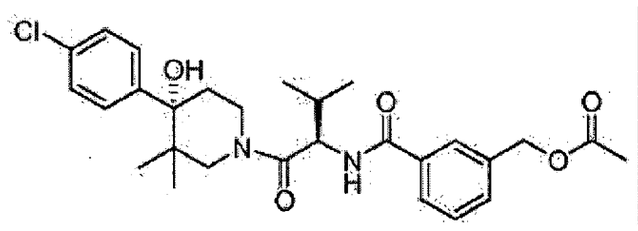
Una solución de 3-(hidroximetil)benzoato de metilo (845mg, 5.09 mmol) en metanol (15 mL) se trató con NaOH 1 M (ac.) (15.300 mL, 15.30 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El metanol se removió bajo presión reducida, y la solución acuosa restante se lavó 3 x con 10 mL de éter de dietilo. La fase acuosa se hizo ácida hasta pH 1 con HCl concentrado, luego se extrajo 3 x con 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (680mg, 4.47 mmol, 88% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 153.10, $(M+H)^+$.

Etapa 3: Ejemplo 595

El Ejemplo 595 se preparó del (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y ácido 3-(hidroximetil)benzoico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 573, Etapa 7. EM (ESI+) = 473.4, $(M+H)^+$.

Ejemplo 596

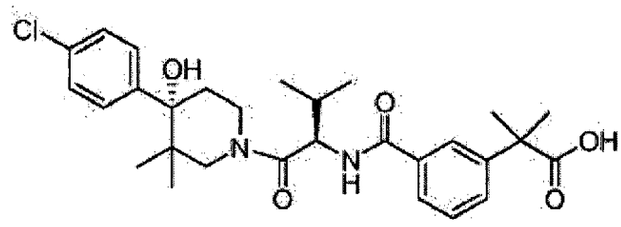
Acetato de 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)bencilo



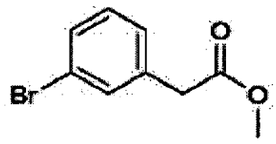
Una solución de N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(hidroximetil)benzamida (37mg, 0.078 mmol) en piridina (0.6 mL) se trató con anhídrido acético (0.015 mL, 0.156 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 596 (25mg, 0.049 mmol, 62.1% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 515.4, M^+.

Ejemplo 597

Ácido 2-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-metilpropanoico

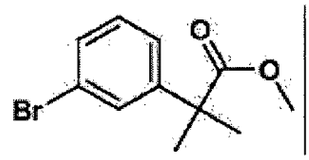


Etapa 1: 2-(3-Bromofenil)acetato de metilo



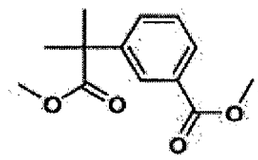
Una solución de ácido 2-(3-bromofenil)acético (2.64 g, 12.28 mmol) en 8:2 benceno/metanol (50 mL) se enfrió a 0°C, luego se trató con la adición gota a gota de 2.0 M TMS-diazometano en hexanos (6.14 mL, 12.28 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se permitió volver a temperatura ambiente y se agitó durante 7 días. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 10% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1.96 g, 8.56 mmol, 69.7% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2: 2-(3-Bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo



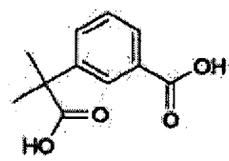
Una solución de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (502mg, 2.191 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -78°C, y 0.5 M hexametildisilazida de potasio en tolueno (4.82 mL, 2.411 mmol) se agregó gota a gota a una relación que no permita que la temperatura exceda -60°C. La mezcla se permitió agitar a -78°C durante 20 minutos, se permitió entibiar a -30°C, se agitó durante 20 minutos, se re-enfrió a -78°C, y se apagó con yodometano (0.206 mL, 3.29 mmol). La reacción se permitió llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se re-enfrió a -78°C, y las adiciones descritas anteriormente se repitieron por segunda vez. La mezcla se permitió volver a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con agua, luego se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 10% acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (513mg, 1.995 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3: 3-(1-Metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoato de metilo



Una mezcla de 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (260mg, 1.011 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (71.0 mg, 0.101 mmol), y Base Hunig's (0.353 mL, 2.022 mmol) en metanol (5mL) en una botella de reacción sellada 50 mL se trató con monóxido de carbono (28.3 mg, 1.011 mmol) por medio de un tubo de dispersión de gas durante dos minutos, la botella se selló, y la mezcla se calentó durante la noche a 80°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el catalizador se removió por filtración y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró in-vacuo, y el residuo se purificó sobre una columna en gel de sílice 2 x 15 cm, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (5% - 10% - 15% - 20% acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título (54mg, 0.229 mmol, 22.60% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4: Ácido 3-(2-Carboxipropan-2-il)benzoico



Una solución de 3-(1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoato de metilo (54mg, 0.229 mmol) en metanol (2 mL) se trató con NaOH 1 M (ac.) (1mL, 1.000 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con HCl 1.0 N (ac.) (1.2 mL), y el metanol se removió in-vacuo. La mezcla acuosa restante se secó por congelado para proporcionar una mezcla del compuesto del título y cloruro de sodio como polvo incoloro, que se usó como es en la siguiente etapa.

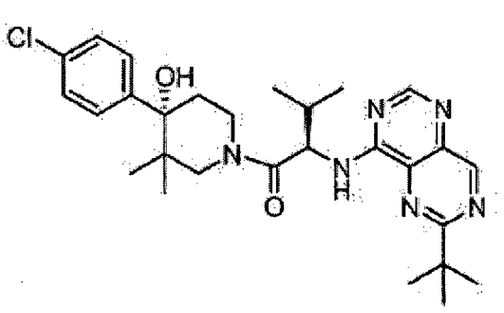
Etapa 5: Ejemplo 597

Una mezcla de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (78 mg, .208 mmol), ácido 3-(2-carboxipropan-2-il)benzoico (47.7 mg, .229 mmol), HOBT (70.1 mg, 0.458 mmol), y trietilamina (0.145 mL, 1.040 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con EDC (88 mg, 0.458 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró in-vacuo, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con agua, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in-vacuo. El residuo se purificó por medio de CLAR preparativa. Las fracciones que contienen el producto mono-acoplado se combinaron y se secaron por congelado para proporcionar un polvo incoloro que fue una mezcla 2:1 de dos

regioisómeros. Las fracciones que contienen el producto bis-acoplado se combinaron y se secaron por congelado para proporcionar N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzamida (13mg, 0.015 mmol, 7.35% de rendimiento) como un polvo incoloro. La mezcla 2:1 de productos mono-acoplados se purificó por medio de una placa preparativa de sílice 1 mm, eluyendo 3 x con MeOH 5% /CH_2Cl_2, para proporcionar el Ejemplo 597 (16 mg, 0.027 mmol, 13.09% de rendimiento) como un sólido ámbar. EM (ESI+) = 529.5, M^+. Este material se contaminó con 10% de ácido 3-(1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoico.

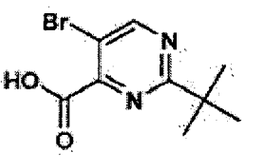
Ejemplo 598

(R)-2-(6-tert-butilpirimido[5,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



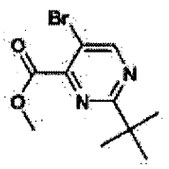
451

Etapa 1. Ácido 5-bromo-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico



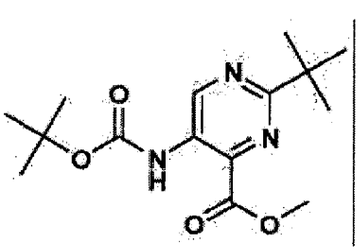
Una solución 22% de etóxido de sodio en etanol (53 mL, 165 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión magnéticamente agitada de clorohidrato de tert-butilcarbamadina (20.0 g, 146 mmol) en etanol (100 mL). Cuando la adición se completó, la suspensión amarilla se entibió a 50°C, el manto de calentamiento se removió, y una solución de ácido mucobrómico (15.7 g, 61 mmol) en etanol (50 mL) se agregó gota a gota a una relación que no permitió que la temperatura exceda 55°C. Cuando esta adición se completó, una solución 22% de etóxido de sodio en etanol (32 mL, 98 mmol) se agregó gota a gota, luego la mezcla se permitió para enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, los sólidos se enjuagaron con etanol (2 x 20 mL), y los filtrados combinados se concentraron in-vacuo. El residuo así obtenido se agitó en HCl acuoso 2 N (30 mL). Los sólidos resultantes se colectaron por filtración, enjuagaron con agua enfriada en hielo (2 x 20 mL), y secado al aire para proporcionar 12.1 g de un polvo beige como producto. EM (ESI+) = 259, 261, $(M+H)^+$. Rendimiento = 76%.

Etapa 2. Éster de metilo del ácido 5-bromo-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico



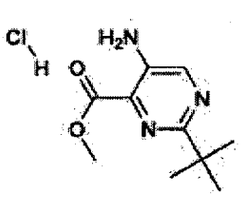
Una solución hexanos 2.0 M de trimetilsilildiazometano (11.8 mL, 23.62 mmol) se agregó gota a gota a una solución agitada de ácido 5-bromo-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico (6.12 g, 23.62 mmol) en 9:1 benceno/metanol (100 mL), y la reacción se agitó durante 2 días. El análisisi CCD mostró que la reacción se completó, por lo que la mezcla se concentró in-vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró in-vacuo. Se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 10% acetato de etilo/hexanos, para proporcionar 5.2 g de un aceite incoloro como producto. EM (ESI+) = 273/275, $(M+H)^+$. Rendimiento = 81%.

Etapa 3. Éster de metilo del ácido 5-tert-Butoxicarbonilamino-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico



Un tubo de reacción secado a la flama se cargó con tert-butilcarbamato (140 mg, 1.2 mmolol), carbonato de cesio (456 mg, 1.4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano (18 mg, 0.03 mmol), y tris(dibencilidinacetona)dipaladio(0) (19 mg, 0.02 mmol) se evacuó bajo vacío, luego se volvió a llenar con argón. El dioxano (2 mL) y éster de metilo del ácido 5-bromo-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico (273 mg, 1.0 mmol) se agregaron, y la mezcla se desgasificó bajo vacío. El tubo luego se volvió a llenar con argón, se selló, y calentó a 100°C durante 2 horas. El análisis por CL/EM mostró consumo completó de bromuro de partida. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 mL), se filtró para remover sólidos, y concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 10% acetato de etilo/heptano, para proporcionar 152 mg de sólidos blancos como producto. EM (ESI+) = 310, $(M+H)^+$. Rendimiento = 50%.

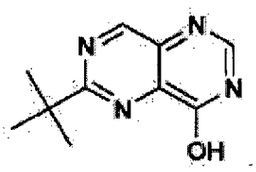
Etapa 4. Éster de metilo del ácido 5-amino-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico, sal HCl



El éster de metilo del ácido 5-tert-Butoxicarbonilamino-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico (2.4 g, 7.75 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en dioxano (30 mL).

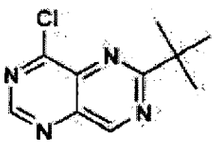
Después de 10 minutos de agitación, un sólido blanco espeso se precipitó. La reacción se permitió agitar durante la noche, tiempo durante el cual la mezcla se volvió una solución ámbar, homogénea. Se concentró in-vacuo, y el residuo se concentró de tolueno (2 x 50 mL) seguido por cloruro de metileno (3 x 50 mL) para remover exceso de HCl. El 1.85 g resultante de sólidos amarillos se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (ESI+) = 210, $(M+H)^+$.

Etapa 5. 6-tert-Butil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-ol



Una mezcla de éster de metilo del ácido 5-amino-2-tert-butil-pirimidin-4-carboxílico, sal HCl (1.1 g, 4.48 mmol) y acetato de formamidina (1.86 g, 17.90 mmol) en 2-etoxietanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. El análisis CL/EM mostró la reacción a ser esencialmente completa, por lo que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, 1% metanol/acetato de etilo, luego 2% metanol/acetato de etilo para proporcionar 1.06 g de un sólido beige como producto. EM (ESI+) = 205, $(M+H)^+$. Rendimiento = 94%.

Etapa 6. 2-tert-Butil-8-cloro-pirimido[5,4-d]pirimidina



6-tert-Butil-pirimido[5,4-d]pirimidin-4-ol (210 mg, 1.03 mmol) se disolvió en oxicloruro de fósforo (10 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se concentró in-vacuo, luego se concentró de cloruro de metileno (3 x 50 mL) para remover exceso de oxicloruro de fósforo. El residuo se agitó durante 10 minutos en bicarbonato de sodio saturado (50 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), seguido por salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron in-vacuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo/heptano, para proporcionar 150 mg de un sólido blanco como producto. RMN (500 MHz, CDCl3) d 9.61 (s, 1H), 9.15 (S, 1H), 1.52 (s, 9H).

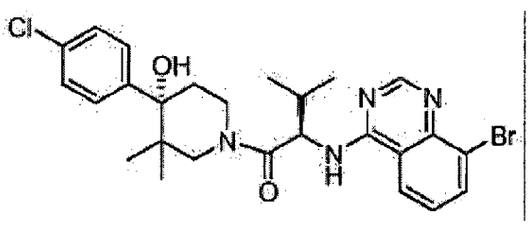
Etapa 7: Ejemplo 598

Una solución de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (17 mg, 0.04 mmol), 2-tert-Butil-8-cloro-pirimido[5,4-d]pirimidina (10 mg, 0.04 mmol), y trietilamina (0.016 mL, 0.11 mmol) en isopropanol (1 mL) se agitó durante la noche a

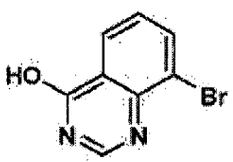
temperatura ambiente. La solución se diluyó con 1:1 acetonitrilo/agua (2 mL), y la mezcla se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 598 como un polvo amarillo pálido. EM (ESI+) = 526.3, M^+.

Ejemplo 599

(R)-2-(8-bromoquinazolin-4-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, TFA



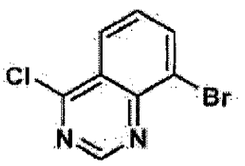
Etapa 1: 8-Bromoquinazolin-4-ol



Una solución de acetato de formamadina (836 mg, 8.03 mmol) y ácido 2-amino-3-bromobenzoico (578 mg, 2.68 mmol) en 2-etoxietanol (15 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, una vez que un precipitado se observó. Se diluyó con éter de dietilo (15 mL), y se agitó durante 20 minutos. Los sólidos se colectaron por filtración al vacío, se enjuagaron con 2-etoxietanol (5 mL), seguido por éter de dietilo, luego se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (445mg, 1.977 mmol, 73.9% de

rendimiento) como un polvo color canela. EM (ESI+) = 225.1/227.1, $(M+H)^+$.

Etapa 2: 8-Bromo-4-cloroquinazolina



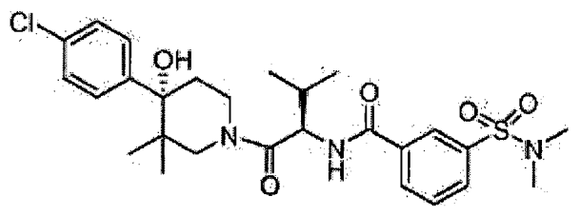
Una suspensión de 8-bromoquinazolin-4-ol (410mg, 1.822 mmol) en oxicloruro de fósforo (15.000 mL, 161 mmol) se calentó a reflujo. Después del reflujo 45 min, una solución ámbar, clara se observó. Se puso a reflujo 30 min adicionales, se concentró in-vacuo, y concentró 2 x de cloruro de metileno para remover oxicloruro de fósforo residual. El residuo se tomó en acetato de etilo (50 mL), se trató con la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio saturado, y esta mezcla se agitó durante 5 minutos, hasta que la evolución de gas había cesado. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (442 mg, 1.815 mmol, 100% de rendimiento) como un polvo color canela que se usó acomo es en la siguiente etapa.

Etapa 3: Ejemplo 599

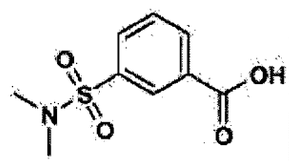
Una solución de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (35 mg, 0.093 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (0.049 mL, 0.280 mmol) en 2-Propanol (1 mL) se trató con 8-bromo-4-cloroquinazolina (24.9 mg, 0.103 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 1:1 acetonitrilo/agua, y se inyectó directamente en la CLAR preparativa para purificación. Las fracciones que contienen el producto deseado se secaron por congelado para proporcionar 38 mg de polvo incoloro que fue ~80% puro por RMN/CLEM. El polvo se re-purificó por medio de CLAR para proporcionar el Ejemplo 599 (24mg, 0.036 mmol, 39.0% de rendimiento). EM (ESI+) = 545.13/547.24, M^+.

Ejemplo 600

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida



Etapa 1 Ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico



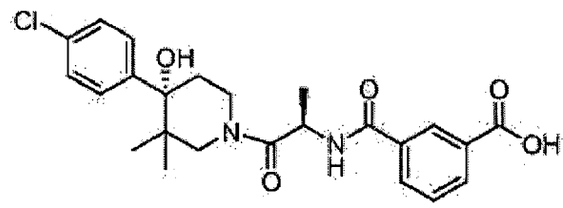
Una solución de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (152mg, 0.689 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con 2.0 M dimetilamina en THF (1.137 mL, 2.274 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1 N, y se extrajo 3 x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N seguido por salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in-vacuo para proporcionar el compuesto del título (138mg, 0.602 mmol, 87% de rendimiento). EM (ESI+) = 230.18, $(M+H)^+$.

Etapa 2 Ejemplo 600

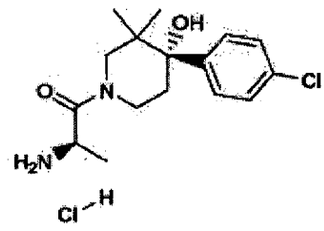
El Ejemplo 600 se preparó del (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil) -4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoil)benzoico usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 573, Etapa 7. EM (ESI+) = 550.38, M^+.

Ejemplo 601

Ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)benzoico



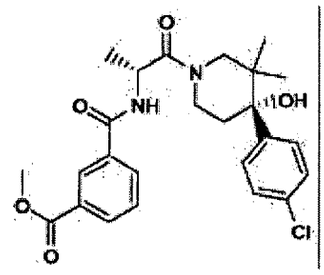
Etapa 1 (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)propan-1-ona, HCl



Una mezcla de (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (107 mg, 0.45 mmol), Boc-D-Ala-OH (93 mg, 0.49 mmol), HOBT (133 mg, 0.98 mmol), y trietilamina (0.25 mL, 1.78 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con EDC (187 mg, 0.98 mmol), y la reacción se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó con una corriente de nitrógeno, y el residuo se tomó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 3 X con NaOH 1M, 3 X con HCl 1M, y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y concentró in-vacuo. El residuo se disolvió en dioxano (2 mL) y se trató con HCl 4 N en dioxano (2 mL, 8 mmol). La mezcla

se agitó durante 4 horas, luego se concentró in-vacuo. Dos veces, el residuo se tomó en cloruro de metileno (10 mL) y la mezcla se concentró in-vacuo, para remover HCl residual, para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI+) = 311.3, $(M+H)^+$.

Etapa 2 3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó del (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil) -4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)propan-1-ona, HCl (47 mg, 0.14 mmol) e isoftalato de mono-metilo (27 mg, 0.16 mmol) usando las condiciones descritas en el Ejemplo 572, Etapa 5. EM (ESI+) = 473.3, M^+.

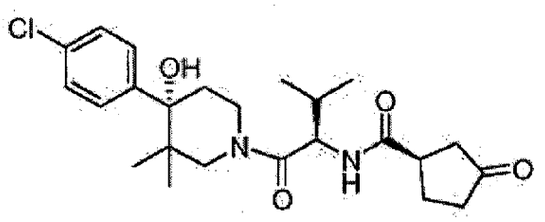
Etapa 3 Ejemplo 601

Una solución de 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3- dimetilpiperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)benzoato de metilo (33 mg, 0.07 mmol) en THF

(1 mL) se trató con hidróxido de litio acuoso 0.5 M, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por medio de CLAR preparativa para proporcionar el Ejemplo 601 (24 mg, 75% de rendimiento) como un polvo incoloro. EM (ESI+) = 459.3, M^+.

Ejemplo 602

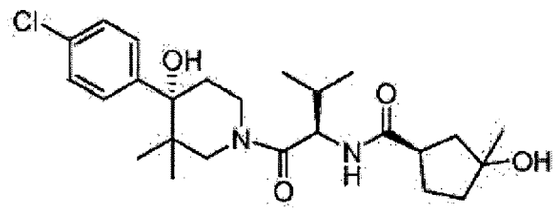
(R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-oxociclopentancarboxamida



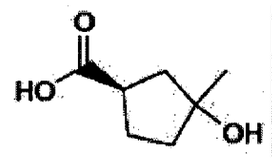
El Ejemplo 602 se preparó del ácido (R)-3-oxociclopentancarboxílico, se preparó por medio del método de Curry, et. al. J. Med. Chem. 1988, 31, 861. (304 mg, 2.37 mmol) y (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl (810 mg, 2.16 mmol) usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 572A y 572B, Etapa 5. EM (ESI+) = 449.5, M^+.

Ejemplo 603

(1R)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-hidroxi-3-metilciclopentancarboxamida



Etapa 1. Ácido (1R)-3-hidroxi-3-metilciclopentancarboxílico



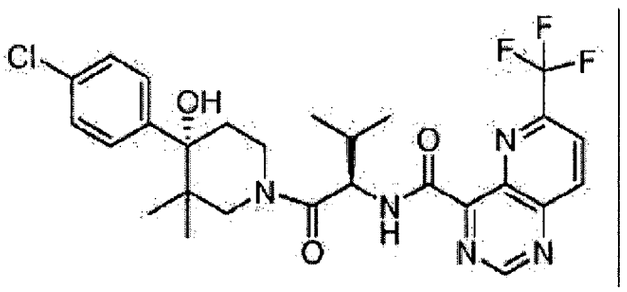
Una solución de ácido (R)-3-oxociclopentancarboxílico, se preparó por medio del método de Curry, et. al. J. Med. Chem. 1988, 31, 861. (215 mg, 1.678 mmol) en THF (10 mL) se enfrió a -78°C, luego se trató con la adición gota a gota de metillitio 1.6 M en éter de dietilo (2.927 mL, 4.68 mmol) a una relación que no permita que la temperatura se leve arriba de -60°C. La mezcla se permitió agitar a -78°C durante 2 h, luego se permitio entibiar a 0°C y se apagó con HCl 1 N. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo 3 x con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró in-vacuo, luego se concentró 3 x de isopropanol para remover toda el agua. RMN del residuo indicó una mezcla compleja de materiales. El material se usó como es en la siguiente etapa.

Etapa 2 Ejemplo 603

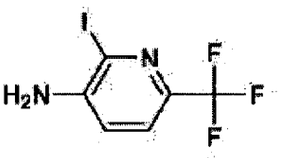
El ejemplo 603 se preparó a partir de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y la mezcla de los materiales se prepara en la etapa A., la cual contiene ácido (1R)-3-hidroxi-3-metilciclopentacarboxílico, usando el procedimiento descrito en el ejemplo 573, Etapa 7. EM (ESI+) = 465.5, M^+.

Ejemplo 604

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidina-4-carboxamida



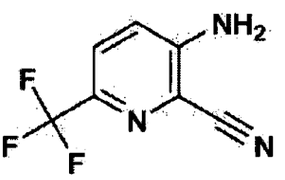
Etapa-1: 5-amino-6-yodo-2-(trifluorometil)piridina



A una solución de 8 g (0.0494 mol, 1 eq) de 5-amino-2-(trifluorometil)piridina en 160 mL de agua y 160 mL de metanol se agregó 8 mL de HCl conc. seguido por 8.2 g (0.0494 mol, 1eq) de yoduro de potasio y 5.2 g (0.0243 mol, 0.5 eq)

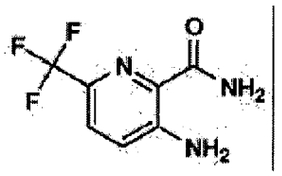
de yodato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se basificó con 10% Solución NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto obtenido crudo se purificó por 60-120 gel de sílice usando 10 % de acetato de etilo en éter pet para dar 12.5 g (87.9 %) del sólido blanco opaco. Resultados: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.94 (1H, d), 7.42 (1H, d), 4.0-5.0 (2H, bs). EM 289 $(M+H)^+$.

Etapa-2: 5-amino-6-ciano-2-(trifluorometil)piridina



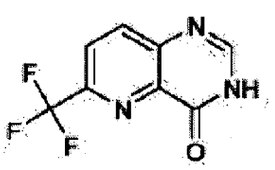
12.5 g (0.434 mol, 1eq) de 5-amino-6-yodo-2-(trifluorometil)piridina se disolvió en 125 mL de DMF seco y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. 6.1g (0.519 mol, 1.2eq) de cianuro de zinc y 5 g (0.1 eq) de $Pd(PPh_3)_4$ se agregaron y se calentaron a 100^{0}C durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto obtenido crudo se purificó por 60-120 gel de sílice usando 15% de acetato de etilo en éter pet para dar 7g (86.31%) del sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.85 (2H, bs), 7.25 (1H, d), 7.62 (1H, d). EM 188 $(M+H)^+$.

Etapa-3: amida del ácido 3-amino-6-trifluorometil-piridina-1-carboxílico



7 g (0.0374 mol, 1eq) de 5-amino-6-ciano-2-(trifluorometil)piridina se disolvió en 106 ml de 90 % ácido sulfúrico y se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto obtenido sólido se lavó con para dar 6.8 g (89.47 %) del sólido blanco opaco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.5 (1H, bs), 7.1 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.80 (1H, bs). EM 206 $(M+H)^+$.

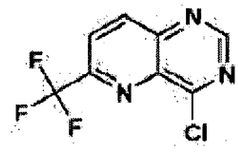
Etapa-4: 6-Trifluorometil-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona



6.8 g (0.0332 mol, 1eq) de amida del ácido 3-amino-6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico en 170 ml de trietilortoformiato bajo nitrógeno se calentó a 145°C durante 8 h. El exceso de trietilortoformiato se removió bajo presión reducida y el producto obtenido sólido se lavó con éter pet y se secó bajo vacío para dar 6.8 g (95.37 %) del sólido

blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.11 (1H, d), 8.35 (1H, d), 12.28 (1H, bs). EM 216 $(M+H)^+$.

Etapa-5: 4-Cloro-6-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidina



El compuesto del título se preparó a partir de trifluorometil-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona usando el procedimiento descrito en el ejemplo 599, Etapa 2. Una suspensión POCl (9.3 ml) de 6-Trifluorometil-3H-pirido[3,2-d]pirimidin-4-ona (1.0 g, 4.7 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas, durante el tiempo la suspensión color ámbar se volvió una solución azul profunda transparente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo concentrado de diclorometano 3 X para remover el residuo $POCl_3$. El residuo se dividió entre 1:1 EtOAc y bicarbonato de sodio saturado (28 ml). La mezcla se agitó hasta que la evolución del gas visible ceso. La suspensión se filtró a través de un tapón de celite. Las capas del filtrado se separaron, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto semi-puro como un sólido morado. Esto se llevó a cabo sin

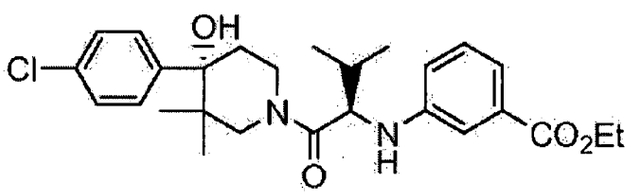
purificación adicional. El producto crudo fue 90% más puro (como se determina por la CLAR analítica). EM: ES+ 234.11 (M+H, 100%.

Etapa 6: Ejemplo 604

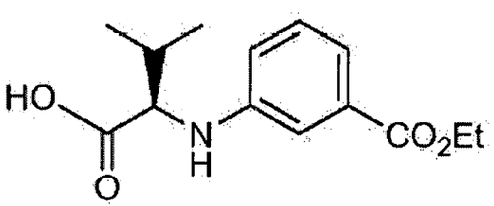
El ejemplo 604 se preparó a partir de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona, HCl y 4-cloro-6-(trifluorometil)pirido[3,2-d]pirimidina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 598, Etapa 7. EM (ESI+) = 536.3, M^+.

Ejemplo 605

Etil-3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)benzoato



Etapa 1: ácido (R)-2-(3-(Etoxicarbonil)fenilamino)-3-metilbutanoico



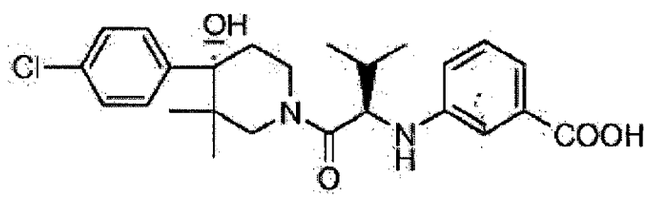
El 3-yodobenzoato de etilo (857 mg, 3.10 mmol), DMF (5mL), yoduro de cobre(I) (65 mg, 0.34 mmol), N1,N2-dimetilaminoetileno (62.9 mg, 0.714 mmol), D-valina (400 mg, 3.41 mmol) y carbonato de potasio (429 mg, 3.10 mmol) se cargaron en un matriz. El matraz se evacuó, luego se llenó con nitrógeno durante diversos ciclos para remover el oxígeno, luego la reacción se calentó a 140°C bajo nitrógeno durante 4 hrs. La reacción se enfrió, el DMF se removió por evaporación, y se agregó 1N HCl. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite café. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Ejemplo 605

El (S)-4-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (106 mg, 0.44 mmol), ácido (R)-2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-3-metilbutanoico (167 mg, 0.44 mmol), DIPEA (228 mg, 1.76 mmol), HOBT (59.5 mg, 0.44 mmol), EDC (101 mg, 0.53 mmol), y DMF (2 mL) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre EtOAc y agua, los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó por CLAR preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) proporcionando el Ejemplo 605 como un sólido blanco (109 mg, 50.7% de rendimiento) M+H=487.19.

Ejemplo 606

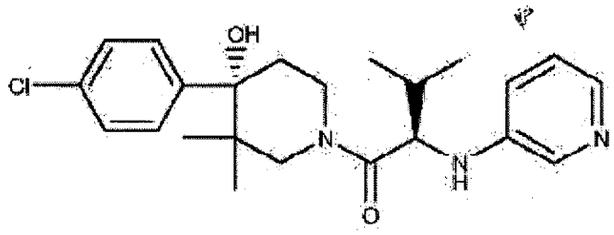
ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)benzoico



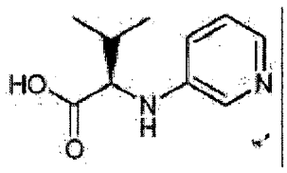
El Etil-3-(R)-1-(S)-4-(4-clorofénil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)benzoato (92 mg), MeOH, e Hidróxido de sodio 1N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por CLAR preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para dar el Ejemplo 606 como un sólido blanco (83.3 mg 95.7% de rendimiento).

Ejemplo 607

(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(piridina-3-ilamino)butan-1-ona



Etapa 1: ácido (R)-3-Metil-2-(piridina-3-ilamino)butanoico



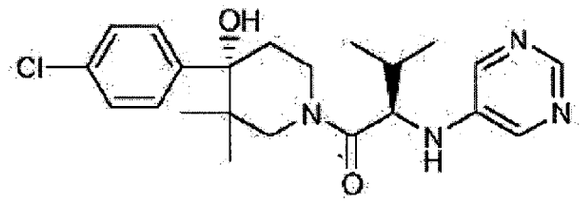
La 3-Yodopiridina (525 mg, 2.58 mmol), D-valina (250 mg, 2.13 mmol), yoduro de cobre(I) (40.6 mg, 0.213 mmol), dimetilaminoetanol (400 mg, 4.49 mmol), fosfato de potasio tribásico (1359 mg, 6.40 mmol), y agua (2 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se lavó con EtOAc, luego la porción acuosa se concentró. El residuo se hizo mezcla espesa con MeOH y la porción MeOH se concentró. El producto se aisló usando CLAR preparativa de fase inversa (MeOH/agua/TFA) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Ejemplo 607

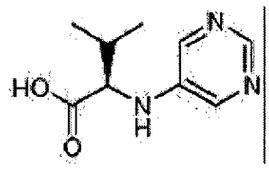
El ácido (R)-3-Metil-2-(piridina-3-ilamino)butanoico (162 mg, 0.83 mmol), (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (200 mg, 0.83 mmol), EDC (320 mg, 1.67 mmol), HOBT (113 mg, 0.83 mmol), DIPEA (431 mg, 3.34 mmol), y DMF (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El ejemplo 607 se aisló como un sólido verdoso usando CLAR preparativa de fase inversa (22.5 mg, 6.5% de rendimiento). M+H = 416.18.

Ejemplo 608

(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(pirimidin-5-ilamino)butan-1-ona



Etapa 1: ácido (R)-3-Metil-2-(pirimidin-5-ilamino)butanoico



La 5-Bromopirimidina (407 mg, 2.56 mmol), D-valina (250 mg, 2.13 mmol), yoduro de cobre(I) (40.6 mg, 0.213 mmol), dimetilaminoetanol (400 mg, 4.49 mmol), fosfato de potasio tribásico (1359 mg, 6.40 mmol), y agua (2 mL) se agitó a 80°C durante diversas horas. El ácido clorhídrico 1N (3 mL) se agregó a la mezcla de reacción seguido por TFA (3 mL) y la reacción se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y el producto se aisló como un sólido café usando CLAR preparativa de fase inversa y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

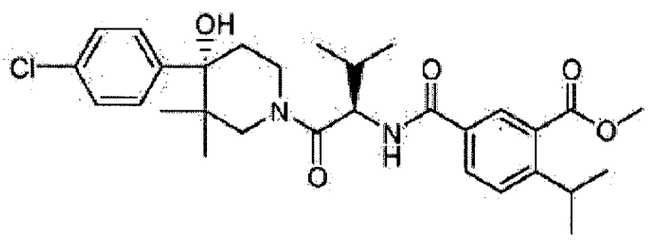
Ejemplo 608

El (R)-3-Metil-2-(piridina-3-ilamino)butanoico (64 mg, 0.207 mmol), (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol

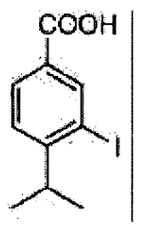
(59.4 mg, 0.248 mmol), EDC (47.5 mg, 0.248 mmol), HOBT (27.9 mg, 0.207 mmol), DIPEA (107 mg, 0.826 mmol), y DMF (2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El ejemplo 608 se aisló como un sólido color canela ligero usando CLAR preparativa de fase inversa. (6.6 mg, 7.7 % de rendimiento). M+H = 417.15.

Ejemplo 609

Metil-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-2-isopropilbenzoato



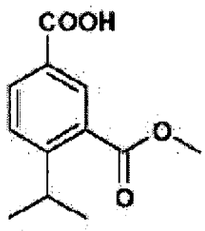
Etapa 1: ácido 3-Yodo-4-isopropilbenzoico



El ácido 4-Isopropilbenzoico (4.26 g, 25.9 mmol), ácido sulfúrico (25 mL), y agua (2 mL) se calentó a 95°C y yoduro (14.42 g, 56.8 mmol) se agregó lentamente en porciones. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 48 h. La reacción se enfrió, se vació en hielo y se extrajo con

cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por CLAR de fase inversa (MeOH/agua/TFA) para proporcionar el ácido 3-yodo-4-isopropilbenzoico (60 mg).

Etapa 2: ácido 4-Isopropil-3-(metoxicarbonil)benzoico



Un reactor parr se cargó con ácido 3-yodo-4-isopropilbenzoico (60 mg, 0.207 mmol), acetato de paladio, MeOH (25 mL), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (4.31 mg, 0.021 mmol), y carbonato de potasio (57 mg, 0.414 mmol) y se presurizó con 80 psi (5.624 kg/cm^2) de gas de monóxido de carbono. La reacción se calentó a 75^{0}C durante la noche. La reacción se enfrió, se concentró, y se dividió entre 15 mL agua/15 mL cloruro de metileno. La porción acuosa se acidificó con 1 N HCl y se extrajo con cloruro de metileno. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un sólido de tono amarillo (40 mg).

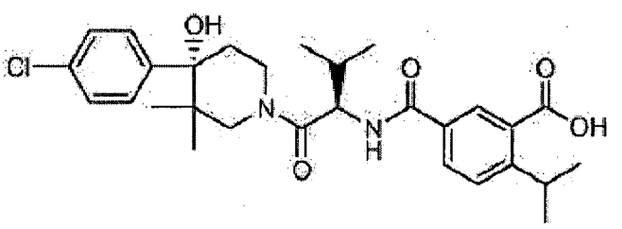
Etapa 3: Ejemplo 609

El ácido 4-Isopropil-3-(metoxicarbonil)benzoico (40 mg, 0.180 mmol), HOBT (20 mg, 0.15 mmol), EDC (56.3 mg, 015

mmol), DIPEA (58.2 mg, 0.58 mmol), y DMF (2 mL) se agitó brevemente a temperatura ambiente, luego clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se agregó. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se purificó por CLAR de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 609 como un sólido blanco (47 mg, 58% de rendimiento), M+H=543.31.

Ejemplo 610

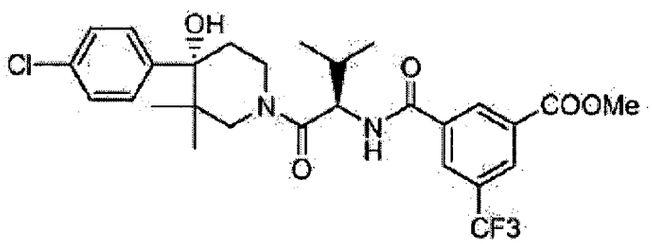
ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-2-isopropilbenzoico



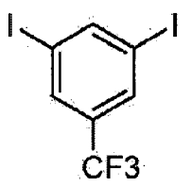
El Metil-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-2-isopropilbenzoato (Ejemplo 609, 45 mg) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en MeOH (5 mL) y hidróxido de sodio 1N (5 mL). La reacción se acidificó con 1 N HCl (10 mL) y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró para proporcionar el Ejemplo 610 como un sólido blanco (39.6 mg).

Ejemplo 611

Metil-3-(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)benzoato

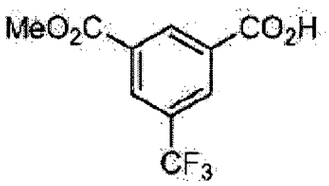


Etapa 1: 3,5-Diyodobenzotrifluoruro



A una solución agitada de isopentilnitrito (365 mg, 3.12 mmol) en DMF (8 mL) a 65°C se agregó 2,6-diyodo-4-(trifluorometil)anilina (685 mg, 1.66 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se vació en 1 N HCl (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó en sílice (hexanos) para proporcionar un sólido rosa.

Etapa 2: ácido 3-(Metoxicarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico



Un reactor parr se cargó con 3,5-diyodobenzotrifluoruro (450 mg, 1.13 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (46.6 mg, 0.11 mmol), MeOH (30 mL), y carbonato de potasio (313 mg, 2.3 mmol). El reactor luego se cargó con 80 psi (5.624 kg/cm^2) gas de monóxido de carbono y se calentó a 100^{0}C durante la noche con agitación. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de Celite y se concentró hasta un sólido morado el cual se volvió a disolver en cloruro de metileno y se lavó con agua. La porción acuosa se acidificó y se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar el ácido 3-(metoxicarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico como un sólido crudo el cual se usó sin purificación adicional.

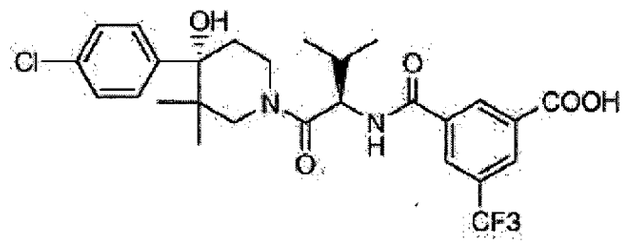
Etapa 3: Ejemplo 611

El ácido 3-(Metoxicarbonil)-5-(trifluorometil)benzoico (58 mg, 0.234 mmol) HOBT (78 mg, 0.58 mmol), EDC (74 mg, 0.38 mmol), DIPEA (75 mg, 0.58 mmol), y DMF (1 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se agregó. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el Ejemplo 611 se aisló como un sólido blanco usando CLAR preparativa de fase inversa (36 mg, 11% de rendimiento), M+H=569.18.

Ejemplo 612

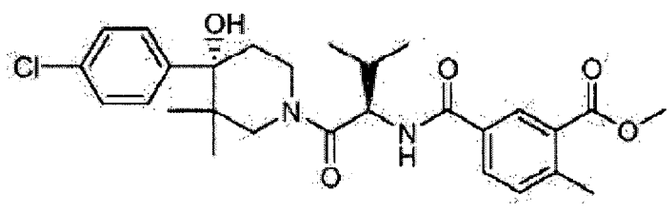
ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico



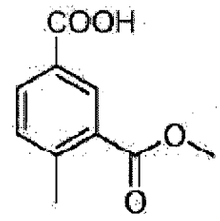
El ejemplo 612 se preparó en una manera similar como en el ejemplo 610. M+H=555.2

Ejemplo 613

Metil-5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-2-metilbenzoato



Etapa 1: ácido 3-(Metoxicarbonil)-4-metilbenzoico



Un reactor parr se cargó con ácido 3-bromo-4-metilbenzoico, MeOH (50 mL), acetato de paladio (0.44 g, 1.95 mmol), bis(1,3-difenilfosfino)propano, y carbonato de potasio (4.0 g, 29.3 mmol) se presurizó hasta 80 psi (5.624 kg/cm^2) con gas de monóxido de carbono. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 48 h. La reacción se enfrió, se acidificó con 1N HCl, y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por CLAR de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

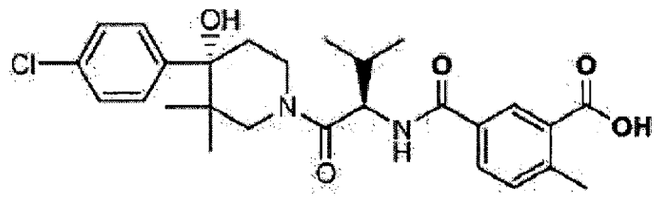
Etapa 2: Ejemplo 613

El ácido 4-Metil 1-3-(metoxicarbonil)benzoico (32 mg, 0.165 mmol), HOBT (22 mg, 0.165 mmol), EDC (39 mg, 0.25 mmol), DIPEA (50 mg, 0.38 mmol), y DMF (1 mL) se agitó brevemente a temperatura ambiente, luego clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se agregó. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se purificó por CLAR de fase inversa para

proporcionar el Ejemplo 613 (44.6 mg, 68 % de rendimiento), M+H=515.35.

Ejemplo 614

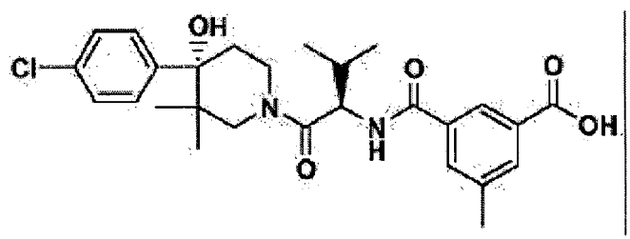
ácido 5-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-2-metilbenzoico



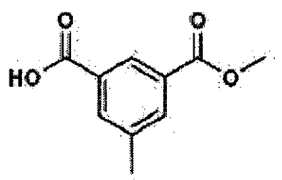
El Ejemplo 614 se preparó en una manera similar como en el ejemplo 610 (28.1 mg, 87.5% de rendimiento) M+H = 501.34.

Ejemplo 615

ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-metilbenzoico

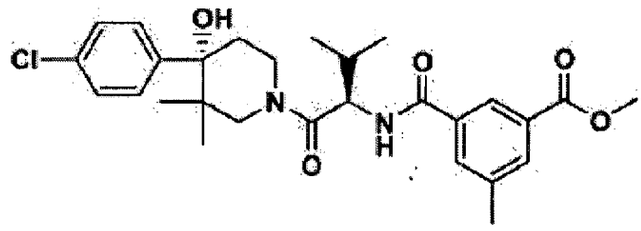


Etapa 1: ácido 3-(Metoxicarbonil)-5-metilbenzoico



El ácido 5-Metilisoftálico (1.21 g, 6.5 mmol), dicloroetano (20 mL), DMF (3 gotas), y cloruro de tionilo (2.42 g, 20 mmol) se calentó a 80°C durante 4 hrs. La reacción se concentró hasta secarse y una solución de MeOH (208 mg, 6.5 mmol) se agregó lentamente y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El ácido clorhídrico 1N (10 mL) se agregó y la reacción se agitó durante 1 hr. El pH se ajustó con bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno para remover el diéster. La porción acuosa luego se acidificó con 1 N HCl y se extrajo con cloruro de metileno/MeOH 95:5. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y el producto se aisló por medio de CLAR preparativa de fase inversa.

Etapa 2: Metil-3-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-metilbenzoato



El ácido 5-Metil 1-3-(metoxicarbonil)benzoico (35 mg, 0.180 mmol), HOBT (21 mg, 0.156 mmol), EDC (48 mg, 0.31 mmol), DIPEA (81 mg, 0.63 mmol), y cloroformo (2 mL) se agitó brevemente a temperatura ambiente, luego clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona se agregó. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por medio de CLAR de fase inversa para proporcionar metil-3-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-metilbenzoato.

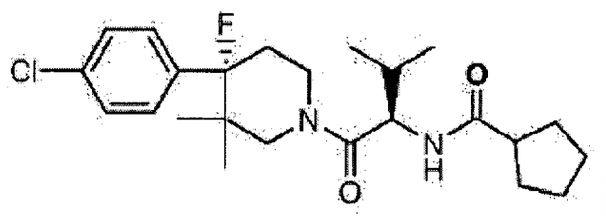
Etapa 3: Ejemplo 615

El Metil-3-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)-5-metilbenzoato (21 mg) se agitó durante la noche en THF (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) y 1 N NaOH (0.5 mL). La reacción

se hizo ácida con ácido clorhídrico 1N luego se dividió entre agua (10 mL) y cloruro de metileno (10 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, luego se concentró para proporcionar el Ejemplo 615 (18 mg, 90% de rendimiento), M+H= 501.29.

Ejemplo 616

N-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-fluoro-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentanecarboxamida

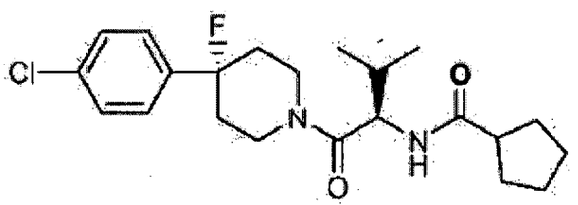


La N-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentanecarboxamida (30 mg, 0.069 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (2 mL) luego se enfrió a -78°C y DAST (13.3 mg, 0.083 mmol) se agregó. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La CLAR mostro algo del material de partida presente y 2 gotas adicionales de DAST se agregó a temperatura ambiente. Algo del material de partida se presentó todavía y 2 gotas de DAST adicionales se agregaron y La CLAR luego mostró que la reacción se completó. La reacción se concentró y el Ejemplo 616 se aisló como un

sólido blanco por CLAR preparativa de fase inversa (15.3 mg, 51% de rendimiento), M+H=437.38.

Ejemplo 617

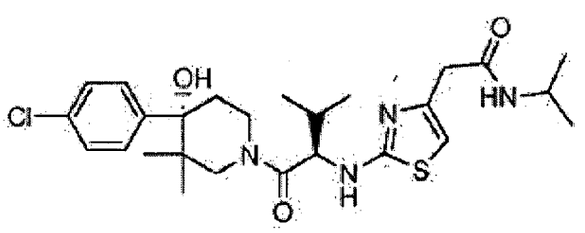
(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-flouropiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentanecarboxamida



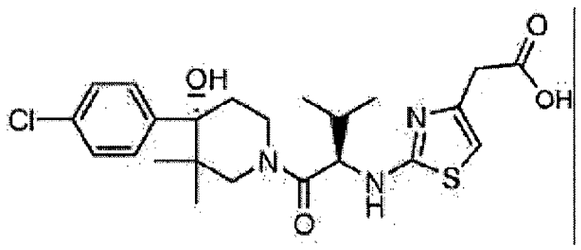
La (R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclopentancarboxamida se convirtió al ejemplo 617 usando los métodos resumidos por el ejemplo 616. (23.2 mg, 42% de rendimiento), M+23 = 431.36.

Ejemplo 618

2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-isopropilacetamida



Etapa 1: ácido 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)acético



El 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de Metilo (Ejemplo 520, 356 mg, 0.895 mmol) se agitó durante la noche en hidróxido de sodio 1N (2 mL) y etanol (15 mL). La reacción se neutralizó hasta pH 7 con 0.1N ácido clorhídrico y el producto se extrajo con EtOAc: MeOH 95:5. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (180 mg) el cual se usó sin purificación adicional.

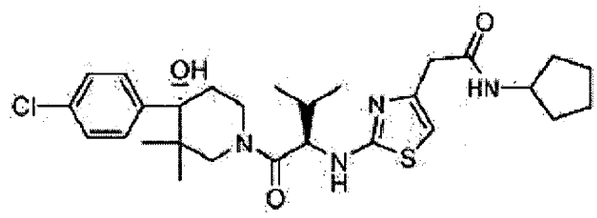
Etapa 2: Ejemplo 618

El ácido 2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)acidico (30 mg, 0.062 mmol), DMF (1 mL), HOBT (8.4 mg, 0.06 mmol), EDC (18 mg, 0.094 mmol), clorohidrato de isopropilamina (10 mg, 0.125 mmol), y DIPEA (32 mg, 0.25 mmol) se agitó 72 hrs a temperatura ambiente. El

ejemplo 618 se aisló directamente por CLAR de fase inversa (3.4 mg, 10.4% de rendimiento), M+H = 521.29.

Ejemplo 619

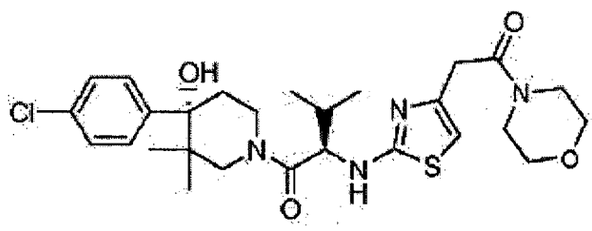
2-(2-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-ciclopentilacetamida



El Ejemplo 619 se preparó en una manera similar como en el Ejemplo 618 (2.9 mg, 8.5% de rendimiento), M+H = 547.34.

Ejemplo 620

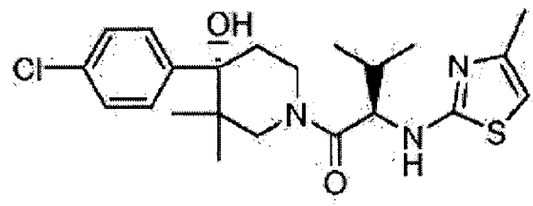
(R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(4-(2-morpholino-2-oxoetil)tiazol-2-ilamino)butan-1-ona



El ejemplo 620 se preparó en una manera similar como en el Ejemplo 618 (36.3 mg, 62% de rendimiento), M+H=549.

Ejemplo 621

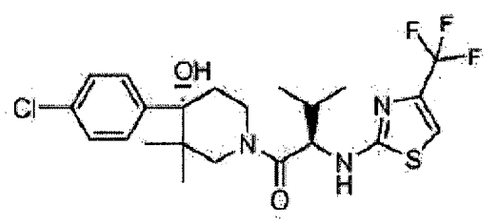
(R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)butan-1-ona



La 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-)tiourea (50 mg, 0.126 mmol), etanol (5 mL), y 1-cloropropan-2-ona se calentó a 80°C durante 4 hrs. La reacción se enfrió y el producto se aislórpor CLAR preparativa de fase inversa para proporcionar el ejemplo 621 como un sólido blanco (36.5 mg, 66.6% de rendimiento) M+H=436.2.

Ejemplo 622

(R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-2-(4-(trifuorometil)tiazol-2-ilamino)butan-1-ona

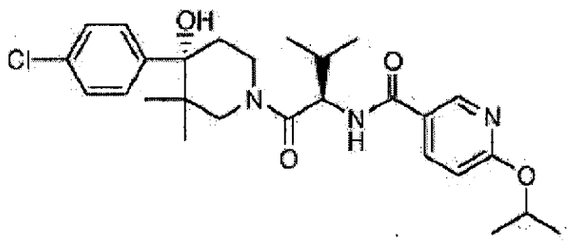


La 1-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)- 3-metil-1-oxobutan-2-)tiourea (55 mg,

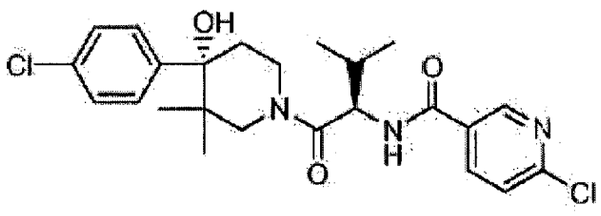
0.138 mmol), etanol (6 mL), y 3-cloro-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (24.3 mg, 0.166 mmol) se agitó a 80°C durante 3 días. La reacción se enfrió y el producto se aislór por CLAR preparativa de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 622 como un sólido blanco (14.3 mg, 21% de rendimiento) M+H=490.12.

Ejemplo 623

N-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-isopropoxinicotinamida



Etapa 1: 6-Cloro-N-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida



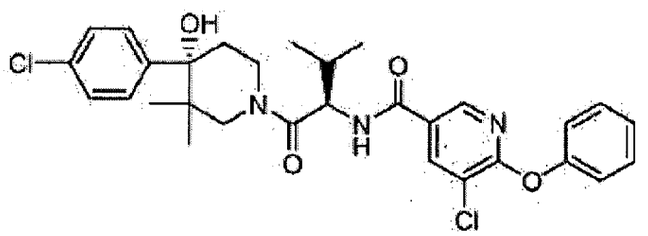
El clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (338 mg, 0.90 mmol), THF (5 mL), y cloruro de 6-cloronicotinoilo (132 mg, 0.75 mmol) se enfrió a 0°C y DIPEA (233 mg, 1.80 mmol) se agregó gota a gota. La reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche. El solvente luego se removió y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 6-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan- 2-il)nicotinamida como un sólido blanco.

Etapa 2: Ejemplo 623

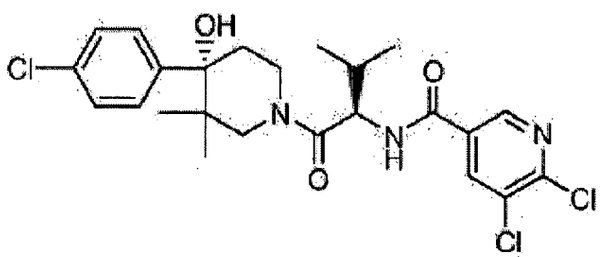
Un vial de microondas se cargó con 6-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida (18 mg, 0.038 mmol), 2-propanol (1 mL), y propan-2-olato de sodio recientemente preparado (0.5 mL, 0.083 mmol). El vial se selló y se calentó durante 30 minutos a 150°C. El producto se aisló por medio de CLAR preparativa de fase inversa para dar el Ejemplo 623 (13.2 mg, 69.9% de rendimiento) como un sólido blanco. M+H= 502.41.

Ejemplo 624

5-Cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-fenoxinicotinamida



Etapa 1: 5,6-Dicloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida



El cloruro de (R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil)-1-oxobutan-2-amino (150 mg, 0.40 mmol), THF (10 mL), y cloruro de 5,6-dicloronicotinoilo (101 mg, 0.48 mmol) se agitó junto a temperatura ambiente luego DIPEA (114 mg, 0.88 mmol) se agregó gota a gota. La reacción se agitó durante la noche, luego el solvente se removió y el residuo se dividió entre EtOAc e Hidróxido de sodio 1N. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y

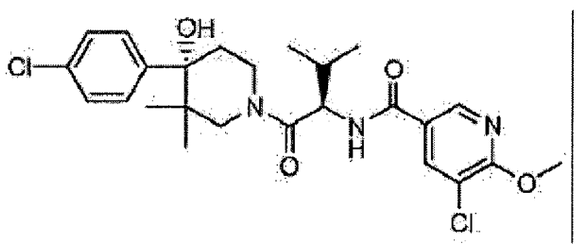
se concentraron para proporcionar 5,6-dicloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida como un sólido blanco.

Etapa 2: Ejemplo 624

La 5,6-Dicloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida (35 mg, 0.068 mmol), 0.5 mL DMF, y fenolato de sodio (9.51 mg, 0.08 mmol) se calentó durante 1 hr a 120°C. El ejemplo 624 se aisló como un sólido blanco por CLAR preparativa de fase inversa (13.7 mg, 35.2% de rendimiento), M+H= 570.07.

Ejemplo 625

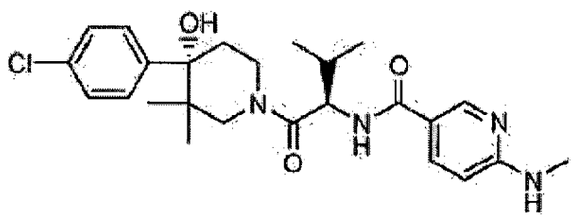
5-Cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-metoxinicotinamida



El ejemplo 625 se preparó en una manera similar como en el ejemplo 624. (25.6 mg, 51.6% de rendimiento), M+H = 508.05.

Ejemplo 626

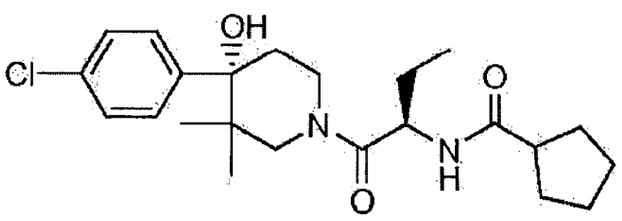
N-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-6-(metilamino)nicotinamida



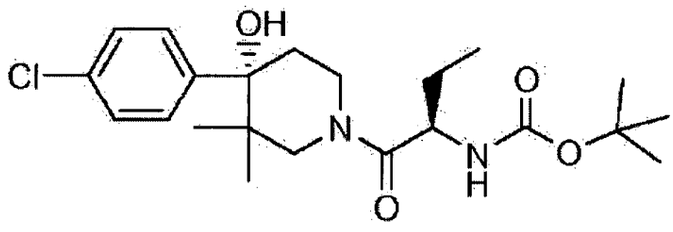
Un vial de microondas se cargó con 6-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida (25 mg, 0.05 mmol), etanol (1 mL), clorohidrato de metilamina (7.06 mg, 0.105 mmol), y DIPEA (40.5 mg, 0.31 mmol). El vial se selló y se calentó en un reactor de microondas durante 6 hrs a 150°C. El ejemplo 626 se aisló como un sólido blanco por CLAR preparativa de fase inversa (15.1 mg, 61.1% de rendimiento), M+H=473.33.

Ejemplo 627

N-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)ciclopentanocarboxamida

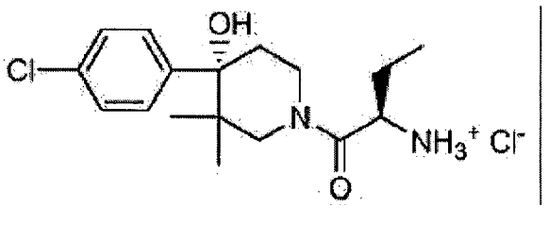


Etapa 1: (R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-Butilo



El (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (100 mg, 0.42 mmol), ácido (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)butanoico (102 mg, 0.50 mmol), HOBT (68 mg, 0.5 mmol), EDC (155 mg, 1 mmol), DIPEA (129 mg, 1 mmol), y clororformo (2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se dividió entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato de sodio saturado, las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: cloruro de (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-amino



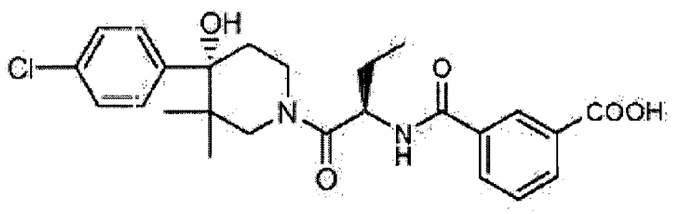
El (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-Butilo (200 mg, 0.46 mmol) y 4 N Ácido clorhídrico en dioxano (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla de reacción luego se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Ejemplo 627

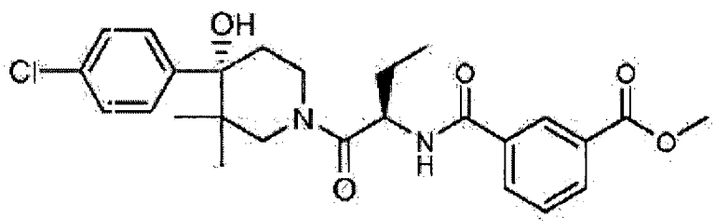
El cloruro de (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-amino (52.4 mg, 0.14 mmol), carbonilcloruro de ciclopentano (20 mg, 0.17 mmol), THF (5 mL), y DIPEA (135 mg, 1.1 mmol) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y el Ejemplo 627 se aisló como un sólido blanco usando CLAR preparativa de fase inversa (30.75 mg, 52.3% de rendimiento), M+H=421.31.

Ejemplo 628

ácido 3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico



Etapa 1: 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de Metilo



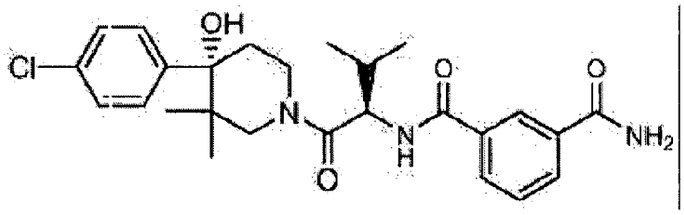
El cloruro de (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-amino (52.4 mg, 0.14 mmol), 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo (33 mg, 0.17 mmol), THF (5 mL), y diispropiletilamina (135 mg, 1.1 mmol) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto se aisló como un sólido blanco usando CLAR preparativa de fase inversa.

Etapa 2: Ejemplo 628

El 3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoato de Metilo (49 mg, 0.10 mmol), MeOH (1 mL), e hidróxido de sodio 1N (0.6 mL) se agitaron durante 4 a temperatura ambiente durante 4 h, luego se hizo ácida con 1N ácido clorhídrico (1 mL). El producto se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el ejemplo 628 como un sólido blanco. (34.0 mg, 72.0% de rendimiento), M+H= 473.27.

Ejemplo 629

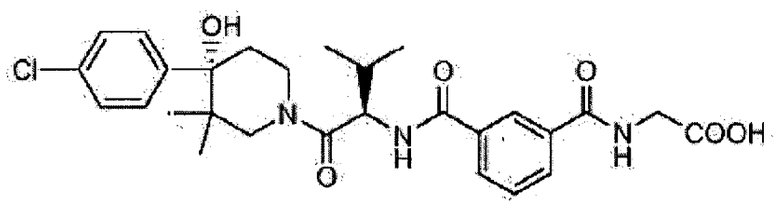
N1-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoftalamida



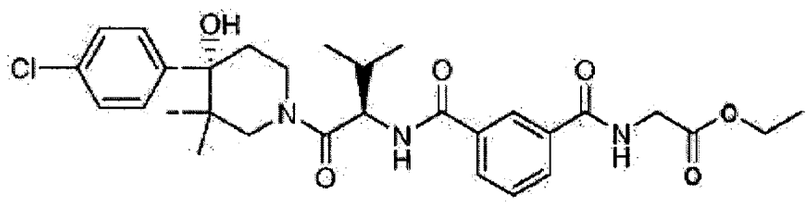
El ácido (R)-3-(1-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico (170 mg, 0.35 mmol), DMF (5 mL), HOBT (52 mg, 0.38 mmol), EDC (108 mg, 0.70 mmol), y DIPEA (136 mg, 1.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente. El cloruro de amonio (8 mg, 0.13 mmol) se agregó y la reacción se agitó durante la noche. El producto se aisló directamente por medio de CLAR preparativa de fase inversa para dar el ejemplo 629 (19.0 mg, 73.3% de rendimiento) como un sólido blanco, M+H=486.25.

Ejemplo 630

ácido 2-(3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzamido)acético



Etapa 1: 2-(3-((R)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzamido)acetato de Etilo



El ácido (R)-3-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzoico (30.5 mg, 0.06 mmol)), cloroformo (1 mL), HOBT (9 mg, 0.06 mmol), EDC (20 mg, 0.13 mmol), clorohidrato de acetato etilamino, y DIPEA (32 mg, 0.25 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto se purificó directamente por medio de CLAR preparativa de fase inversa.

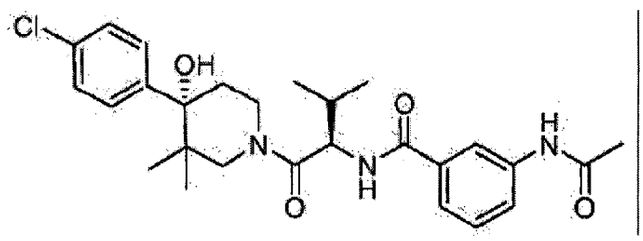
Etapa 2: Ejemplo 630

El 2-(3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamoil)benzamido)acetato de etilo se agitó durante la noche a temperatura ambiente en THF (0.5 mL), MeOH (0.50 mL), y 0.5 mL hidróxido de sodio 1N. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1N (1 mL) y el producto se extrajo en cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por medio de CLAR preparativa de fase

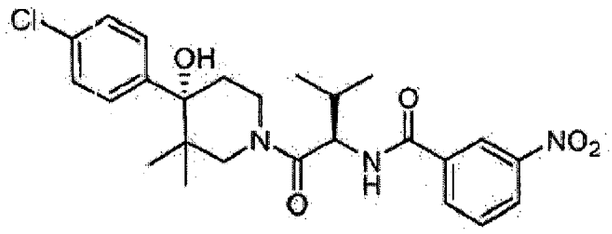
inversa para proporcionar el ejemplo 630 (3.4 mg, 10.4% de rendimiento), como un sólido blanco. M+H= 544.24.

EJEMPLO 631

3-Acetamido-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



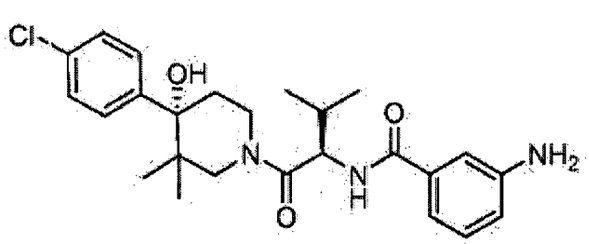
Etapa 1: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-nitrobenzamida



El cloruro de 3-Nitrobenzoilo (112 mg, 0.67 mmol) se agregó en una mezcla de clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (250 mg, 0.668 mmol) y DIPEA (240 µL, 1.35 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La reacción se apagó con

$NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por una columna instantánea usando 30% EtOAc en hexanos como un eluyente para dar N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-nitrobenzamida (287 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 2: 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



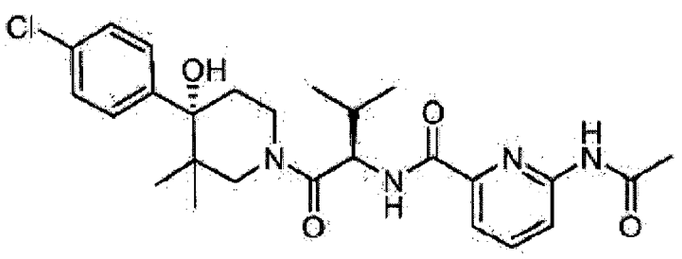
A una solución de N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-nitrobenzamida (287 mg) en metanol (10 mL), se agregó Pd/C (5%, 10% mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con hidrógeno durante 3h. La reacción se filtró y se enjuagó con metanol luego EtOAc. El filtrado se concentró para dar una mezcla de 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida y 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (213 mg).

Etapa 3: Ejemplo 631

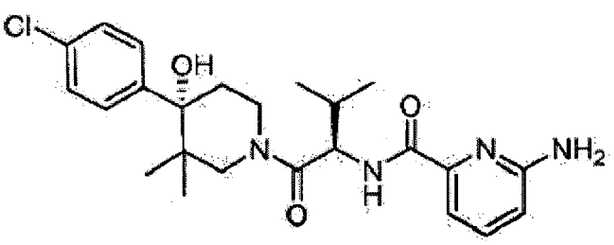
A una mezcla de 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida de la Etapa 2 (30 mg, 0.068 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se agregó cloruro de acetilo (15 µL) y DIPEA (15 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 631 (12 mg) como un sólido amarillo. EM encontrado 500.2 (M+).

EJEMPLO 632

6-Acetamido-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida, Sal TFA



Etapa 1: 6-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida



A una suspensión de ácido 6-aminopicolinico (33 mg, 0.24 mmol) en DMF (2 mL) se agregó EDC (45.9 mg, 0.24 mmol), HOBt (32.3 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, luego se agregó DIPEA (0.083 mL, 0.48 mmol) y clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (90 mg, 0.239 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ (ac) y se agitó a temperatura ambiente durante 1H, se extrajo por EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de concentrarse in vacuo, el residuo se trituró con CH_2Cl_2 y se filtró para dar un sólido amarillo como 6-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (86 mg, 0.187 mmol, 78 % de rendimiento).

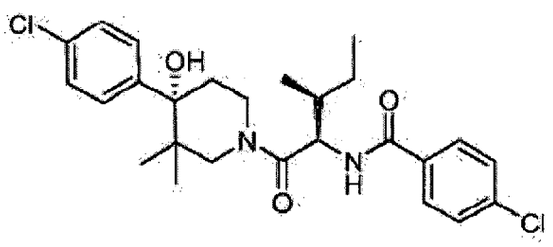
Etapa 2: Ejemplo 632

A una mezcla de 6-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (18 mg, 0.039 mmol) y DIPEA (7.50 µL, 0.043 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), se agregó cloruro de acetilo (3.08 mg, 0.039 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1H, se concentró y se purificó por CLAR preparativa. El producto que contiene la fracción se concentró y se liofilizó para dar el ejemplo

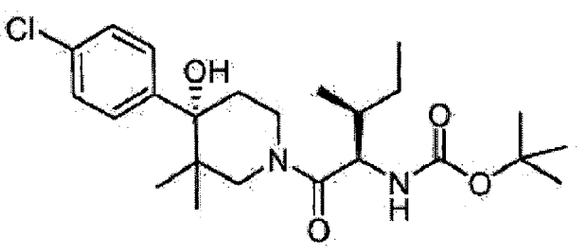
632 (11 mg, 0.022 mmol, 56 % de rendimiento) como una sal TFA. EM encontrado 501.2 (M+).

EJEMPLO 633

4-Cloro-N-((2R,3S)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)benzamida



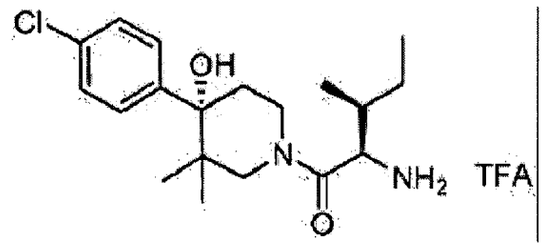
Etapa 1: (2R,3S)-1-((S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de tert-butilo



El ácido (2R,3S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (197 mg, 0.85 mmol), EDC (162 mg, 0.85 mmol), HOBt (115 mg, 0.85 mmol) se disolvió en cloroformo (10 mL). DIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol) y (S)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (200 mg, 0.834 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2h, se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (2R,3S)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato de tert-butilo (327 mg) como un sólido amarillo.

Etapa 2: ácido (2R,3S)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona trifluoroacético



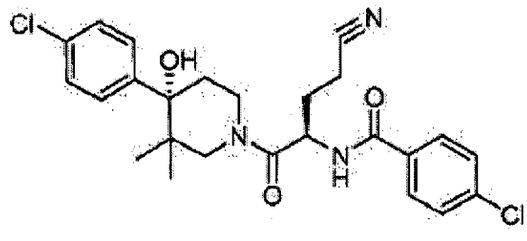
El TFA (0.5mL) se agregó en una solución de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato (327 mg) en diclorometano (2 mL) y la mezcla se permitió agitar a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se concentró y el residuo se secó durante la noche in vacuo para proporcionar el ácido (2R,3 S)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona trifluoroacético como un aceite café ligero.

Etapa 3: Ejemplo 633

A una solución de ácido 2R,3S)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilpentan-1-ona trifluoroacético (35 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (0.5 mL) se agregó DIPEA (44 µL, 0.25 mmol) y cloruro de 4-clorobenzoilo (26 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 633 (14 mg, 29% de rendimiento). EM encontrado 491.2 (M+H).

EJEMPLO 634

4-Cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-4-ciano-1-oxobutan-2-il)benzamida

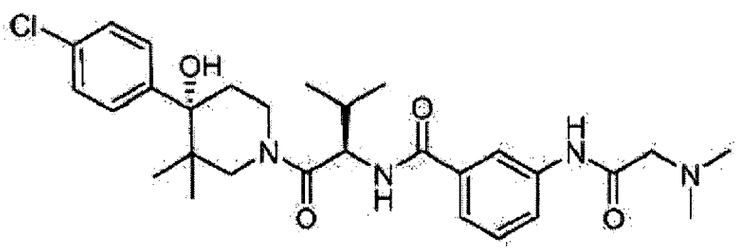


A una solución de (R)-4-amino-5-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-oxopentanamida (25 mg, 0.068 mmol) en diclorometano (1 mL) se agregó DIPEA (30 µL, 0.17 mmoL) y cloruro de 4-clorobenzoilo (17 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se

concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 634 (15 mg, 45% de rendimiento). EM encontrado 488.2 (M+).

EJEMPLO 635

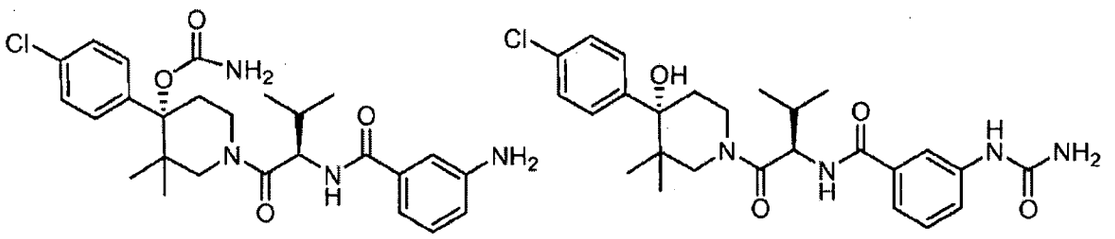
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)benzamida



A una solución de ácido 2-(dimetilamino)acético (6.2 mg, 0.06 mmol) en DMF (0.5 mL), se agregó HOBt (8.1 mg, 0.06 mmol), EDC (12 mg, 0.06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1H, luego se agregó 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (25 mg, 0.055 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el ejemplo 635 (16 mg, 54% de rendimiento). EM encontrado 543.3 (M+).

EJEMPLOS 636A y 636B

(S)-1-((R)-2-(3-aminobenzamido)-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-il carbamato y N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-ureidobenzamida

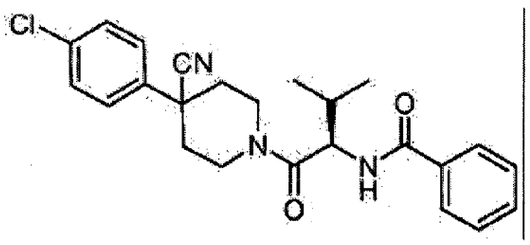


y

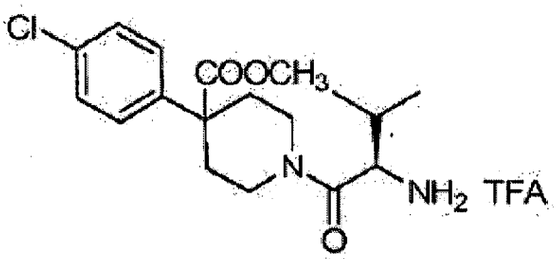
A una solución de 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (23 mg, 0.05 mmol) en HOAc (0.5 mL), se agregó NaOCN (4 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h luego se concentró. El residuo se agregó $NaHCO_3$ ac. y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de CLAR para dar el ejemplo 636A (6 mg), EM encontrado 501.2 (M+H) y Ejemplo 636B (4 mg) EM encontrado 500.3 (M+).

EJEMPLO 637

(R)-N-(1-(4-(4-Clorofenil)-4-cianopiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



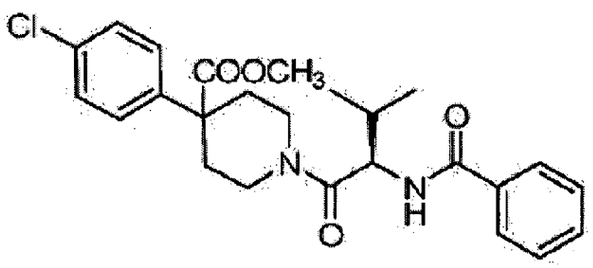
Etapa 1: 1-(2-amino-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo, Sal TFA



A una solución de ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico (279 mg, 1.21 mmol) en $CHCl_3$ (5 mL) se agregó EDC (231 mg, 1.205 mmol), HOBt (0.219 mL, 1.21 mmol) y 4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de metilo (279 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se apagó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo por CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se lavaron con 0.5N HCl, salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL) y TFA (ImL) se agregó. La mezcla se

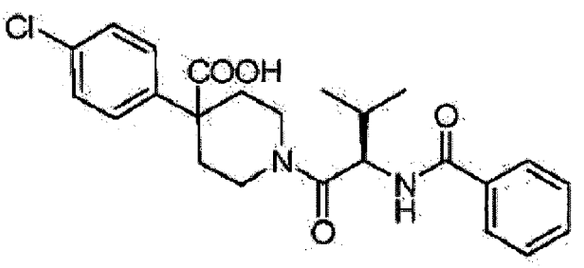
agitó a temperatura ambiente durante 3h y se concentró para dar 1-(2-amino-3-metilbutanoil)-4-(4- clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo, Sal TFA (432 mg, 0.960 mmol, 88 % de rendimiento).

Etapa 2: 1-(2-benzamido-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo



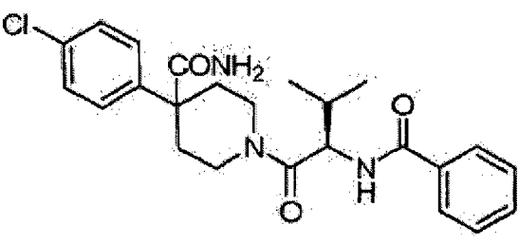
A una solución de 1-(2-amino-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo (396 mg, 1.123 mmol) y cloruro de benzoilo (0.139 ml, 1.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.401 mL, 2.3 mmol). La mezcla se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ (ac.), se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por medio de una columna de cromatografía (20% EtO Ac/heptano) para dar 1-(2-benzamido-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo (467 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3:



A una solución de 1-(2-benzamido-3-metilbutanoil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxilato de (R)-metilo (467 mg, 0.99 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaOH ac. (625 mg, 2.5 mmol, 10%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La reacción se apagó con HCl (2N) hasta pH = 3, se extrajo en EtOAc luego se secó sobre Na_2SO_4 para dar el producto deseado (451 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 4:



A una solución del producto de la Etapa 3 (20 mg, 0.045 mmol) en DMF (200 µL), se agregó EDC (7.71 mg, 0.050 mmol) y HOBt (6.71 mg, 0.050 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h y NH_4OH ac. (100 µL) se

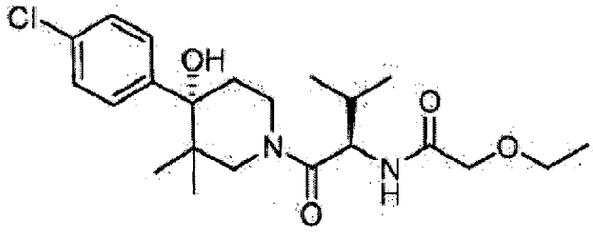
agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, se apagó con agua (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h y se filtró y se purificó por CLAR preparativa para dar el producto deseado (10 mg, 0.023 mmol, 50.1 % de rendimiento).

Etapa 5: Ejemplo 637

A una solución del producto de la Etapa 4 (30 mg, 0.068 mmol) y piridina (11 µL, 0.136 mmol) en THF (4 mL) a 0, se agregó anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0.014 mL, 0.102 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se apagó con $NaHCO_3$, se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron salmuera, se concentraron, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 637 (19 mg, 0.045 mmol, 66.0 % de rendimiento). EM encontrado 424.3 (M+).

EJEMPLO 638

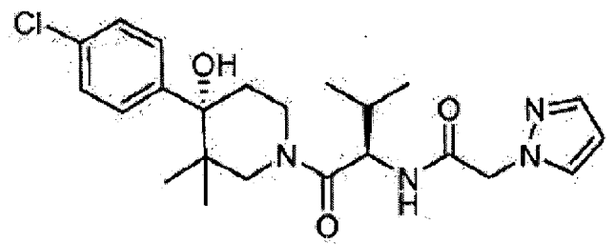
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-etoxiacetamida



Al etanol (2 mL), se agregó hidruro de sodio (14.4 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla luego se agregó 2-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (30 mg, 0.072 mmol) y luego se calentó a 120°C durante 30 min. La reacción se concentró y se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 638 (18 mg, 59% de rendimiento). EM encontrado 425.2 (M+).

EJEMPLO 639

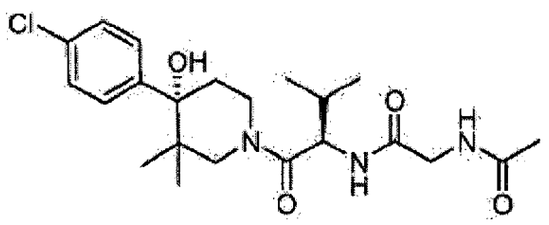
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida



A una solución de 2-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (30 mg, 0.072 mmol) y 1H-pirazol (50 µL) en acetonitrilo (1 mL), se agregó K_2CO3 (13.8 mg, 0.1 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 1H, se filtró, y se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 639 (12 mg, 38% de rendimiento). EM encontrado 447.2 (M+)

EJEMPLO 640

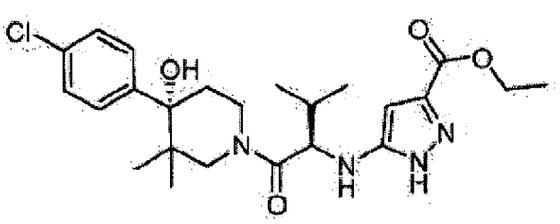
2-Acetamido-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida



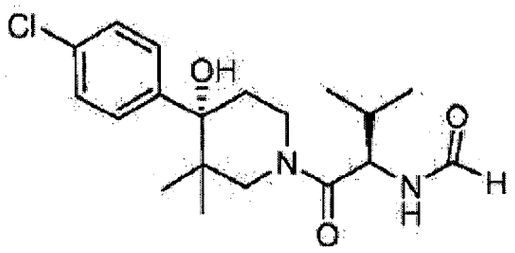
A una mezcla de ácido 2-acetamidoacético (7.55 mg, 0.064 mmol) en DMF (500 µL), se agregó HOBt (8.71 mg, 0.064 mmol) y EDCI (12.38 mg, 0.064 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, se agregó clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (22 mg, 0.059 mmol) y DIPEA (11.21 µL, 0.064 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 640 (19 mg, 0.043 mmol, 74.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado 438.3 (M+).

EJEMPLO 641

5-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-1H-pirazole-3-carboxilato de Etilo

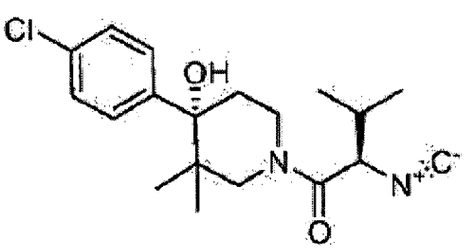


Etapa 1: N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)formamida



A una solución de clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (111 mg, 0.296 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (57.1 mg, 0.325 mmol), ácido fórmico (0.012 mL, 0.325 mmol) y NMM (0.068 mL, 0.62 mmol) CH_2Cl_2 (10 mL), se agregó DMAP (3.61 mg, 0.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La reacción se filtró y el filtrado se lavó con Na_2CO_3, 0.5N HCl, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)formamida (76 mg, 0.207 mmol, 70.0 % de rendimiento).

Etapa 2: (R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-isociano-3-metilbutan-1-ona



A una mezcla de N-((2S)-1-((4R)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-3-metil-1-oxobutan-2-il)formamida (109 mg, 0.298 mmol) y TEA (0.208 mL, 1.490 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó $POCl_3$ (0.027 mL, 0.298 mmol) a 0° bajo N_2. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 3h. La mezcla se apagó con $NaHCO_3$ (ac.), se extrajo en CH_2Cl_2, y se secó sobre Na_2SO_4. Después de concentrarse, el residuo crudo se purificó por medio de columna de cromatografía (CH_2Cl_2) para dar (2S)-1-((4R)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)-2-isociano-3-metilbutan-1-ona (85 mg, 0.244 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo ligero.

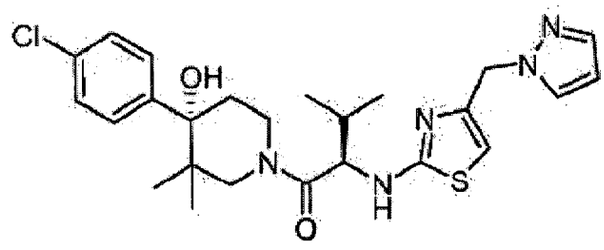
Etapa 3: Ejemplo 641

A una mezcla de (2S)-1-((4R)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3- dimetilciclohexil)-2-isociano-3-metilbutan-1-ona (90 mg, 0.26 mmol) y 2-(3-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-ilideno)hidrazinacarboxilato de (Z)-tert-butilo (80 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se agregó carbonato de sodio (137 mg, 1.29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se apagó con agua, se extrajo en CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y luego TFA (0.5 mL) se agregó. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2h, se concentró y se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el ejemplo 641 (6 mg, 0.013 mmol, 4.87 % de rendimiento) un sólido amarillo. EM encontrado 477.2 (M+).

EJEMPLO 642

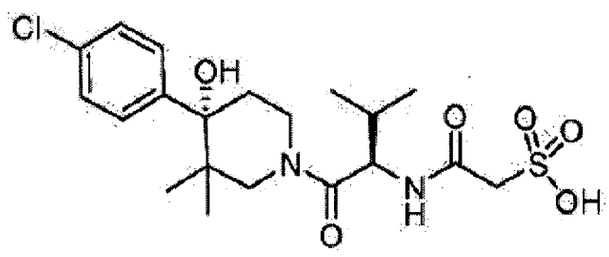
(R)-2-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)tiazol-2-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona



A una solución de (R)-2-(4-(clorometil)tiazol-2-ilamino)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (18 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 1H-pirazol (5.21 mg, 0.08 mmol) y carbonato de potasio (10.6 mg, 0.08 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1.5h luego se enfría. La reacción cruda se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el ejemplo 642 (9 mg, 0.018 mmol, 46.9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM encontrado 502.2 (M+).

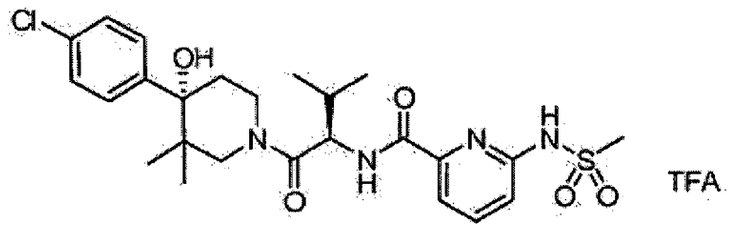
EJEMPLO 643

ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetansulfónico



Una mezcla de 2-cloro-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida (40 mg, 0.096 mmol) y sulfito de sodio (60.7 mg, 0.482 mmol) en EtOH y agua se calentó a 120c durante 1h. La mezcla se filtró, se concentró. Se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el ejemplo 643 (26 mg, 0.056 mmol, 58.6 % de rendimiento). EM encontrado 461.2 (M+).

EJEMPLO 644

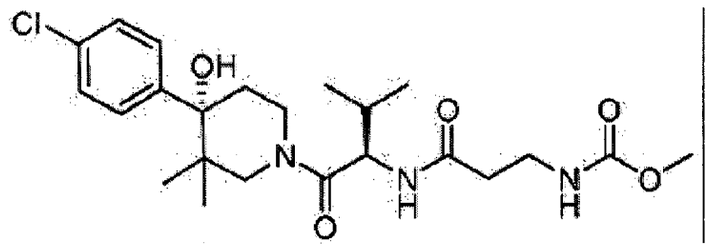


A una mezcla de 6-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-

il)picolinamida (18 mg, 0.039 mmol) y DIPEA (10.23 µL, 0.059 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se agregó anhídrido metansulfónico (10.25 mg, 0.059 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se concentró y se purificó por CLAR preparativa para dar el ejemplo 644 (6 mg, 0.011 mmol, 28.5 % de rendimiento) como una sal TFA. EM encontrado 537.2 (M+).

EJEMPLO 645

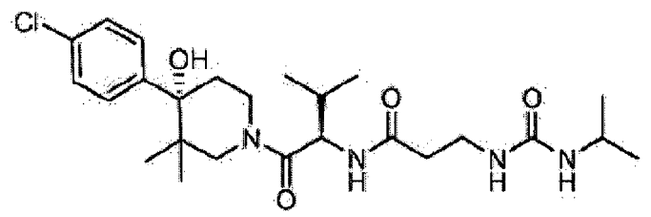
3-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-3-oxopropilcarbamato de Metilo



A una mezcla de 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)propanamida (20 mg, 0.049 mmol) y DIPEA (0.021 mL, 0.122 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), se agregó carbonocloridato de metilo (6.9 mg, 0.073 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, se concentró, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 645 (15 mg, 0.032 mmol, 65.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado 468.2 (M+H).

EJEMPLO 646

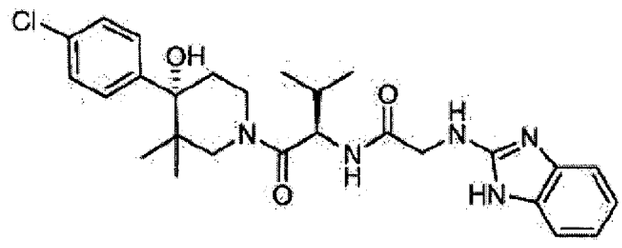
N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(3-isopropilureido)propanamida



A una mezcla de 3-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)propanamida (20 mg, 0.049 mmol) y DIPEA (0.021 ml, 0.122 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 ml), se agregó 2-isocianatopropano (2.076 mg, 0.024 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 646 (21 mg, 0.042 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM encontrado 495.3 (M+).

EJEMPLO 647

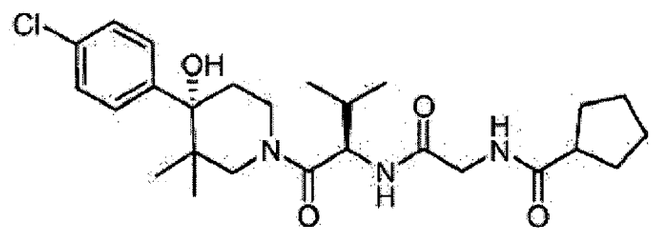
2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida, TFA



A una mezcla de 2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida, TFA (30 mg, 0.059 mmol) y 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol (11.6 mg, 0.07 mmol) en MeOH (1 mL), se agregó DIPEA (0.011 mL, 0.07 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante 1H, se enfrió y se concentró. El residuo crudo se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el Ejemplo 647 (12 mg, 0.023 mmol, 39.8 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. EM encontrado 512.3 (M+).

EJEMPLO 648

N-(2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-2-oxoetil)ciclopentanocarboxamida

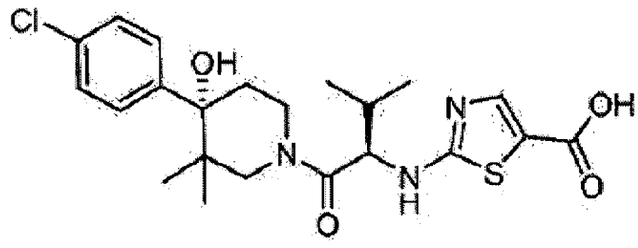


El ácido Ciclopentacarboxílico (7.61 mg, 0.067 mmol), HOBt (9.01 mg, 0.067 mmol) y EDCI (12.80 mg, 0.067 mmol) se disolvieron en DMF (0.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, luego se agregó 2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)acetamida, TFA (34 mg, 0.067 mmol) y DIPEA (0.014 ml, 0.080 mmol). La mezcla se agitó durante 2h, se concentró, y se purificó por medio de CLAR preparativa para dar el Ejemplo 648 (9 mg, 0.018 mmol, 27.4 % de rendimiento). EM encontrado 492.2 (M+).

EJEMPLO 649

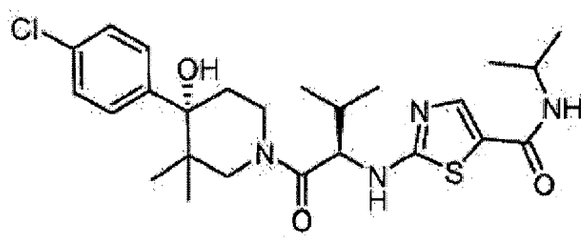
ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-5-carboxílico



A una solución de 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-5-carboxilato de metilo (65 mg, 0.135 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agregó hidróxido de sodio (108 mg, 0.271 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego neutralizó con 1 N HCl. Los sólidos resultantes se filtraron y se enjuagaron con agua para dar el ejemplo 649 (60 mg, 0.129 mmol, 95 % de rendimiento). EM encontrado 466.2 (M+).

EJEMPLO 650

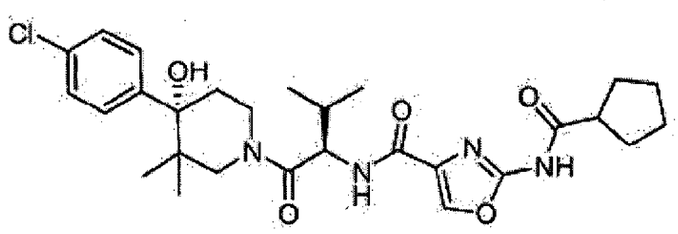
2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-N-isopropiltiazol-5-carboxamida



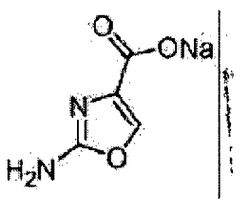
El ácido 2-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)tiazol-5-carboxílico (20 mg, 0.043 mmol), HOBt (5.80 mg, 0.043 mmol) y EDCI (10.71 mg, 0.056 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h y se agregó iso-propilamina (3.04 mg, 0.052 mmol) y DIPEA (9.70 µL, 0.056 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1H, se concentró, y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 650 (12 mg, 0.024 mmol, 55.1% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. EM encontrado 507.2 (M+).

EJEMPLO 651

N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-(ciclopentanocarboxamido)oxazol-4-carboxamida

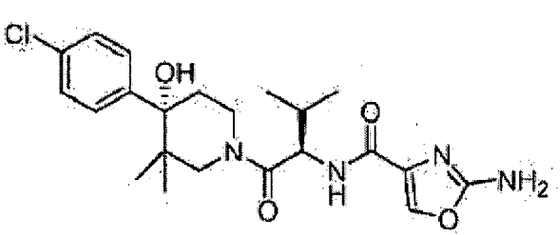


Etapa 1: 2-aminooxazol-4-carboxilato de sodio



A una solución de 2-aminooxazol-4-carboxilato de etilo (1.56 g, 9.99 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL), se agregó solución de hidróxido de sodio ac. (8.0 g, 20 mmol, 10%). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h luego se apagó con 4N HCl hasta pH=3. La solución acuosa se concentró para dar un sólido amarillo como una mezcla de ácido y sales. La mezcla se lavó con EtOAc y MeOH, y el filtrado se colectó y se concentró para dar 2-aminooxazol-4-carboxilato de sodio como un sólido amarillo.

Etapa 2: 2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxazol-4-carboxamida



El 2-aminooxazol-4-carboxilato de sodio (75 mg, 0.500 mmol), HOBt (67.5 mg, 0.500 mmol) y EDCI (96 mg, 0.500 mmol) se disolvieron en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, luego se agregó

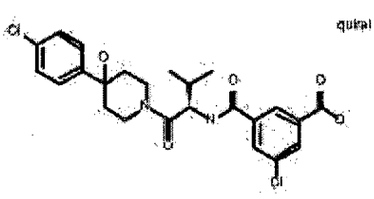
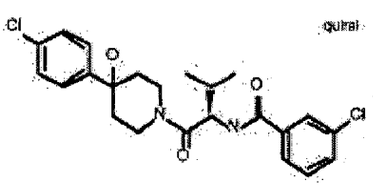
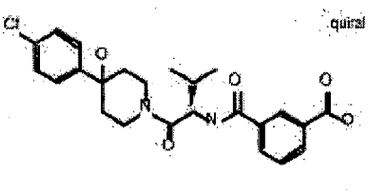
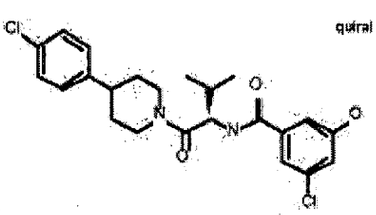
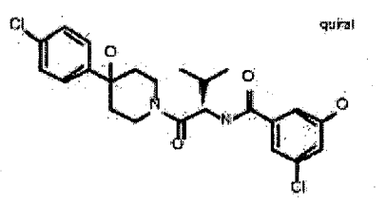
clorohidrato de (R)-2-amino-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (188 mg, 0.500 mmol) y además se agitó durante 2h. La reacción se apagó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con agua para dar 2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxazol-4-carboxamida (169 mg, 0.376 mmol, 75 % de rendimiento).

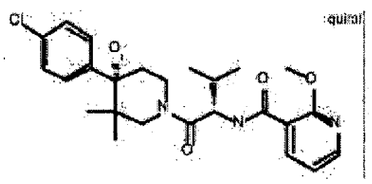
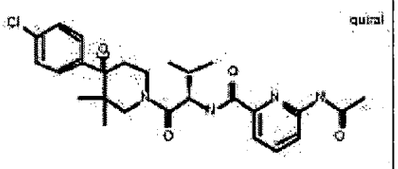
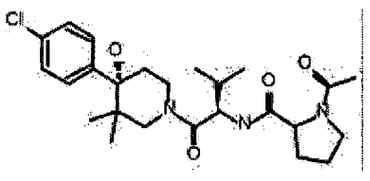
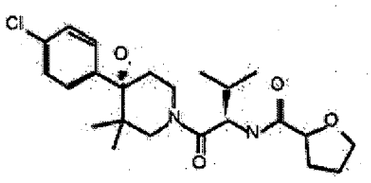
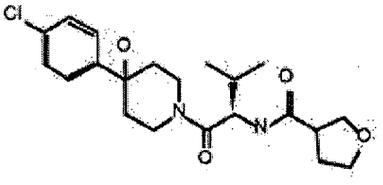
Etapa 3: Ejemplo 651

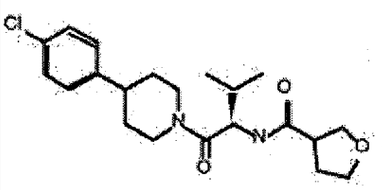
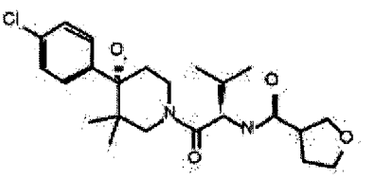
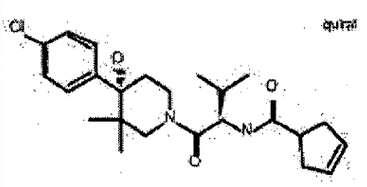
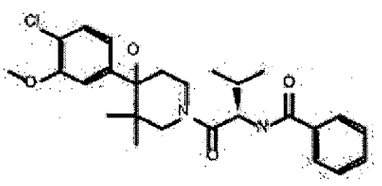
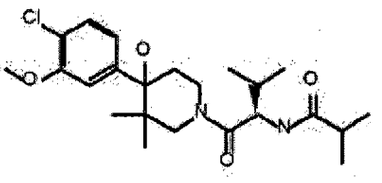
A una solución de 2-amino-N-((R)-1-((S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)oxazol-4-carboxamida (20 mg, 0.045 mmol) y DIPEA (7.75 µL, 0.045 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se agregó cloruro de ciclopentanocarbonilo (11.8 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se concentró. El residuo se purificó por CLAR preparativa para dar el Ejemplo 651 (9 mg, 0.017 mmol, 37.1 % de rendimiento). EM encontrado 545.2 (M+).

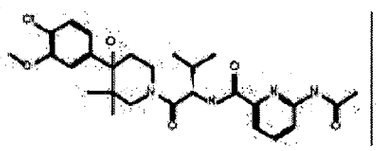
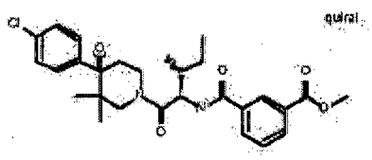
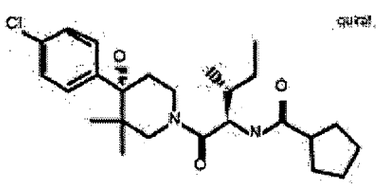
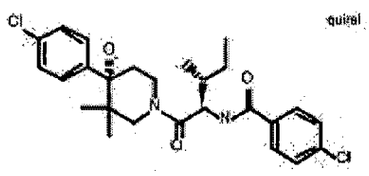
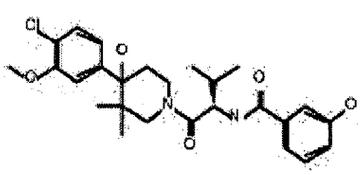
Los siguientes ejemplos como se describen en la tabla 21, se prepararon en maneras similares como se describe para la preparación de los ejemplos descritos arriba. Los ejemplos que contienen un grupo funcional de ácido carboxílico se prepararon para los ésteres correspondientes siguiendo los procedimiento de la base alacalina estándar para una de las personas de habilidad ordinaria en el arte.

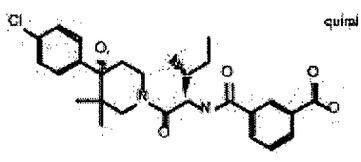
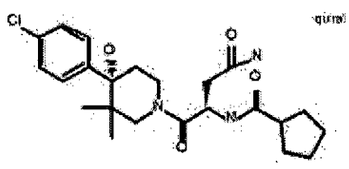
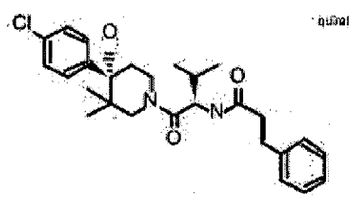
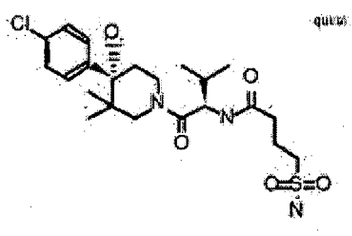
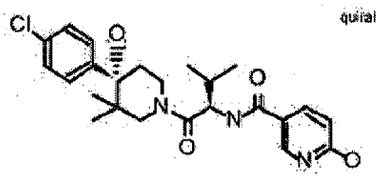
Tabla 21

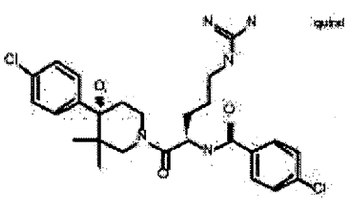
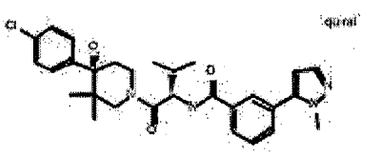
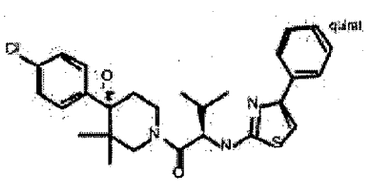
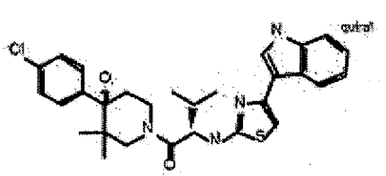
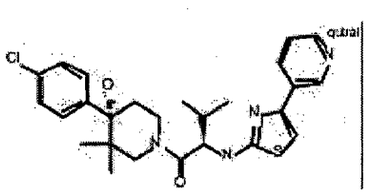
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
652		434.9	512
653		448.9	512
654		458.9	512
655		448.9	75
656		464.9	512

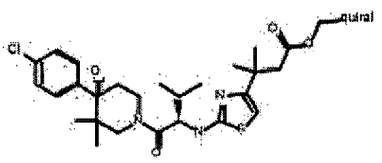
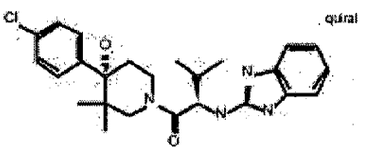
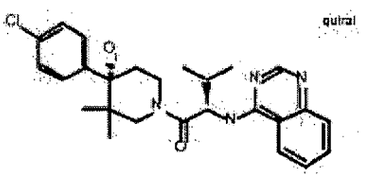
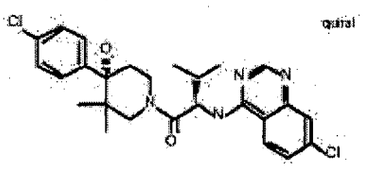
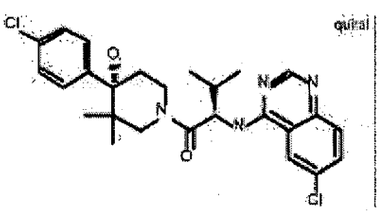
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
657		473.9	327
658		501.2	327
659		478.0	327
660		458.9	327
661		430.9	512

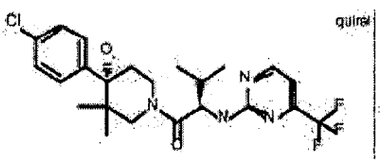
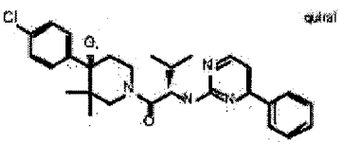
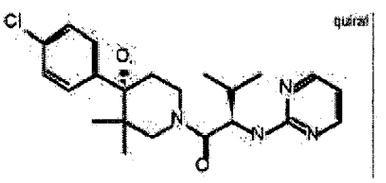
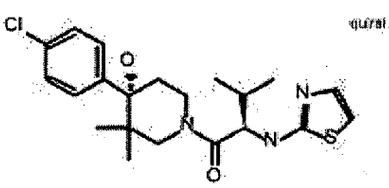
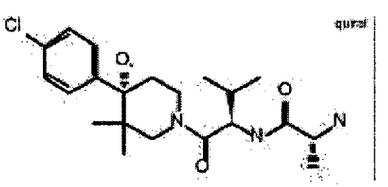
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
662		393.1	75
663		458.9	327
664		432.9	327
665		495.2	513
666		439.3	513

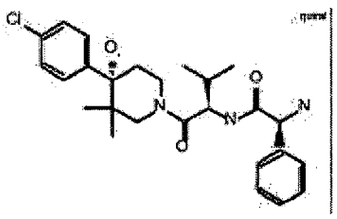
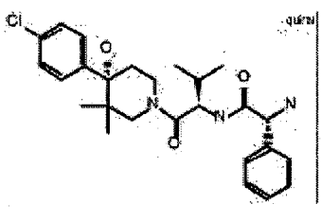
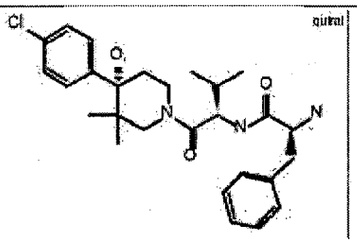
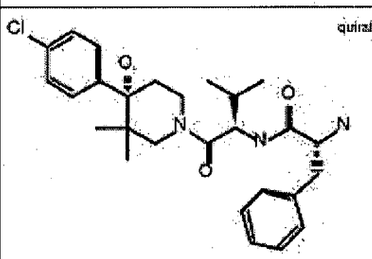
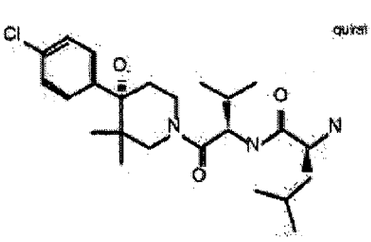
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
667		531.2	513
668		515.3	327
669		449.3	327
670		491.2	327
671		489.3	513

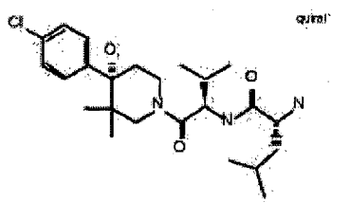
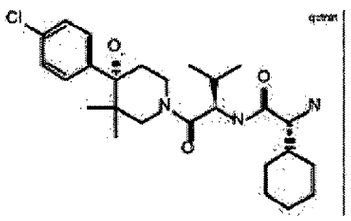
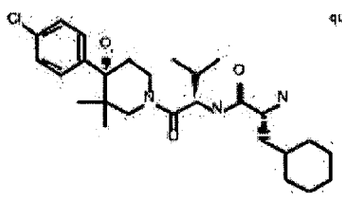
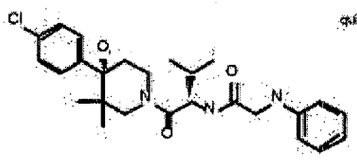
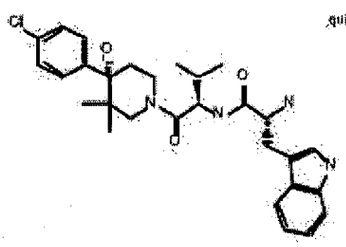
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
672		501.2	327
673		450.3	327
674		469.2	327
675		470.2	327
676		460.2	327

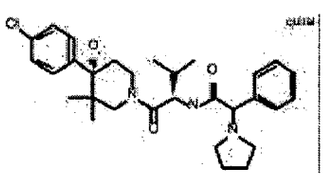
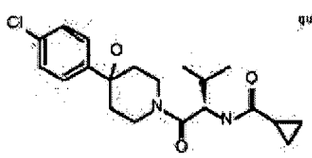
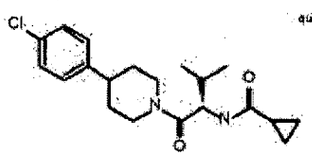
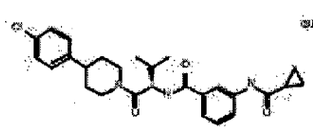
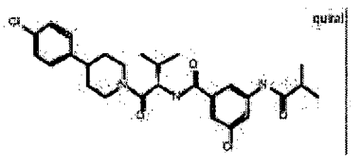
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
677		534.1	514
678		523.4	519
679		498.3	520
680		537.2	520
681		499.2	520

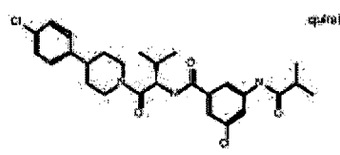
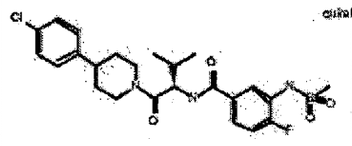
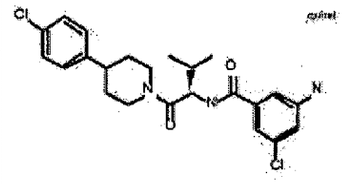
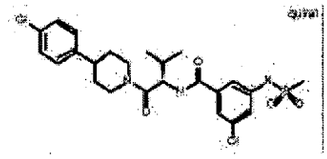
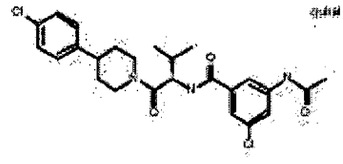
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
682		550.3	520
683		455.3	517
684		467.2	517
685		501.2	517
686		501.2	517

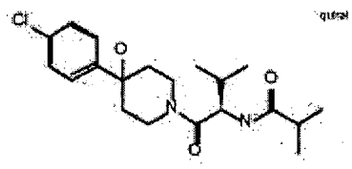
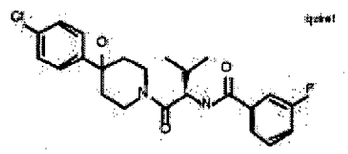
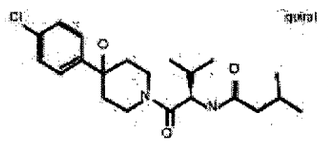
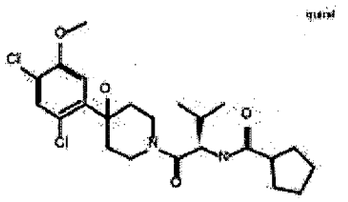
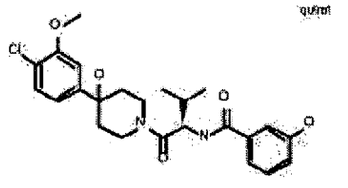
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
687		485.2	517
688		493.3	517
689		417.2	517
690		422.2	520
691		410.3	527

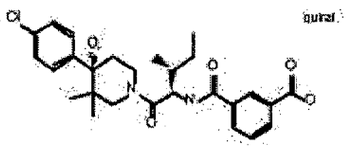
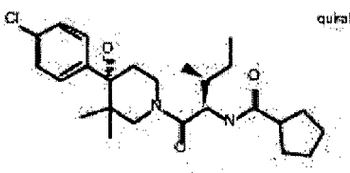
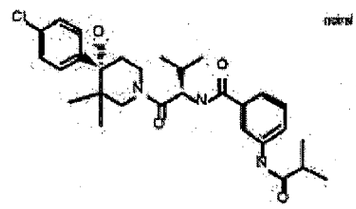
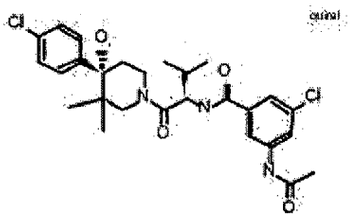
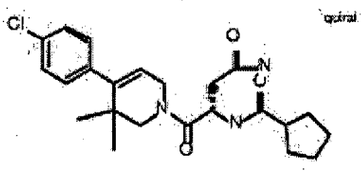
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
692		472.3	527
693		410.3	527
694		486.3	527
695		486.2	527
696		452.2	527

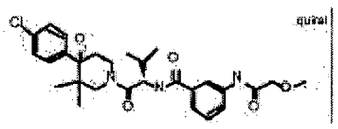
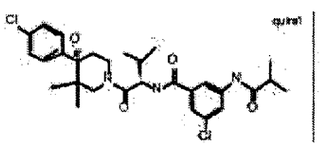
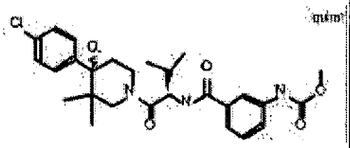
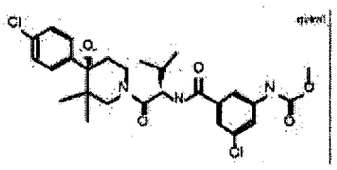
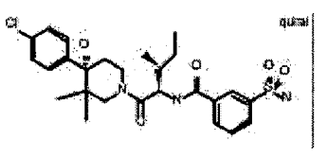
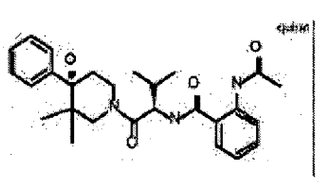
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
697		452.3	527
698		478.2	527
699		492.2	527
700		472.1	327
701		525.3	527

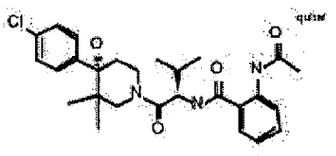
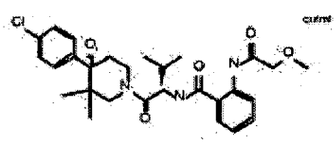
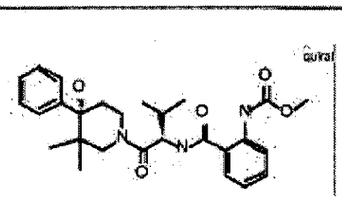
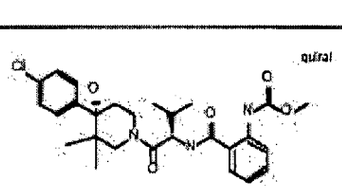
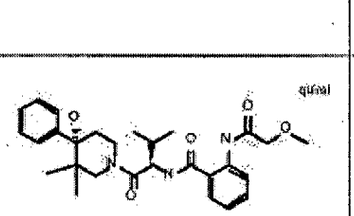
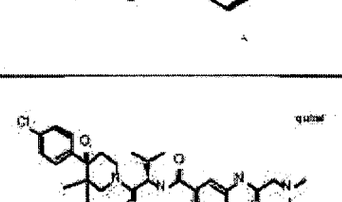
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
702		526.3	327
703		379.2	512
704		363.2	75
705		482.2	631
706		518.1	631

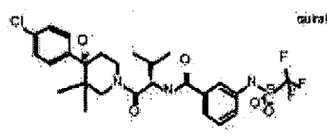
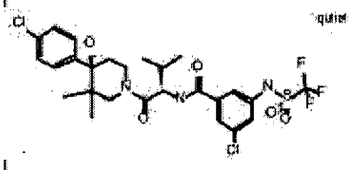
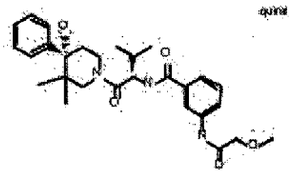
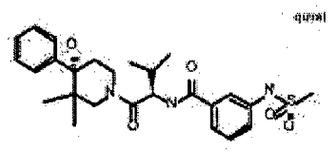
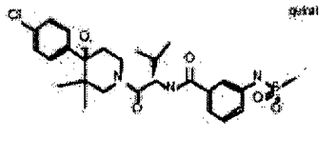
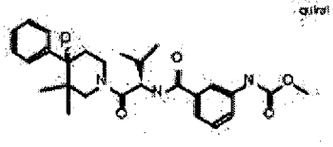
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
707		518.1	631
708		510.1	631
709		448.1	631
710		526	631
711		490.1	631

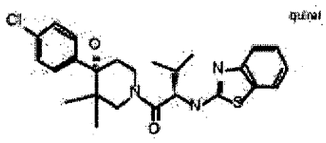
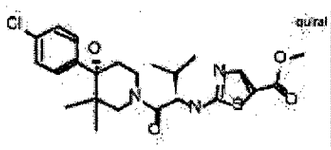
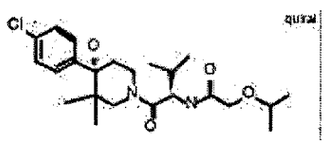
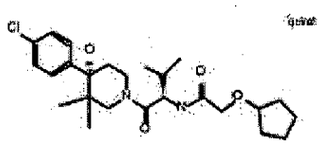
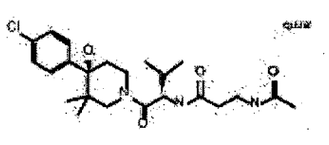
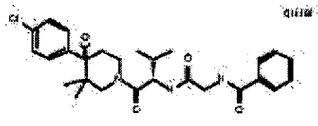
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
712		381.2	512
713		433.1	512
714		395.2	512
715		471.1	513
716		461.1	513

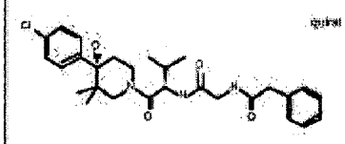
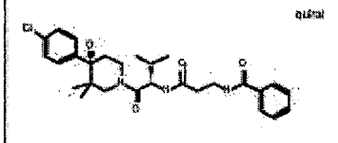
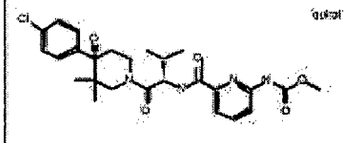
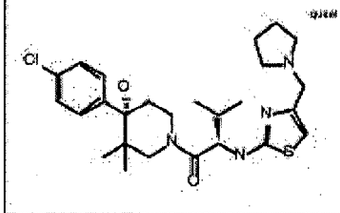
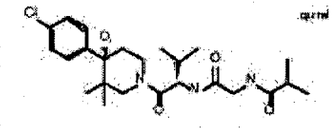
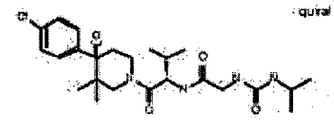
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
717		501.3	633
718		449.3	633
719		528.3	631
720		534.3	631
721		432.3	632

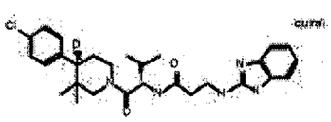
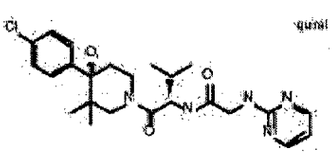
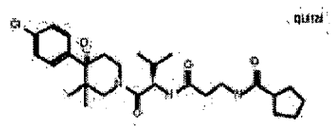
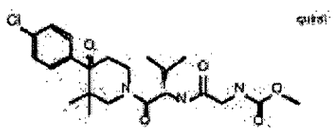
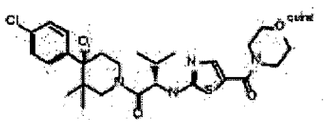
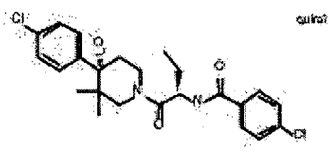
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
722		530.3	631
723		562.3	631
724		516.3	631
725		550.2	632
726		536.3	631
727		466.3	631

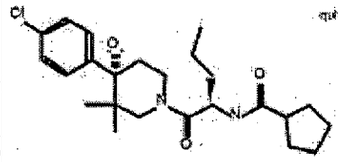
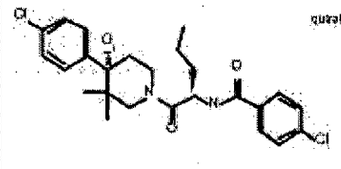
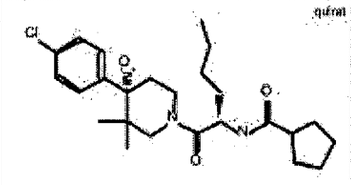
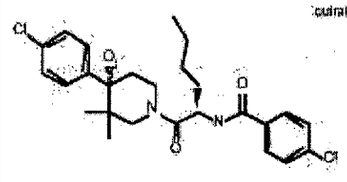
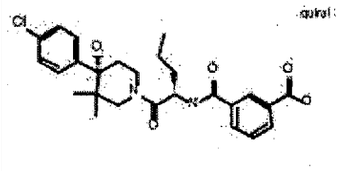
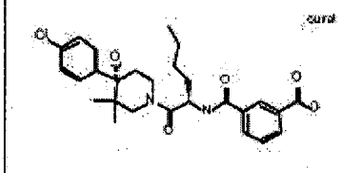
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
728		500.3	631
729		530.2	631
730		482.3	631
731		516.3	631
732		496.3	631
733		577.3	635

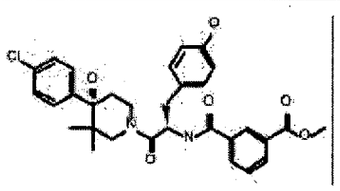
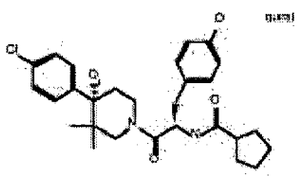
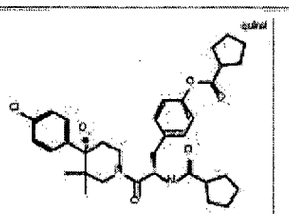
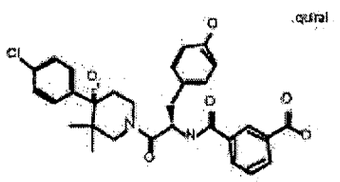
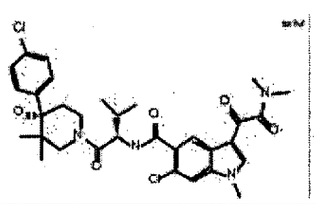
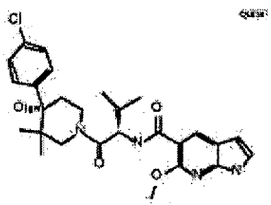
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
734		590.1	631
735		624.2	631
736		496.3	631
737		502.3	631
738		536.2	631
739		482.3	631

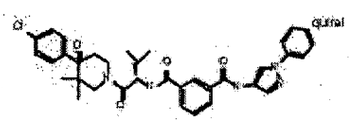
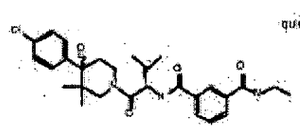
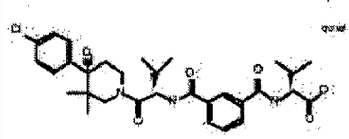
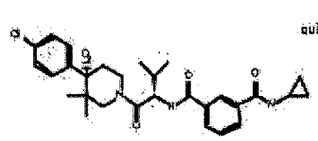
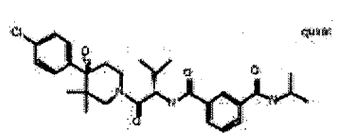
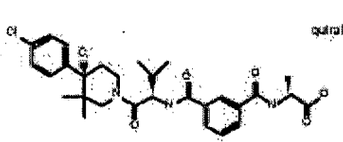
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
740		472.2	517
741		480.2	520
742		439.2	638
743		465.2	638
744		452.3	640
745		500.3	640

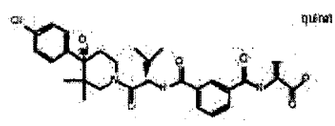
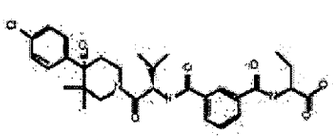
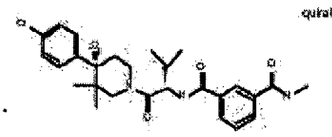
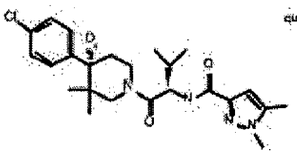
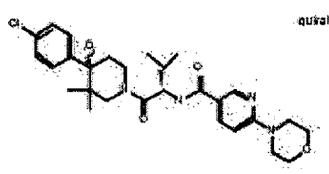
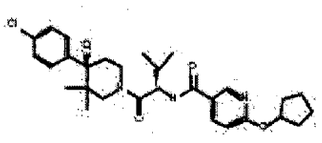
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
746		514.3	640
747		514.3	640
748		517.3	632
749		505.3	642
750		466.3	645
751		481.3	646

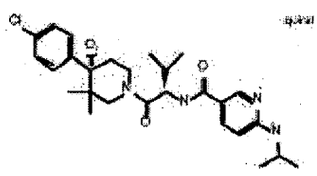
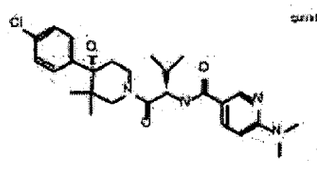
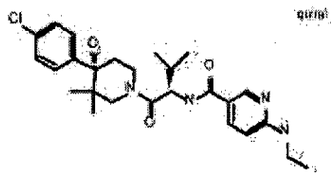
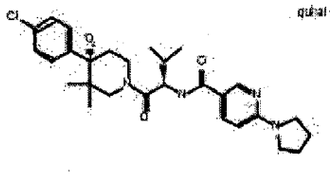
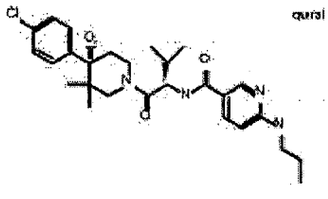
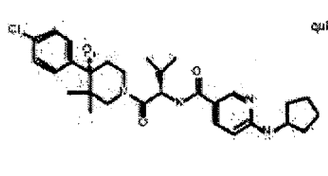
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
752		526.3	647
753		474.3	647
754		506.2	648
755		454.2	645
756		535.3	650
757		463.3	627

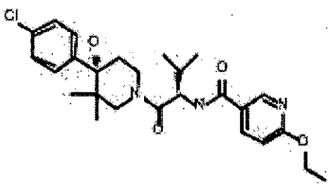
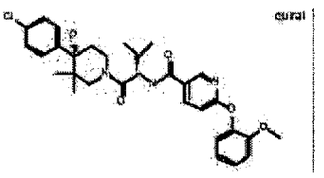
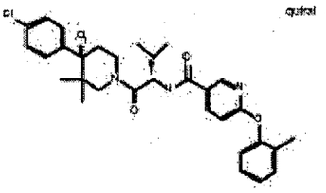
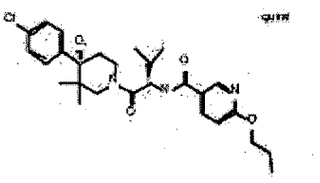
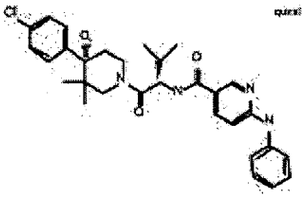
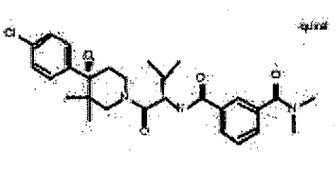
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
758		487.3	627
759		491.3	627
760		501.3	627
761		477.3	627
762		487.3	628
763		501.3	628

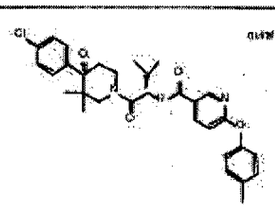
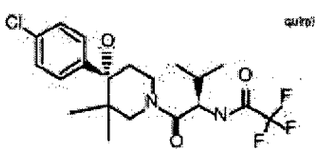
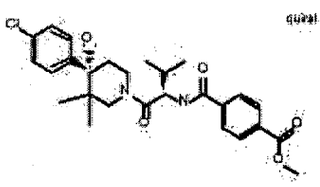
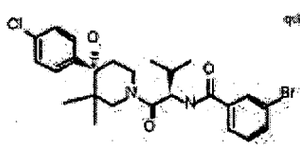
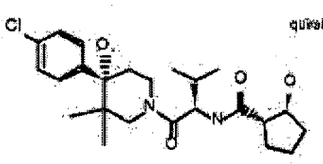
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
764		585.3	627
765		499.3	627
766		595.3	627
767		551.2	628
768		629.3	327
769		513.2	327

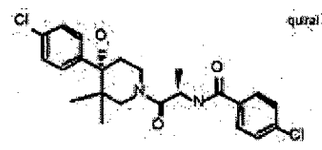
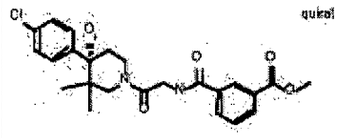
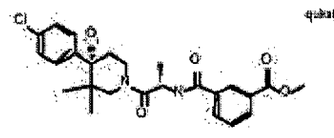
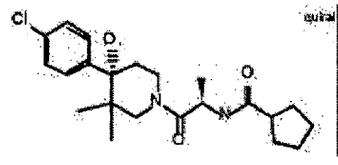
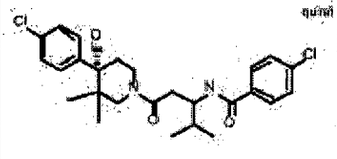
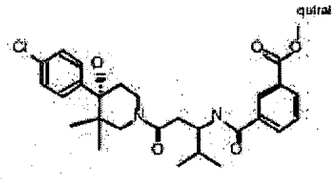
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
770		628.3	629
771		514.3	629
772		586.3	630
773		526.7	629
774		528.3	629
775		558.26	630

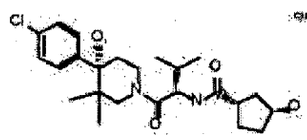
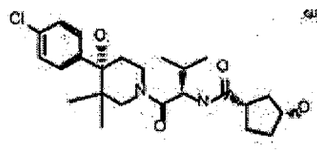
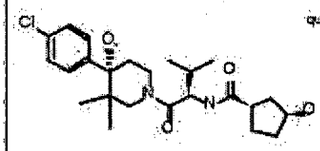
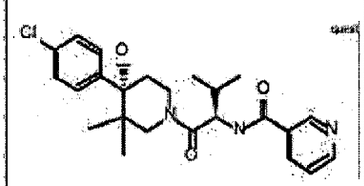
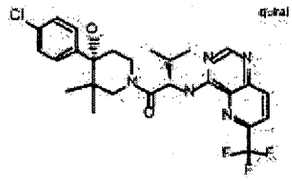
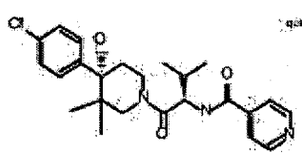
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
776		558.3	630
777		572.3	630
778		500.3	629
779		461.3	327
780		529.4	626
781		528.4	623

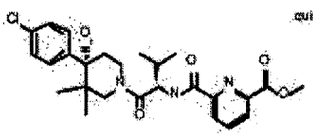
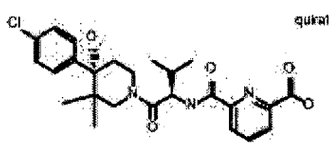
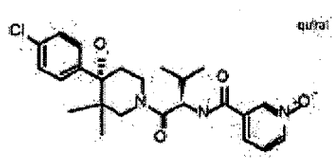
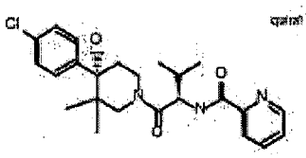
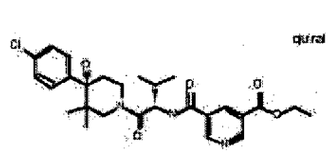
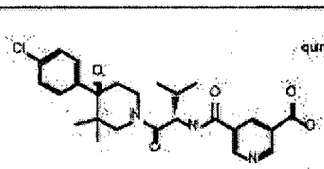
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
782		501.5	626
783		487.5	626
784		487.4	626
785		513.5	626
786		501.4	626
787		572.6	626

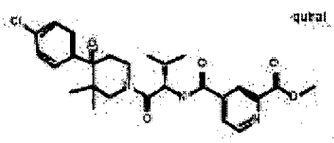
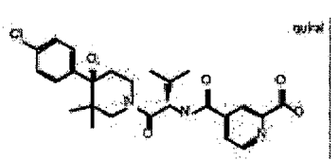
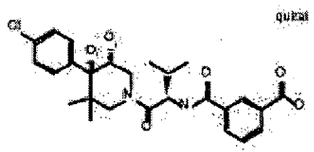
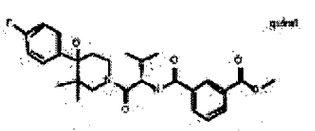
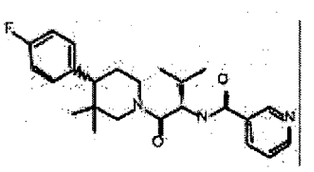
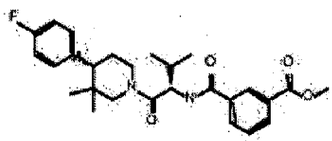
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
788		488.4	623
789		566.6	623
790		550.2	623
791		502.4	623
792		535.1	626
793		514.2	629

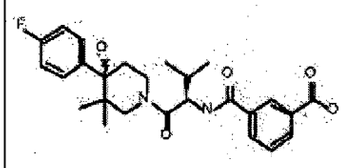
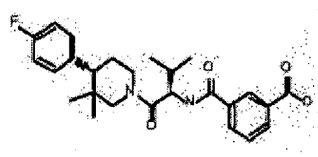
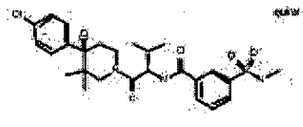
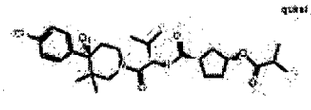
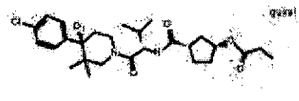
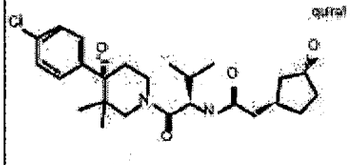
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
794		550.2	623
795		435.2	327
796		501.2	327
797		521	327
798		^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) d ppm: 7.47 (dd, *J*=11.97, 8.68 Hz, 2 H), 7.30 (dd, *J*=8.46, 4.72 Hz, 2 H), 4.92-4.83 (m, 1H + H_2O), 4.53 (d, *J*=13.18 Hz, 0.5 H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 1 H), 3.73 - 3.49 (m, 1.5 H), 3.25 – 3.03 (m, 1 H), 2.78 – 2.49 (m	327

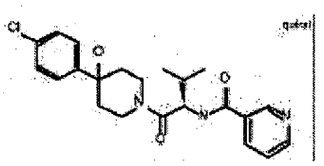
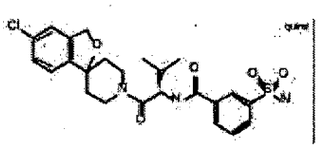
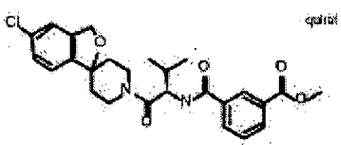
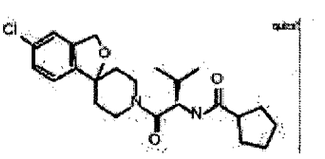
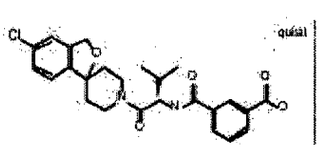
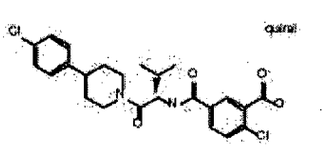
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
799		449.3	327
800		459.3	327
801		473.3	327
802		407.3	327
803		491.3	327
804		515.4	327

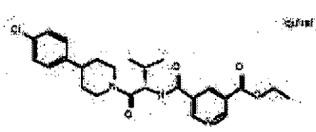
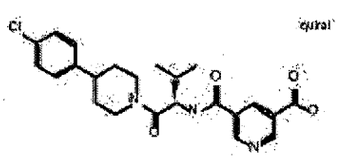
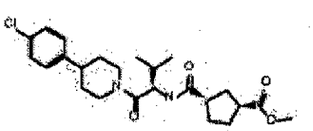
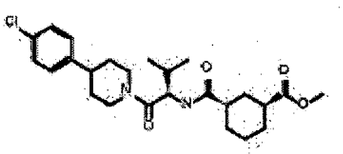
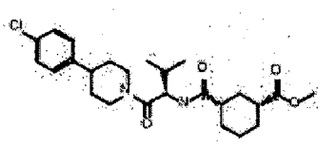
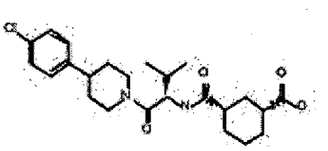
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^-) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
805		451.3	327
806		451.3	327
807		451.3	327
808		444.4	327
809		536.3	517
810		444.3	327

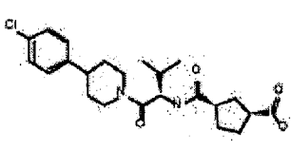
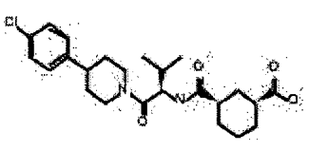
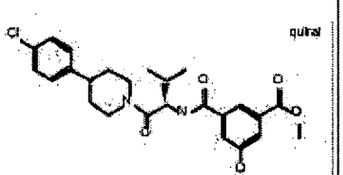
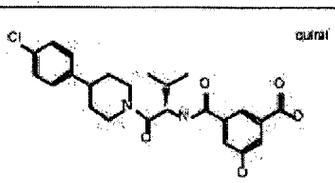
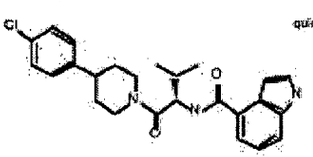
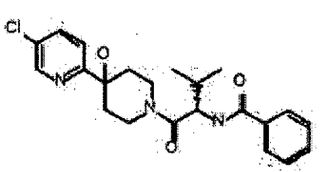
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) ó $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
811		502.3	327
812		488.2	601
813		460.3	327
814		444.3	327
815		516.3	327
816		488.3	327

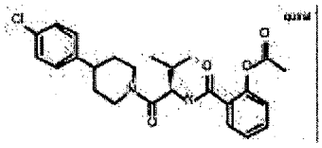
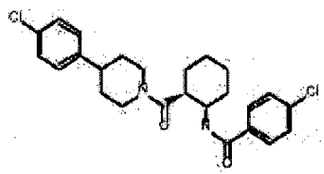
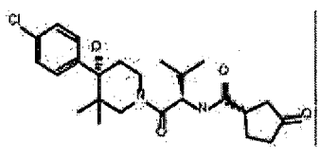
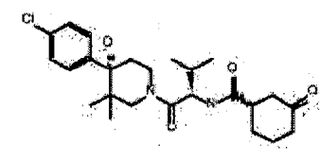
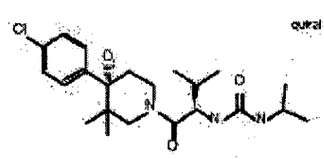
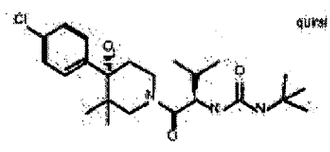
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) ó $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
817		502.4	327
818		488.3	327
819		503.3	327
820		485.4	590
821		412.5	591
822		469.4	591

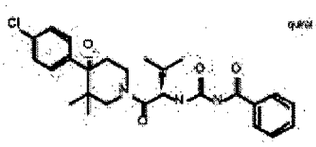
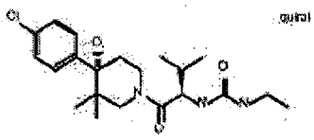
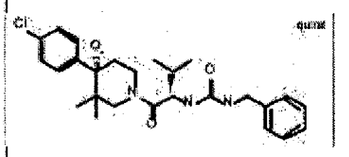
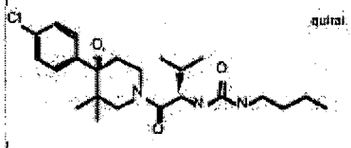
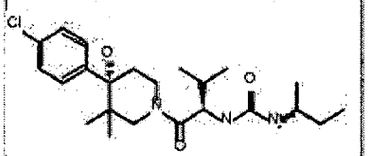
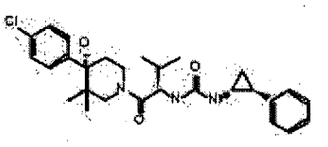
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
823		471.4	590
824		455.4	590
825		537.4	600
826		521.3	589
827		508.2	589
828		465.2	327

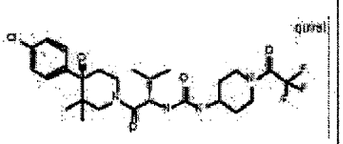
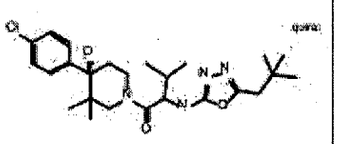
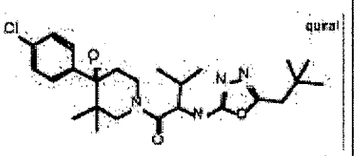
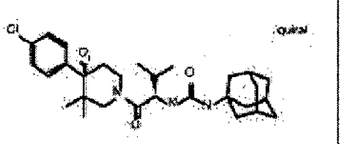
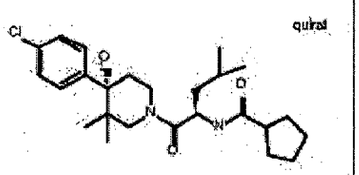
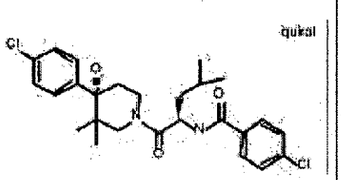
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
829		416.1	512
830		506.2	587
831		485	587
832		419.1	587
833		471.1	587
833		475.1	531,Etapa 2

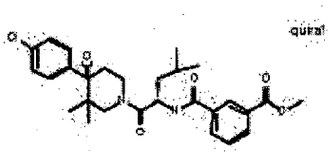
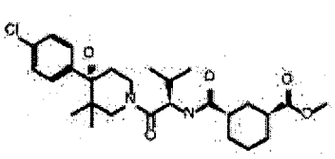
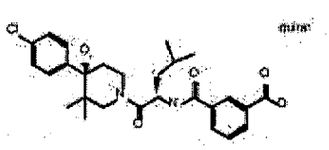
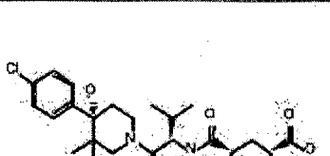
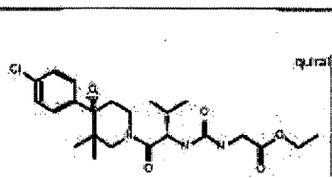
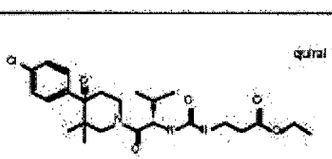
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
834		472.19	531, Step 1
835		444.11	531, Step 2
836		449.2	531, Step 1
837		463.24	531, Step 1
838		463.2	531, Step 1
839		449.21	531, Step 2

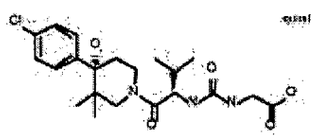
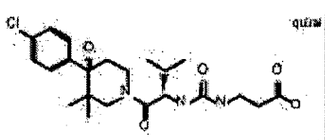
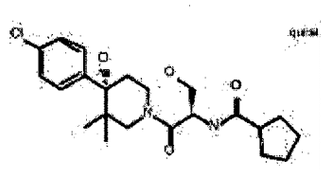
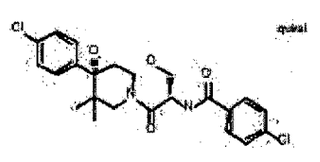
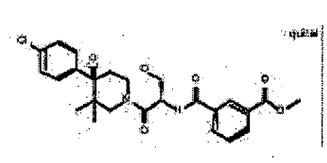
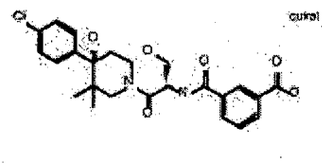
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
840		435.19	531,Etapa 2
841		449.18	531,Etapa 2
842		473.15	531,Etapa 1
843		459.16	531,Etapa 2
844		438.2	531,Etapa 1
845		416.28	559

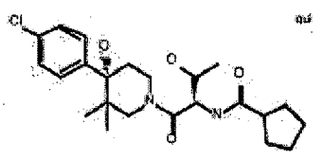
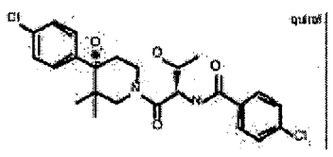
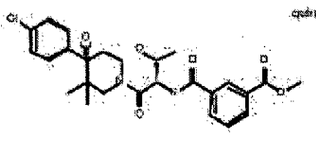
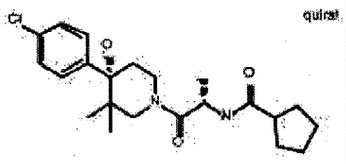
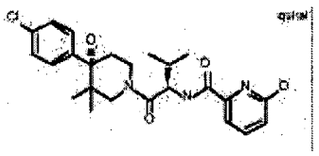
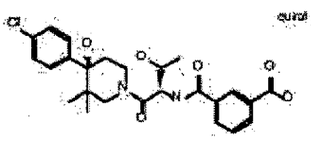
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
846		457.23	531, Etapa 2
847		459.14	531, Etapa 1
848		449.4	327
849		463.4	327
850		424.4	530
851		438.45	530

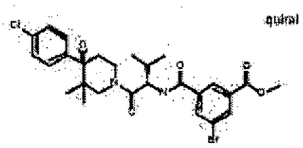
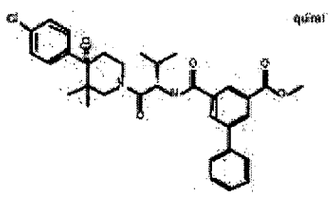
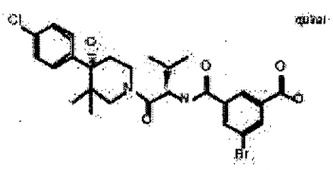
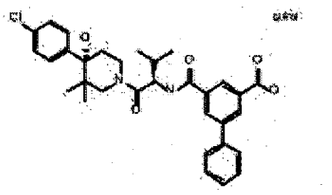
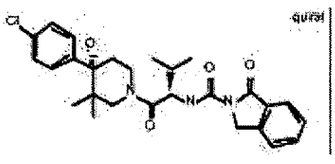
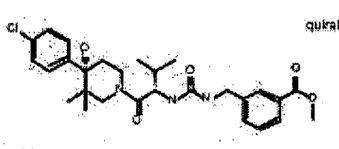
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
852		486.23	530
853		410	530
854		472	530
855		438	530
856		438.01	530
857		477.37	530

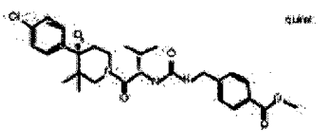
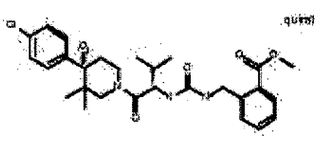
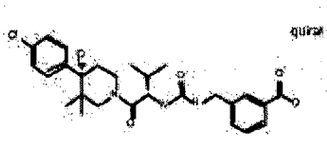
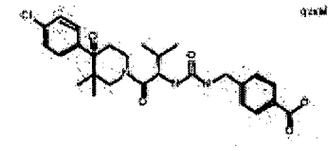
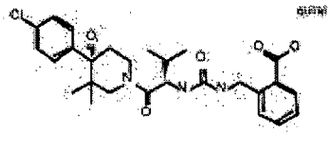
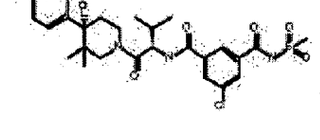
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
858		561	530
859		477.4	327
860		477.39	327
861		516.33	530
862		449.43	327
863		491.32	327

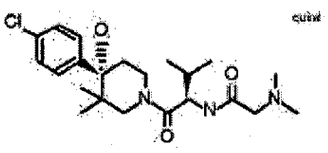
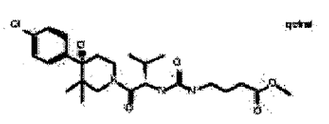
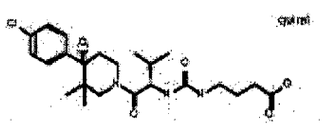
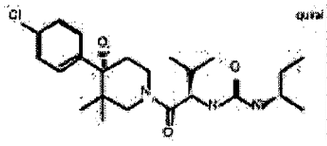
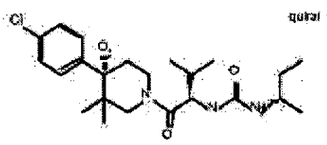
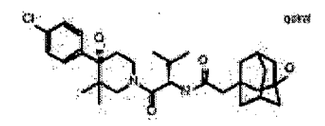
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^-) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
864		515.39	327
865		507.41	327
866		501.36	327
867		493.35	327
868		468.35	530
869		482.34	530

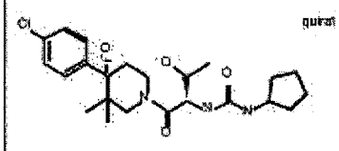
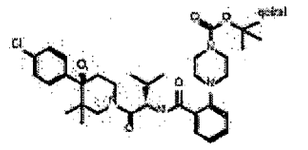
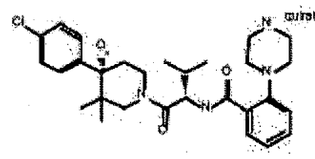
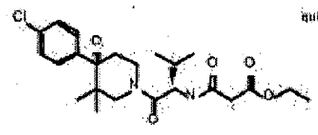
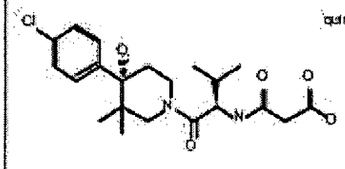
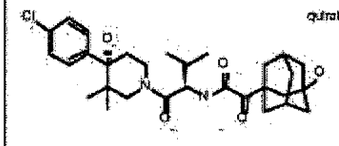
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
870		440.34	530
871		454.35	530
872		423.36	327
873		465.25	327
874		489.28	327
875		475.23	327

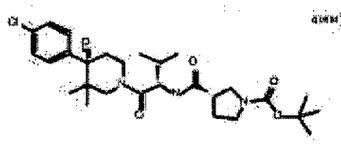
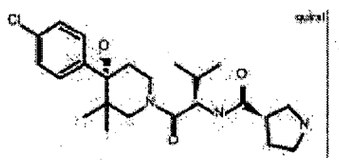
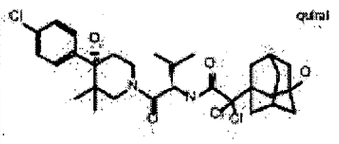
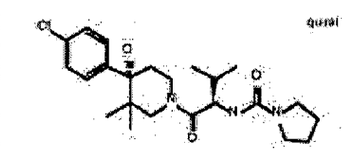
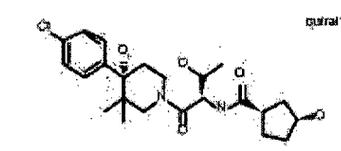
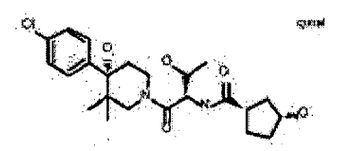
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
876		437.27	327
877		479.16	327
878		503.22	327
879		407.18	327
880		460.24	327
881		489.21	327

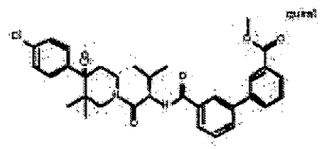
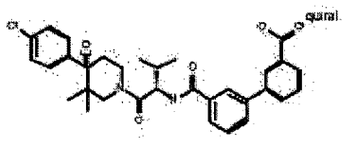
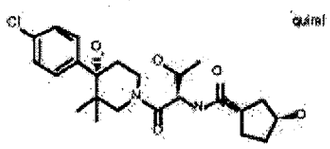
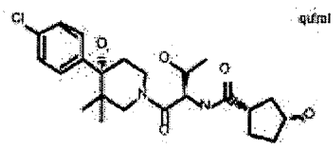
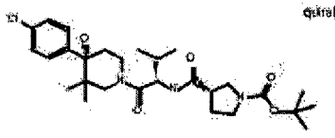
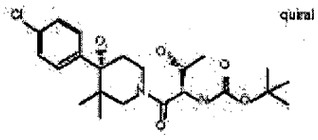
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
882		581.14	327
883		577.29	327
884		567.11	327
885		563.21	327
886		498.22	536, Etapa 2
887		530.3	536, Etapa 2

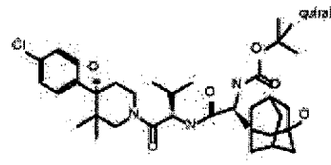
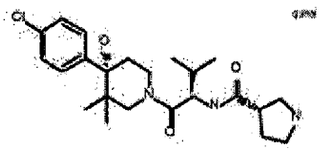
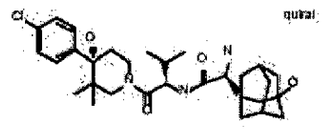
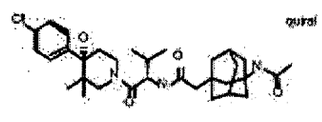
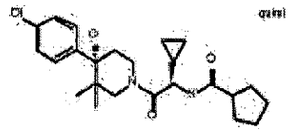
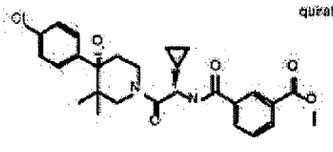
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
888		530.3	536, Step 2
889		530.3	536, Step 2
890		516.29	530
891		516.29	530
892		516.28	530
893		598.21	558

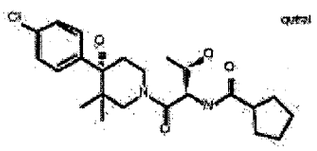
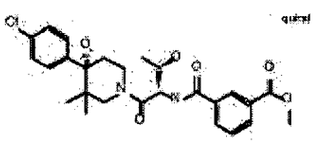
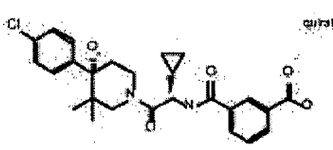
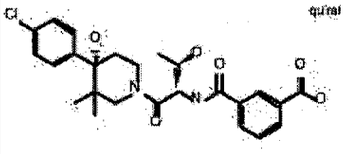
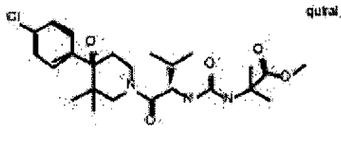
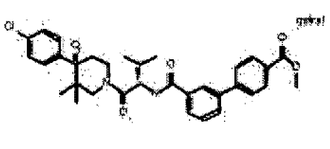
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
894		424.25	327
895		506.36	536, Etapa 2
896		468.31	536, Etapa 2
897		438.33	536, Etapa 2
898		438.34	536, Etapa 2
899		531.34	327

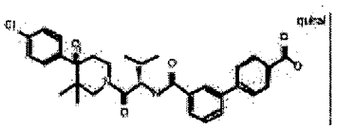
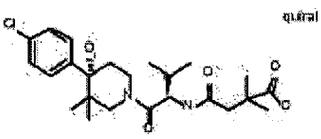
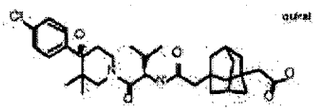
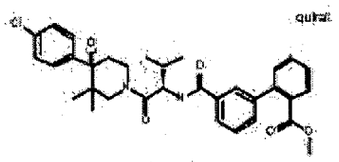
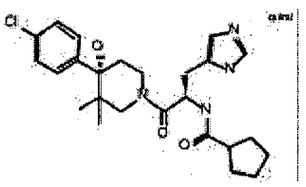
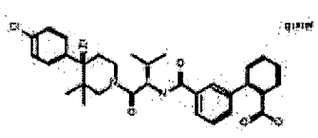
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
900		452.3	530
901		627.42	535, Step 1
902		527.34	535, Step 2
903		453.29	327
904		425.24	327
905		545.36	327

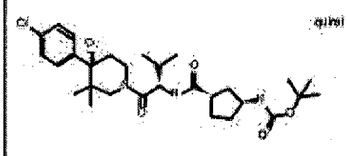
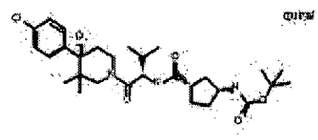
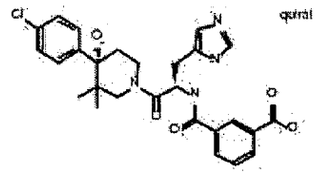
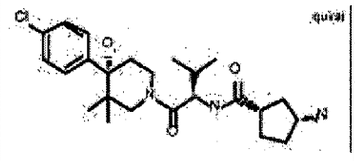
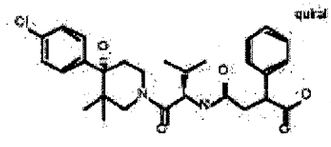
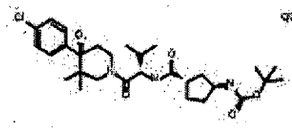
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
906		536.37	535, Step 1
907		436.31	535, Step 2
908		601.23	327
909		436.28	557
910		453.29	327
911		453.28	327

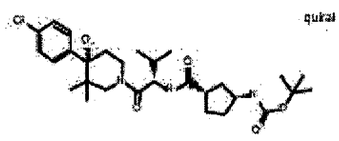
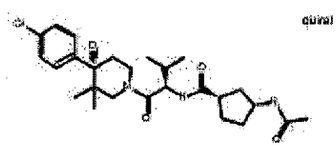
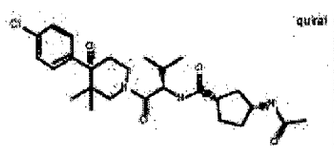
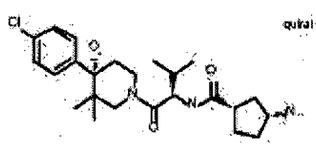
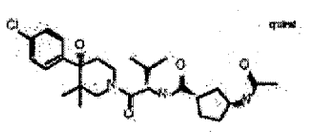
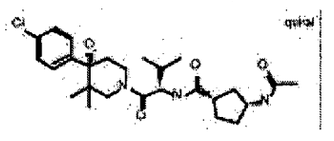
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
912		577.28	327
913		563.27	327
914		453.26	327
915		453.29	327
916		536.36	327
917		441.25	Preparación C

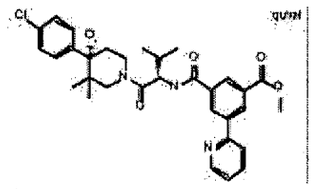
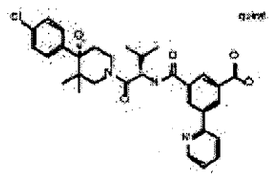
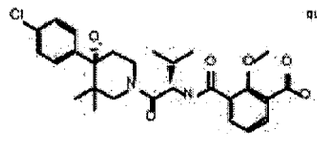
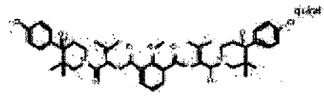
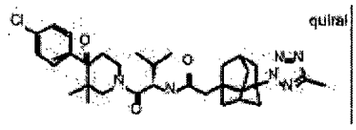
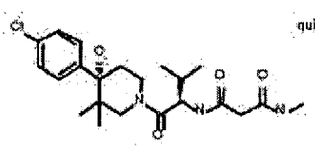
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
918		646.39	327
919		436.29	535, Etapa 2
920		546.36	535, Etapa 2
921		572.37	327
922		433.27	327
923		499.23	327

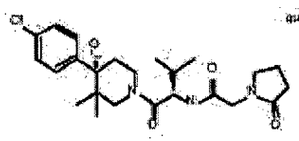
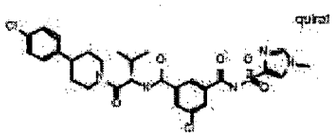
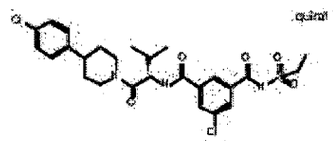
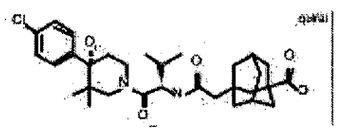
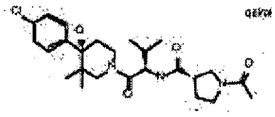
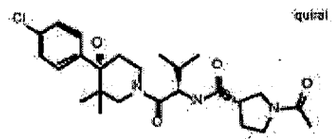
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o. $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
924		437.28	327
925		503.23	327
926		485.26	327
927		489.25	327
928		482.29	555
929		577.32	556, Etapa 2

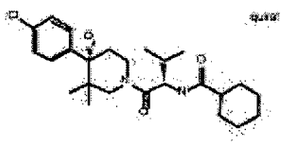
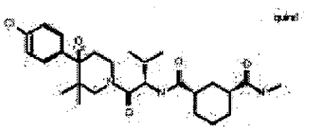
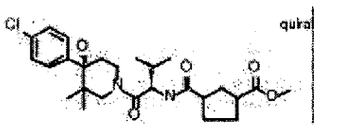
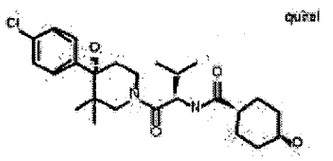
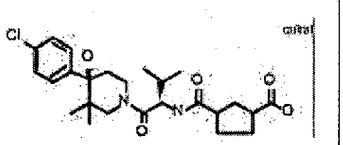
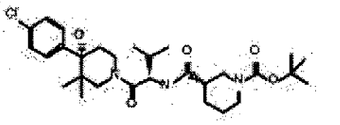
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
930		563.32	556, Etapa 3
931		467.29	537, Etapa 1
932		573.34	327
933		577.31	327
934		473.28	327
935		563.3	327

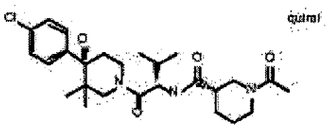
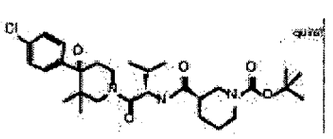
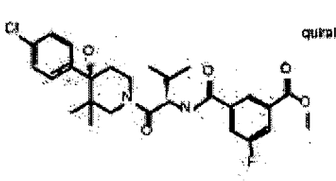
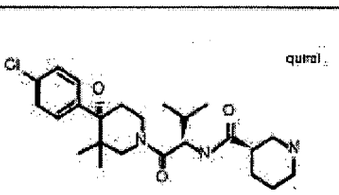
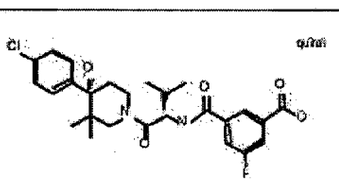
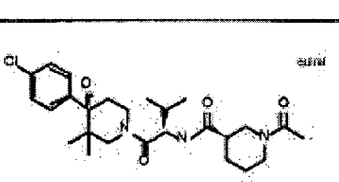
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
936		550.37	535, Etapa 1
937		550.38	535, Etapa 1
938		525.24	327
939		450.26	535, Etapa 2
940		515.28	537, Etapa 1
941		550.37	535, Etapa 1

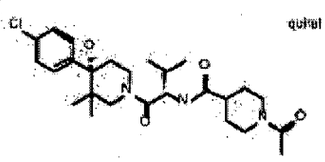
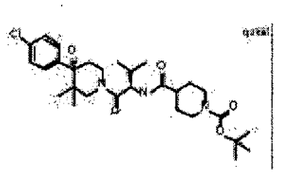
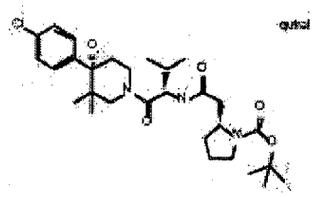
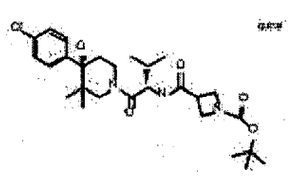
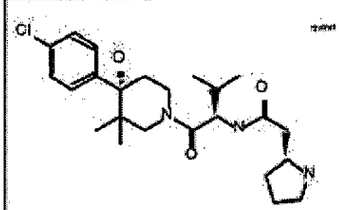
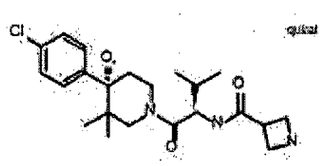
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
942		550.39	535, Etapa 1
943		492.31	537, Etapa 1
944		492.32	537, Etapa 1
945		450.29	535, Etapa 2
946		492.29	537, Etapa 1
947		492.28	537, Etapa 1

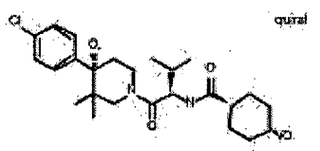
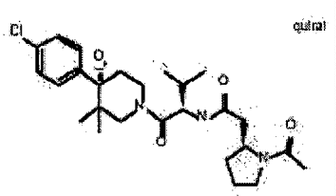
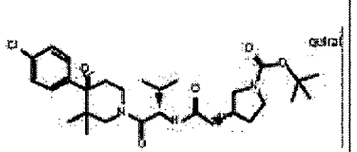
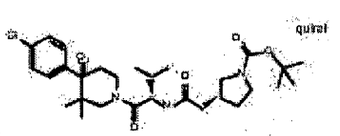
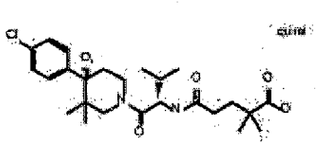
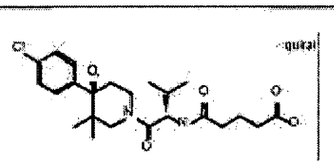
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
948		578.34	554, Etapa 1
949		564.33	554, Etapa 2
950		517.33	327
951		837.43	327
952		597.32	327
953		439.17	327

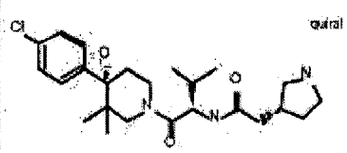
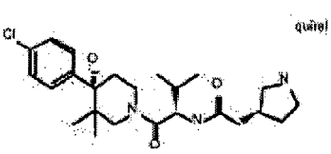
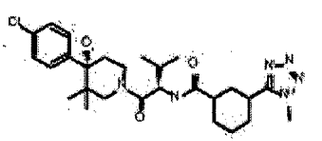
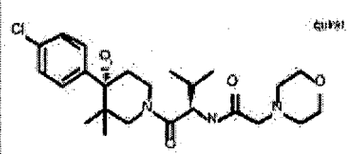
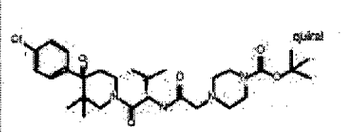
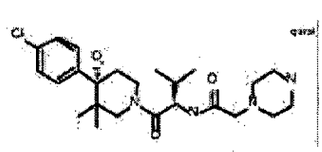
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
954		464.25	327
955		620.13	547
956		568.12	547
957		559.32	327
958		460.31	537, Etapa 1
959		460.31	537, Etapa 1

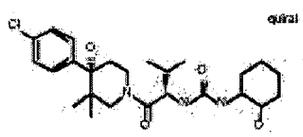
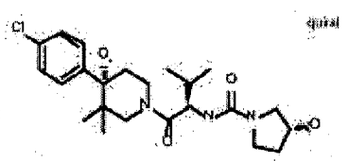
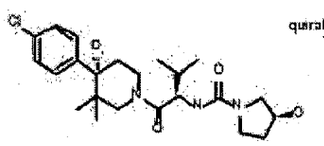
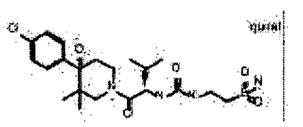
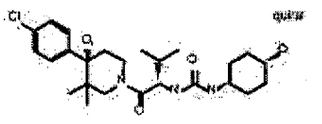
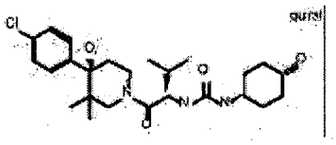
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
960		449.32	327
961		506.36	327
962		493.34	327
963		465.24	327
964		479.22	327
965		550.35	535, Etapa 1

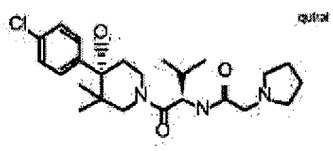
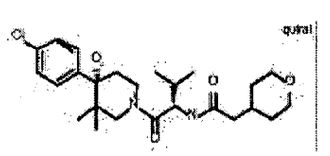
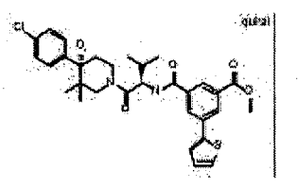
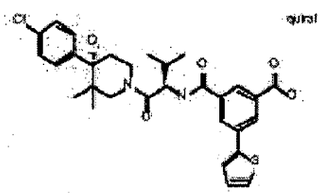
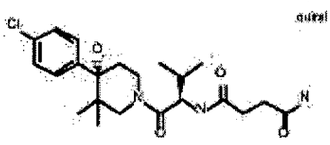
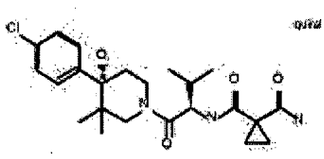
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
966		492.4	535, Etapa 3
967		550.44	535, Etapa 1
968		519.36	327
969		450.43	535, Etapa 2
970		503.31	327
971		492.39	535, Etapa 3

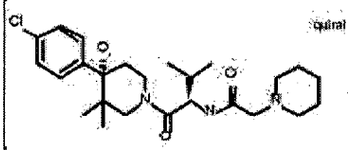
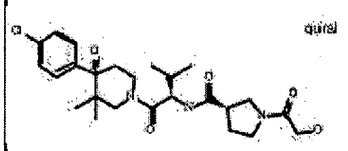
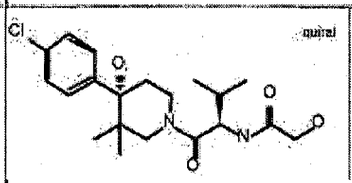
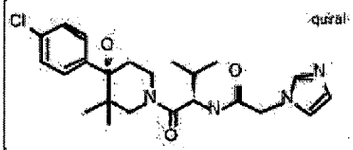
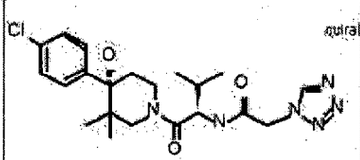
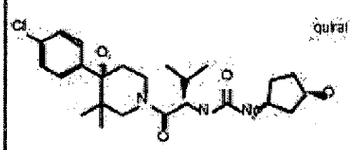
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
972		492.36	327
973		550.45	535, Etapa 1
974		550.42	552
975		522.39	546, Etapa 1
976		450.39	552, Etapa 2
977		422.32	546, Etapa 2

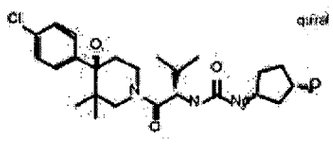
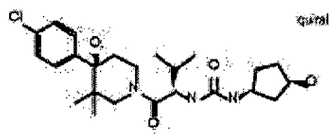
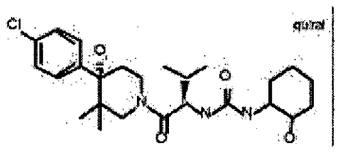
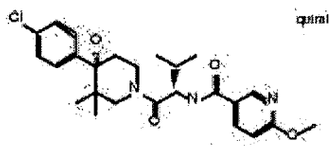
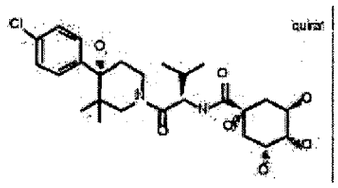
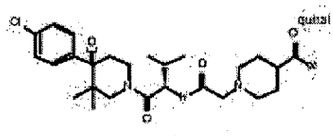
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
978		465.38	327
979		492.4	552, Etapa 1
980		550.49	551
981		550.48	551
982		481.33	537
983		453.35	540

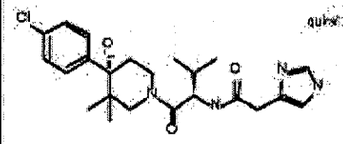
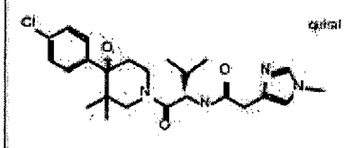
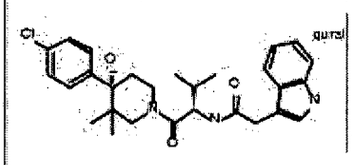
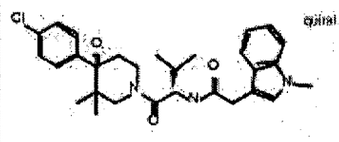
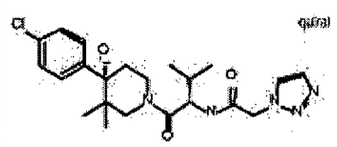
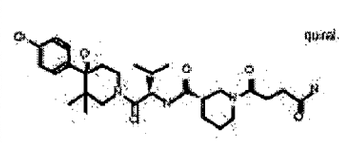
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
984		450.37	551
985		450.35	550
986		531.45	533
987		466.32	327
988		565.38	540
989		465.44	540

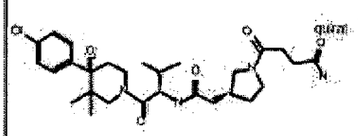
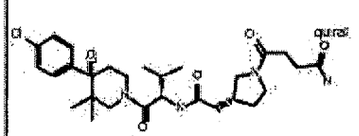
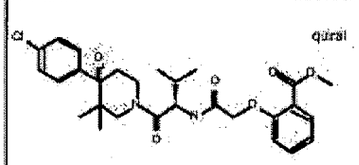
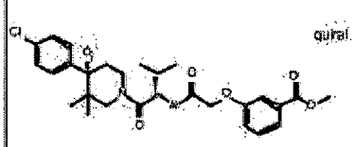
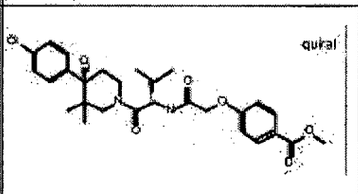
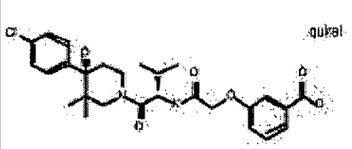
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^-) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
990		480.38	536
991		452.33	536
992		452.34	536
993		489.35	536
994		480.44	536
995		480.44	536

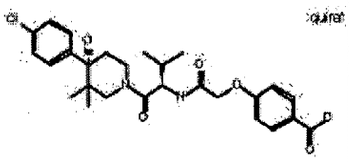
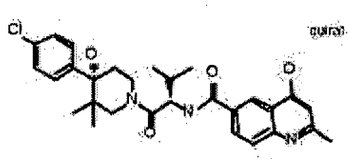
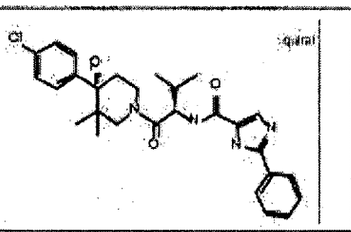
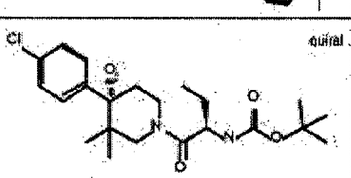
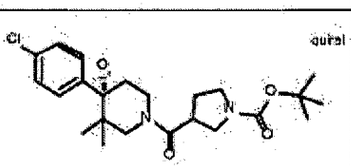
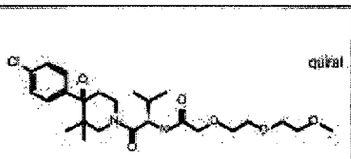
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
996		450.47	327
997		465.44	327
998		583.3	327
999		569.36	327
1000		438.41	327
1001		450.41	327

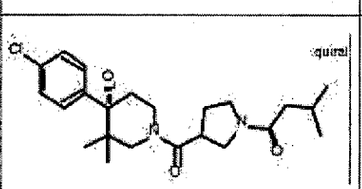
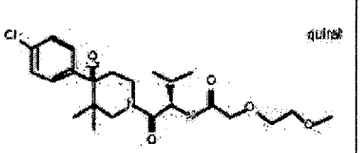
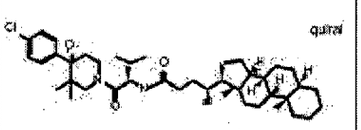
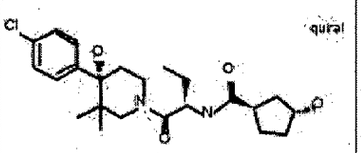
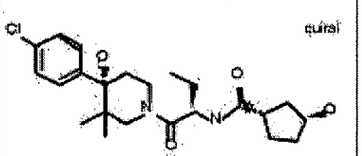
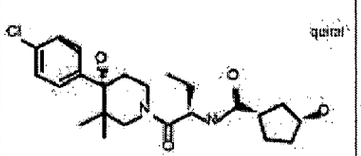
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1002		464.47	327
1003		494.42	327
1004		397.37	327
1005		447.26	327
1006		449.25	327
1007		466.25	536

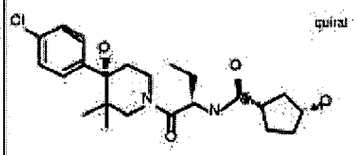
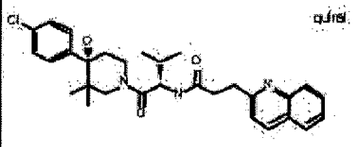
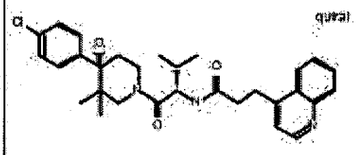
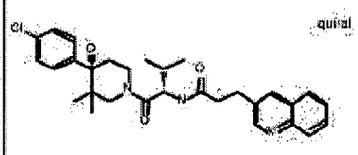
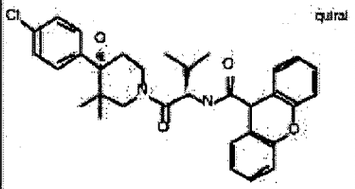
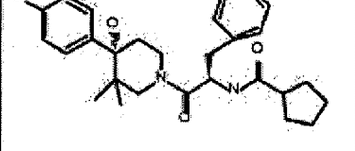
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1008		466.41	536
1009		466.26	536
1010		480.29	536
1011		474.21	327
1012		513.35	327
1013		507.31	327

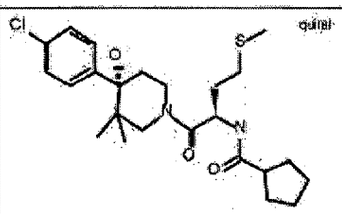
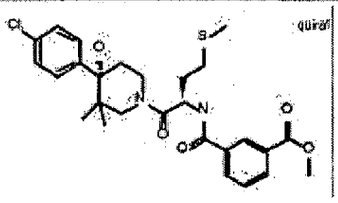
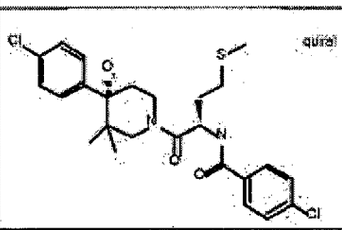
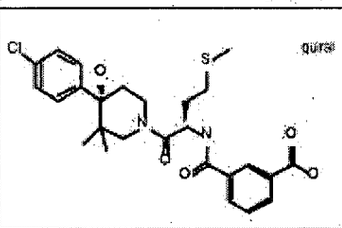
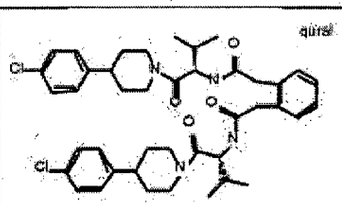
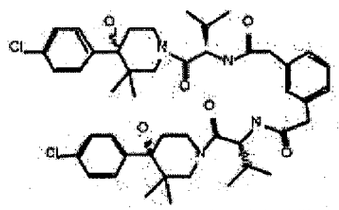
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1014		447.18	327
1015		461.17	327
1016		496.12	327
1017		510.24	327
1018		448.24	327
1019		549.48	535

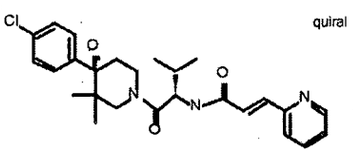
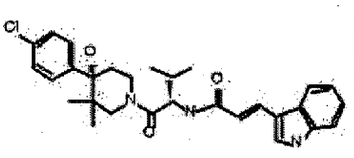
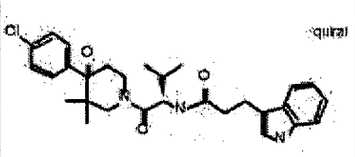
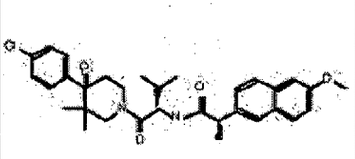
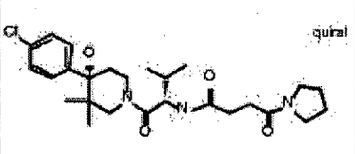
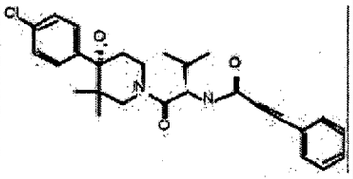
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1020		549.49	552
1021		549.48	552
1022		531.21	534, Etapa 2
1023		531.29	534, Etapa 2
1024		531.3	534, Etapa 2
1025		517.43	534, Etapa 3

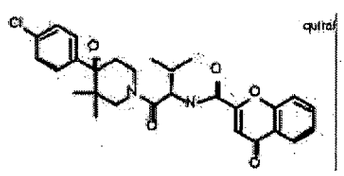
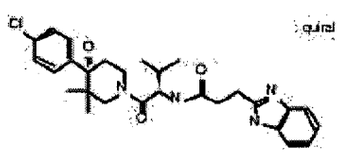
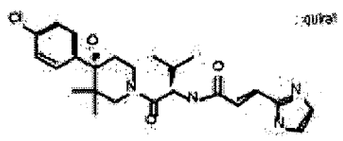
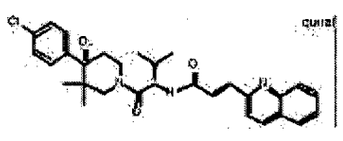
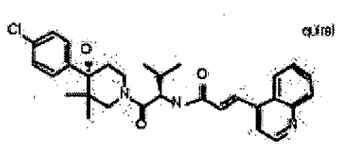
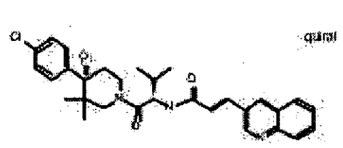
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1026		517.4	534, Etapa 3
1027		524.13	327
1028		509.15	327
1029		425.22	Preparación C
1030		437.2	Preparación C
1031		499.18	327

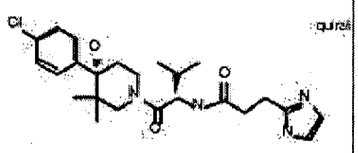
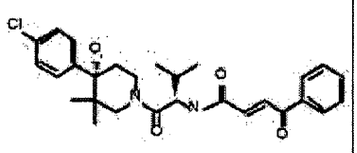
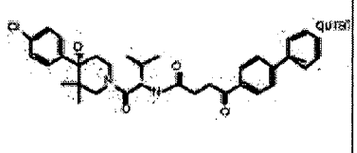
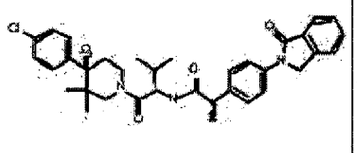
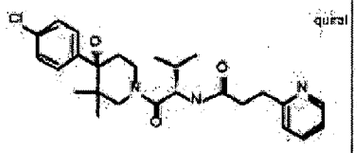
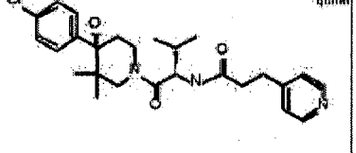
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1032		421.09	327
1033		455.16	327
1034		681.37	327
1035		437.11	327
1036		437.12	327
1037		437.24	327

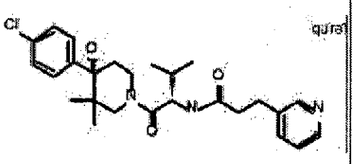
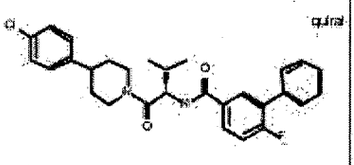
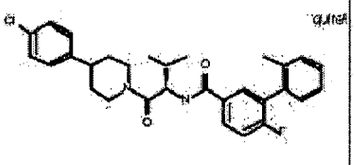
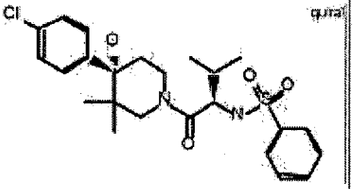
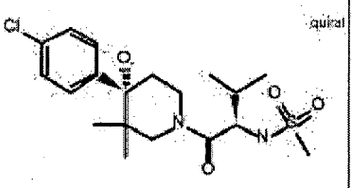
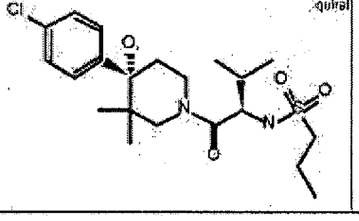
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1038		437.16	327
1039		522.3	327
1040		522.24	327
1041		522.24	327
1042A		547.13	327
1042B		483.27	327

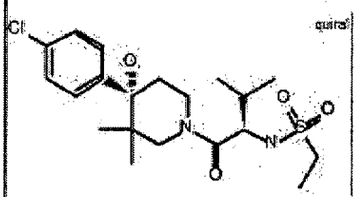
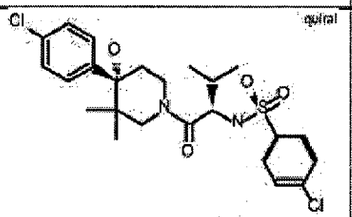
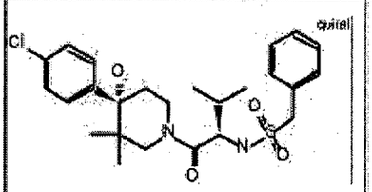
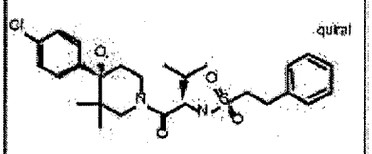
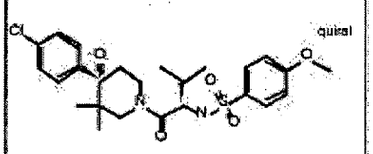
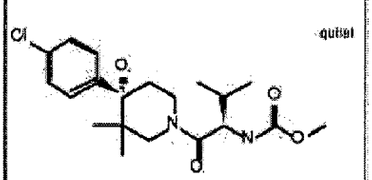
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^-) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1043		467.23	327
1044		533.21	327
1045		509.15	327
1046		519.22	327
1047		747.34	327
1048		835.47	327

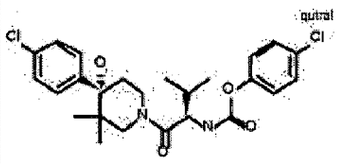
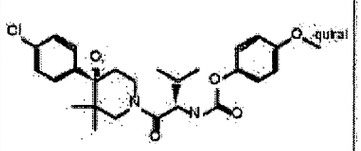
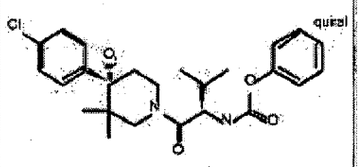
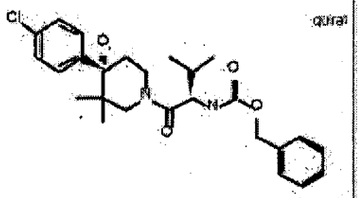
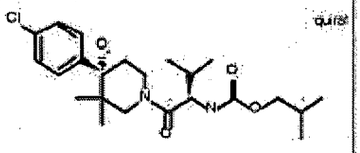
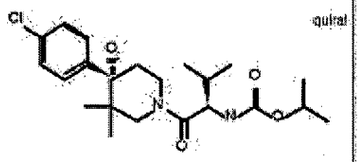
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1049		470.42	327
1050		508.43	327
1051		510.45	327
1052		551.48	327
1053		492.46	327
1054		467.43	327

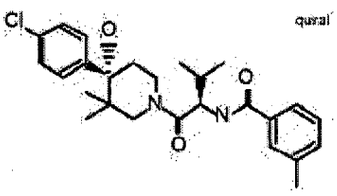
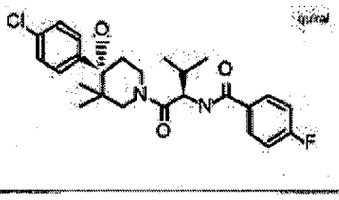
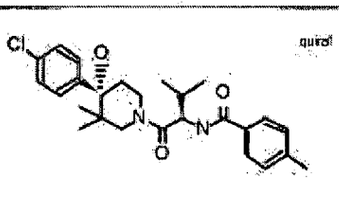
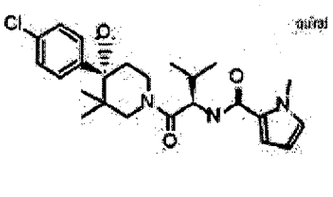
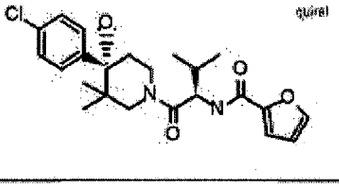
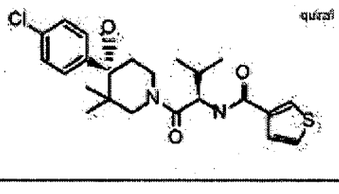
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1055		511.4	327
1056		511.47	327
1057		459.38	327
1058		520.39	327
1059		520.38	327
1060		520.38	327

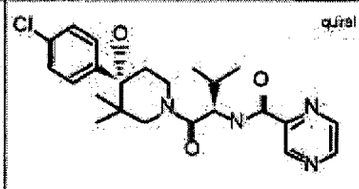
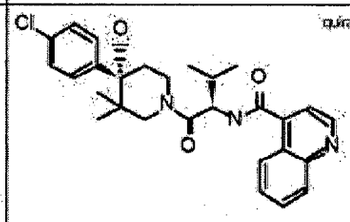
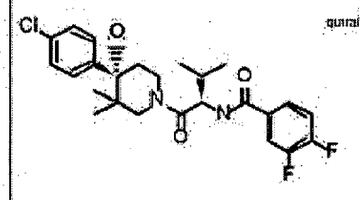
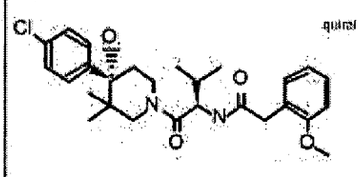
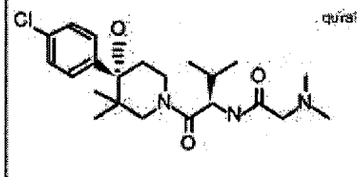
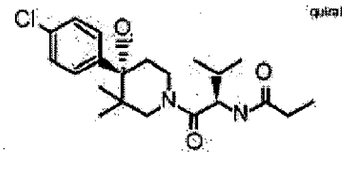
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1061		461.43	327
1062		497.43	327
1063		575.49	327
1064		602/604.47	327
1065		472.17	327
1066		472.17	327

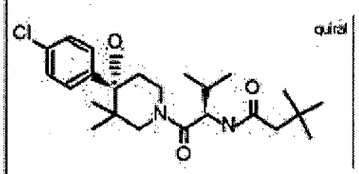
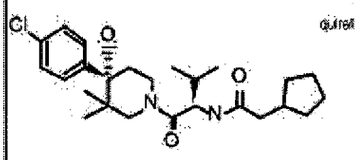
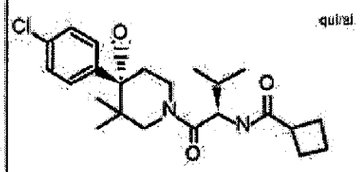
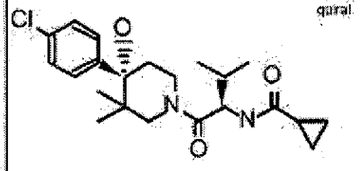
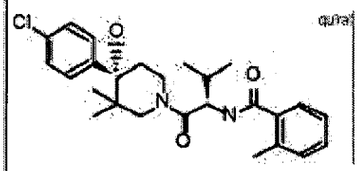
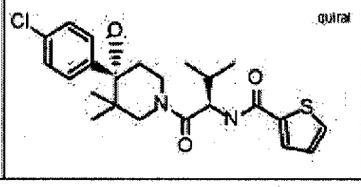
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1067		472.16	327
1068		493.27	
1069		507.28	
1070		479.38	
1071		417.46	
1072		445.45	

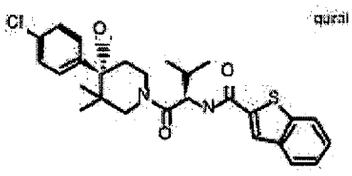
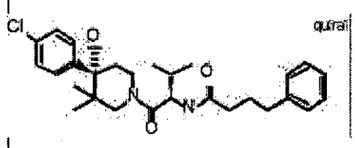
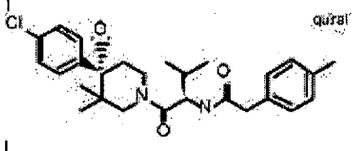
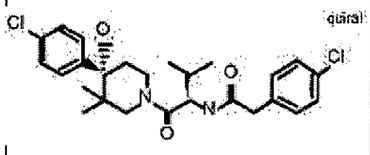
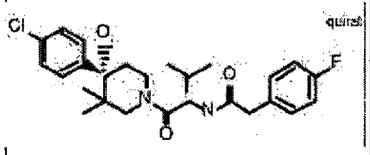
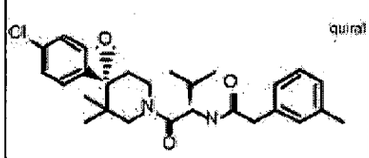
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1073		431.42	
1074		513.23	
1075		493.33	
1076		507.29	
1077		509.27	
1078		397.46	

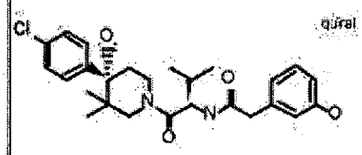
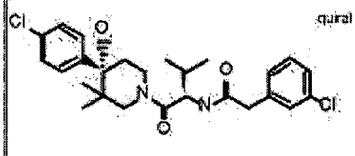
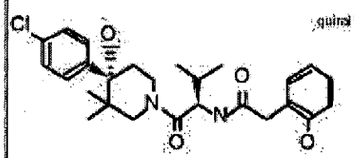
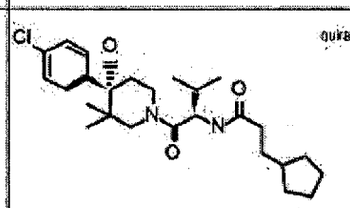
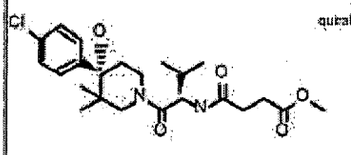
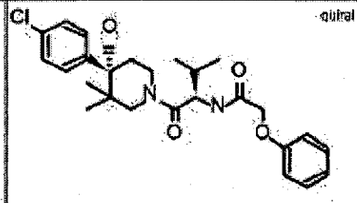
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1079		493.29	
1080		489.34	
1081		459.39	
1082		473.38	
1083		439.47	
1084		425.48	

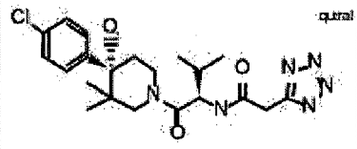
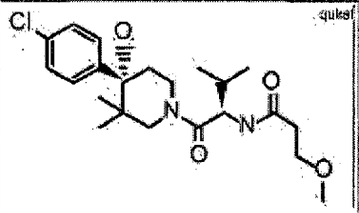
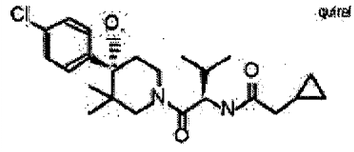
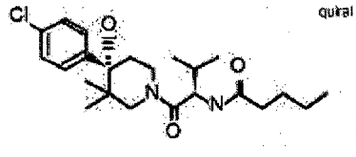
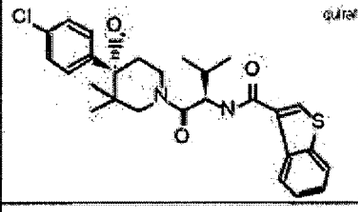
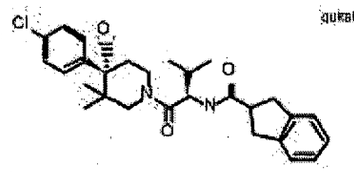
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1085		457.45	
1086		461.43	
1087		457.45	
1088		446.46	
1089		433.47	
1090		449.41	

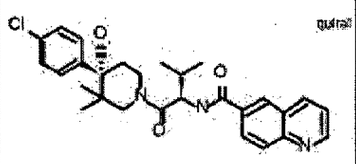
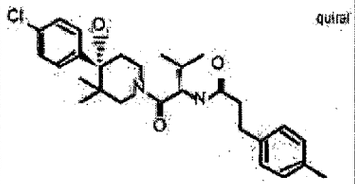
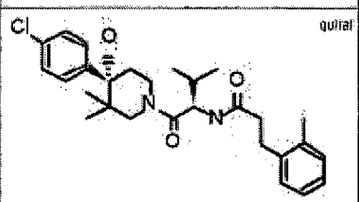
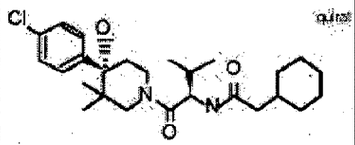
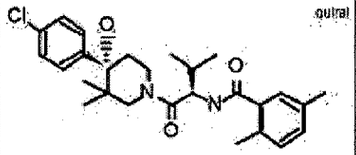
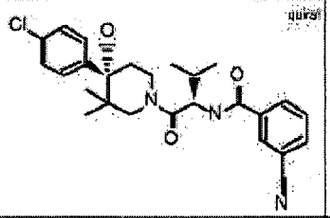
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1091		445.46	
1092		494.37	
1093		479.37	
1094		487.39	
1095		424.50	
1096		395.51	

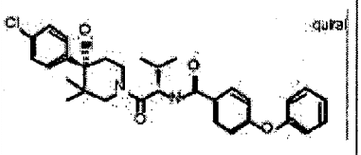
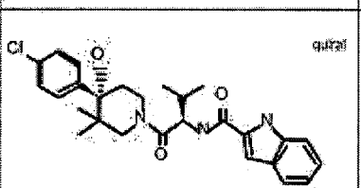
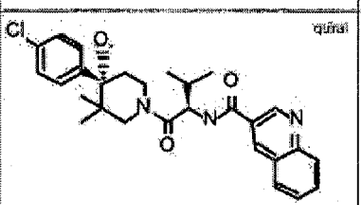
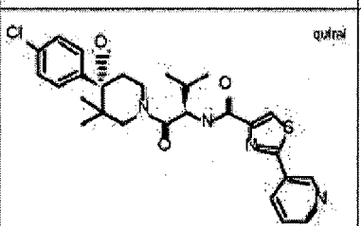
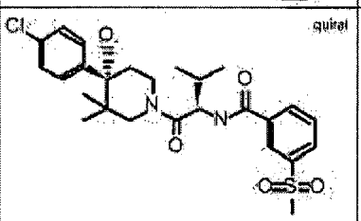
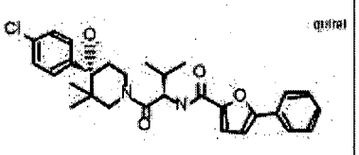
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o. $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1097		437.51	
1098		449.50	
1099		421.51	
1100		407.50	
1101		457.45	
1102		449.40	

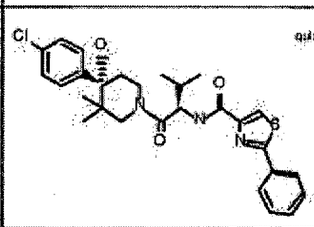
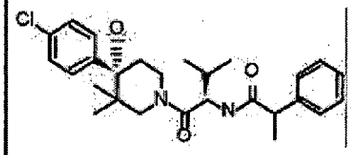
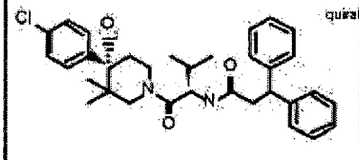
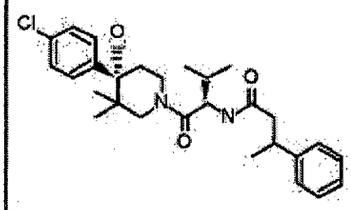
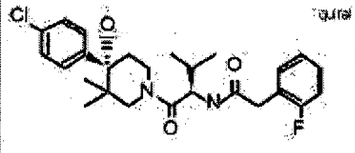
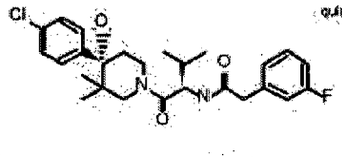
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1103		499.34	
1104		485.42	
1105		*471.43*	
1106		491.34	
1107		475.42	
1108		471.44	

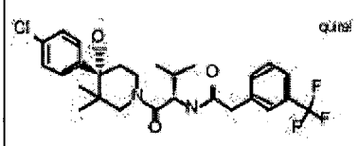
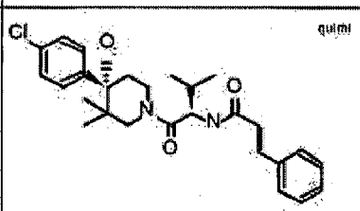
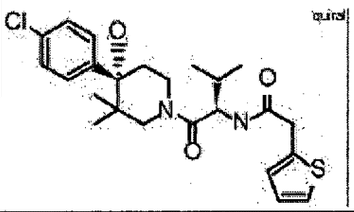
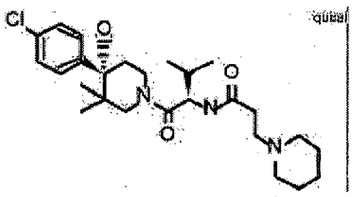
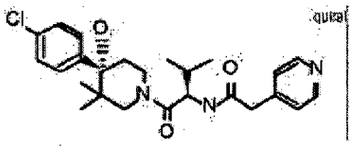
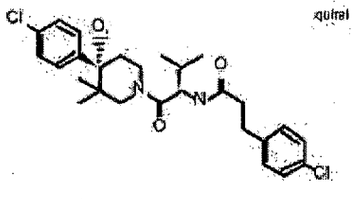
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1109		473.40	
1110		491.35	
1111		473.43	
1112		463.48	
1113		453.45	
1114		473.41	

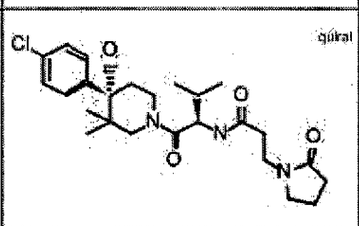
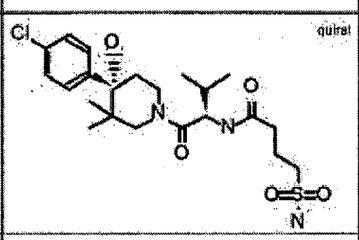
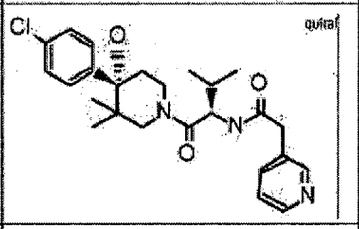
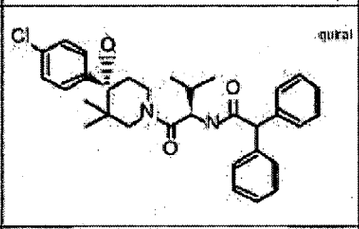
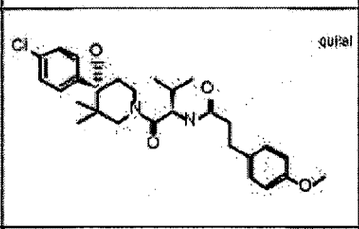
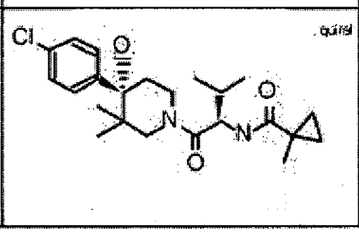
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1115		449.45	
1116		425.48	
1117		421.48	
1118		423.52	
1119		499.31	
1120		483.43	

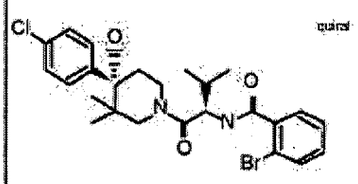
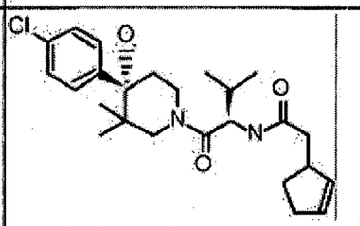
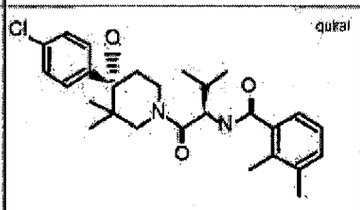
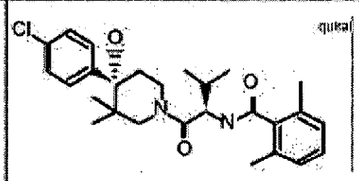
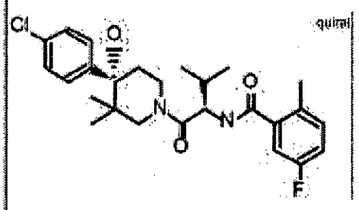
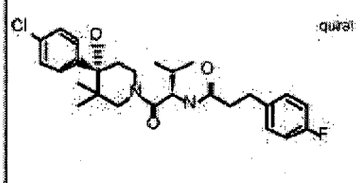
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1121		494.36	
1122		485.42	
1123		485.43	
1124		463.50	
1125		471.48	
1126		468.44	

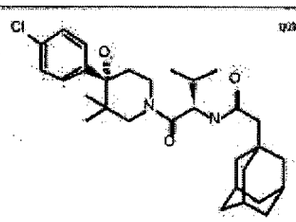
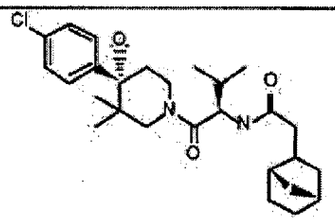
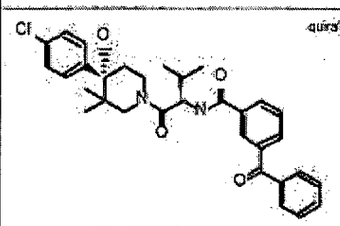
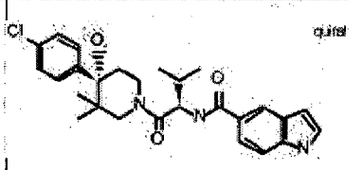
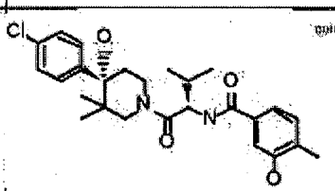
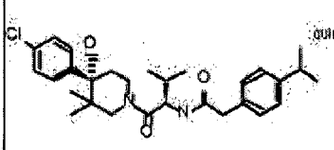
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1127		535.38	
1128		482.45	
1129		494.42	
1130		527.34	
1131		521.33	
1132		509.37	

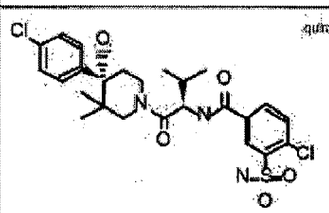
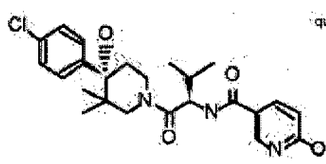
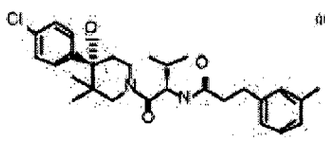
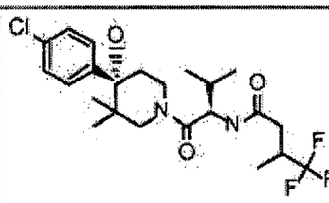
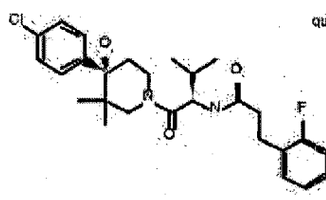
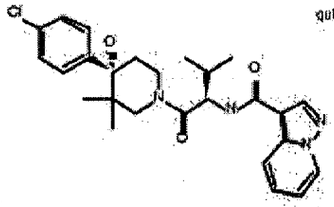
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1133		526.31	
1134		471.45	
1135		547.35	
1136		485.44	
1137		475.40	
1138		475.42	

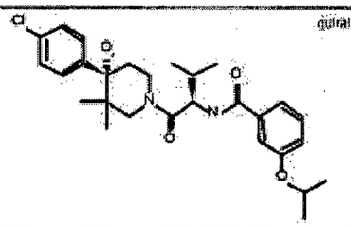
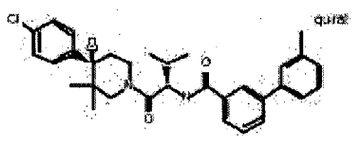
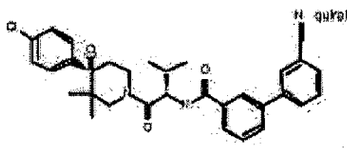
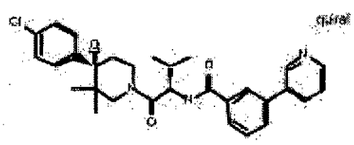
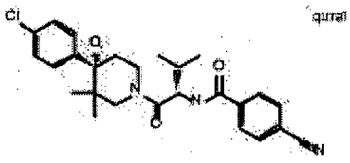
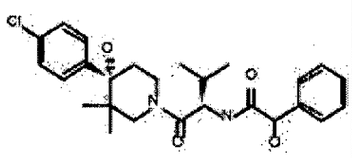
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1139		525.30	
1140		469.41	
1141		463.40	
1142		478.50	
1143		458.49	
1144		505.35	

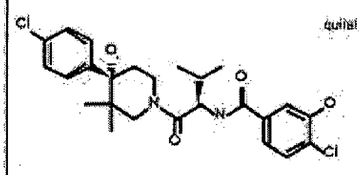
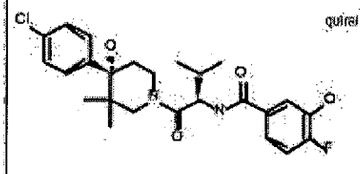
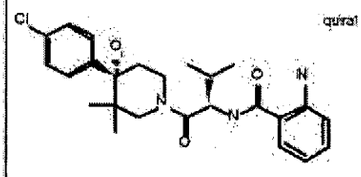
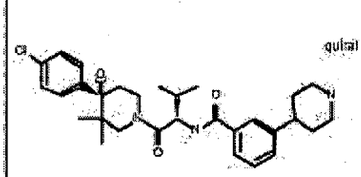
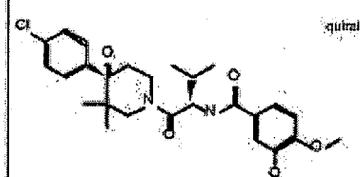
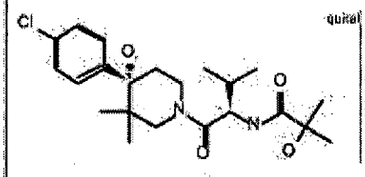
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1145		478.48	
1146		488.39	
1147		458.48	
1148		533.34	
1149		501.39	
1150		421.50	

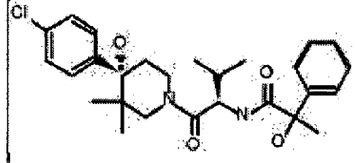
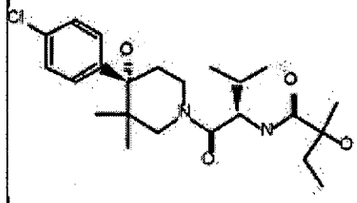
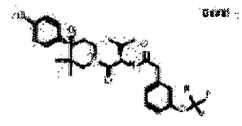
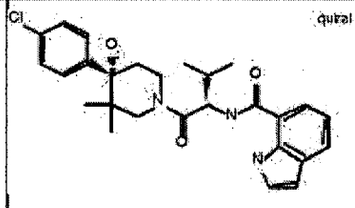
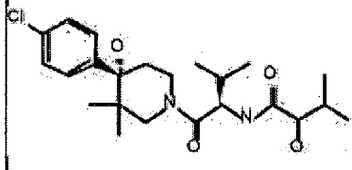
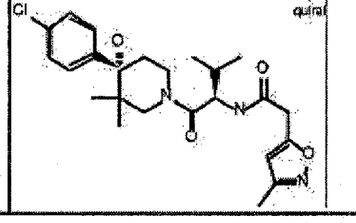
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1151		523.23	
1152		447.49	
1153		471.44	
1154		471.45	
1155		475.43	
1156		489.43	

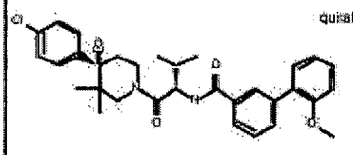
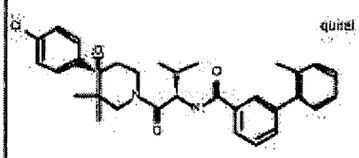
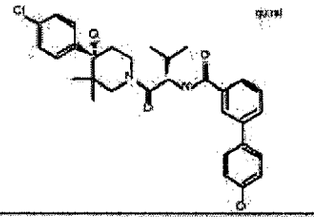
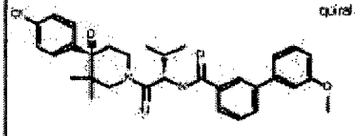
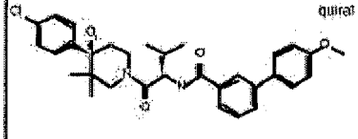
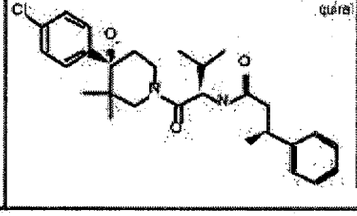
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1157		515.46	
1158		475.52	
1159		547.34	
1160		482.45	
1161		473.46	
1162		499.47	

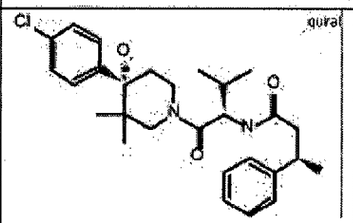
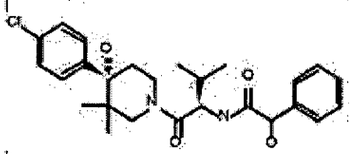
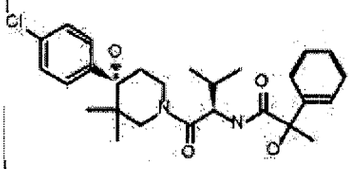
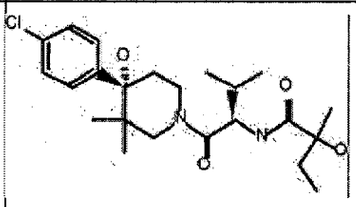
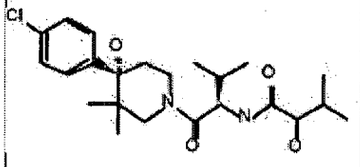
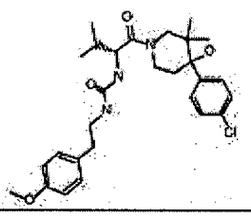
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación.
1163		556.25	
1164		460.47	
1165		485.47	
1166		477.43	
1167		489.40	
1168		483.40	

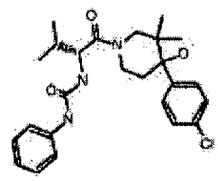
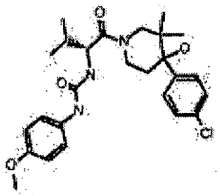
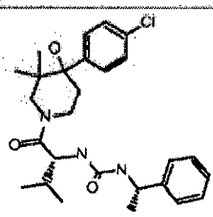
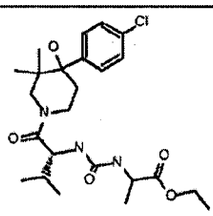
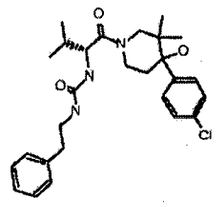
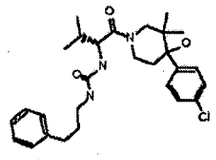
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1169		501.38	
1170		533.34	
1171		544.32	
1172		520.34	
1173		468.39	
1174		473.40	

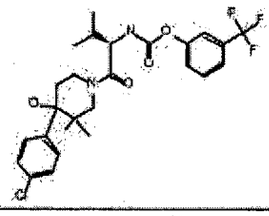
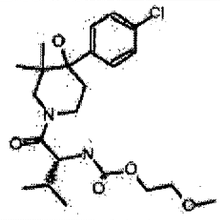
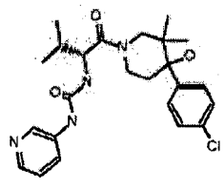
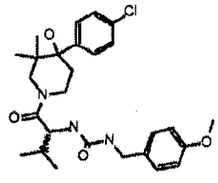
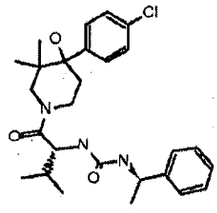
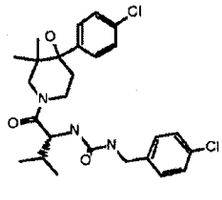
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1175		493.31	
1176		477.36	
1177		458.43	
1178		526.36	
1179		489.36	
1180		425.47	

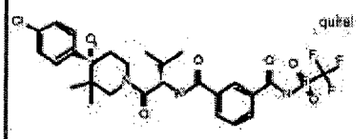
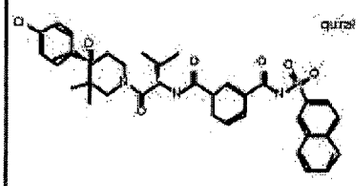
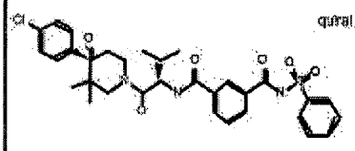
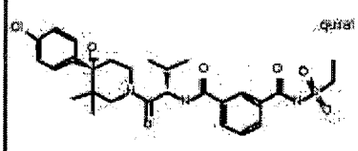
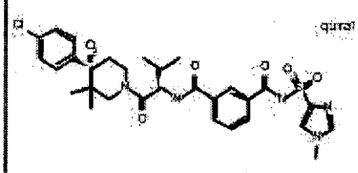
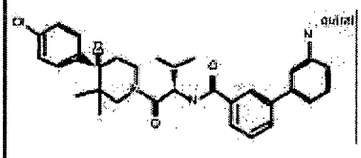
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1181		487.41	
1182		439.48	
1183		541.25	
1184		482.38	
1185		439.48	
1186		462.41	

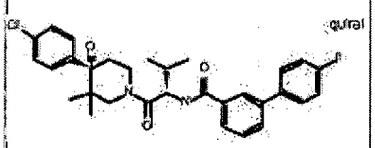
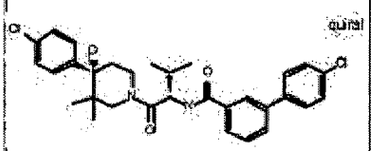
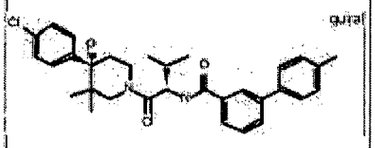
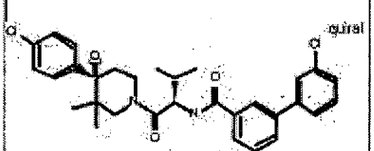
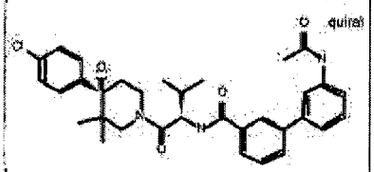
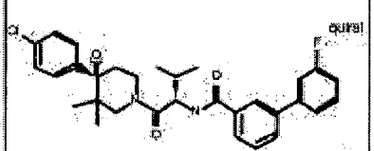
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o. $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1187		549.30	
1188		533.33	
1189		535.30	
1190		549.29	
1191		549.29	
1192		485.41	

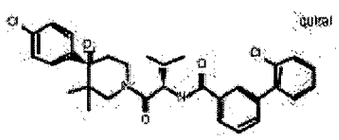
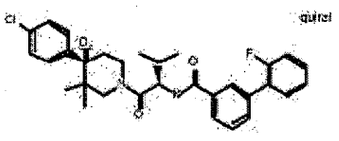
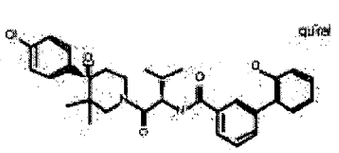
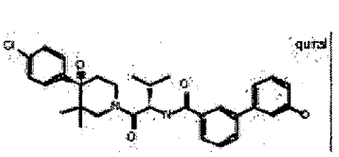
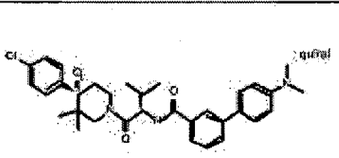
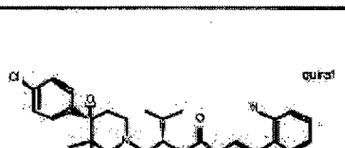
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1193		485.42	
1194		473.41	
1195		*487.43*	
1196		439.48	
1197		439.48	
1198		516.34	

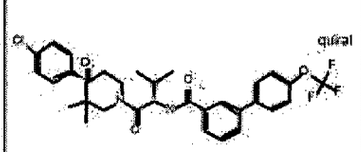
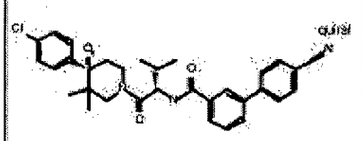
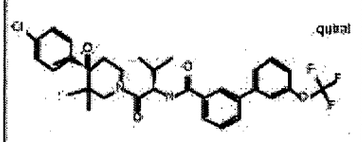
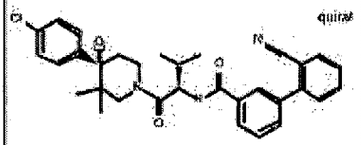
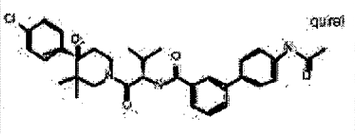
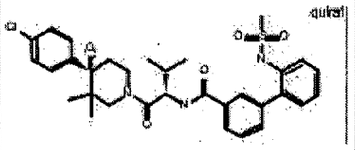
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1199		458.41	
1200		488.37	
1201		486.38	
1202		482.39	
1203		486.39	
1204		500.39	

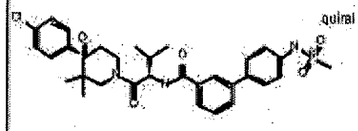
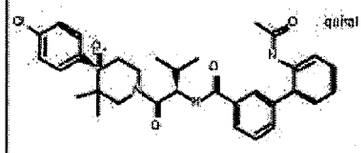
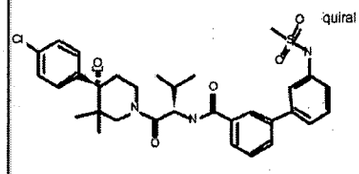
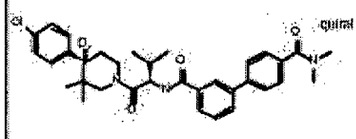
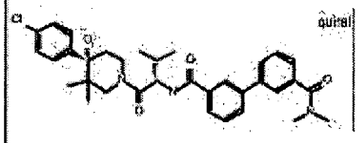
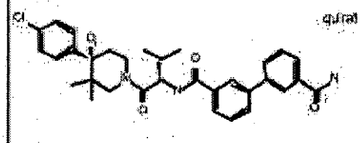
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1205		527.27	
1206		441.45	
1207		459.44	
1208		502.36	
1209		486.40	
1210		506.30	

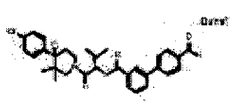
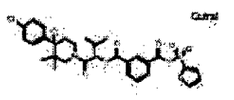
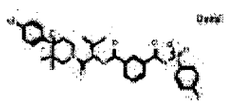
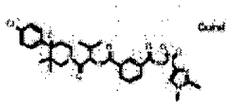
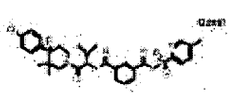
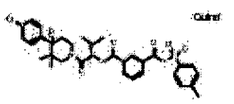
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1211		626.37	
1212		578.34	
1213		630.33	
1214		618.29	
1215		676.35	
1216		534.46	

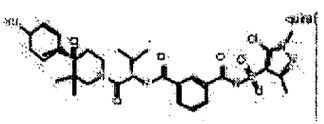
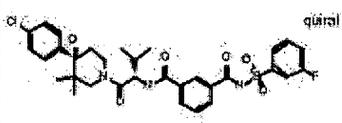
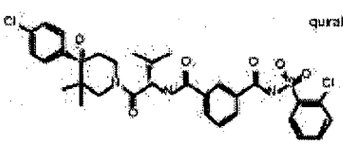
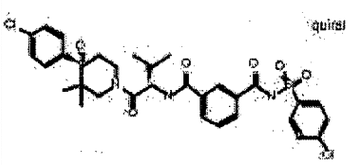
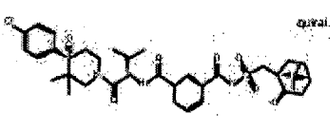
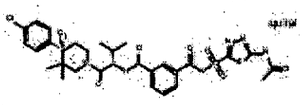
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1217		537.47	
1218		553.44	
1219		533.52	
1220		553.43	
1221		576.48	
1222		537.46	

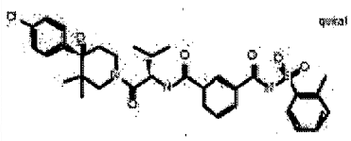
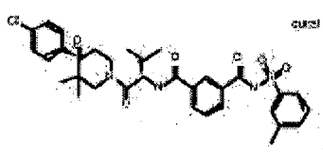
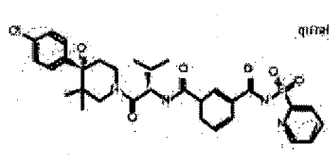
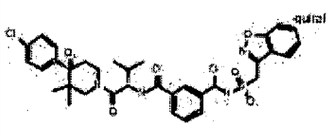
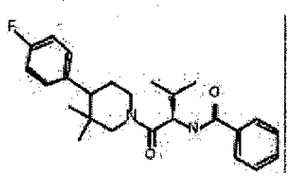
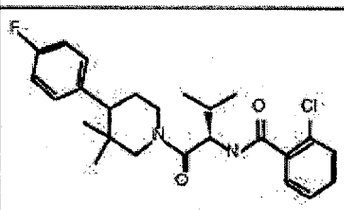
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1223		553.43	
1224		537.47	
1225		535.47	
1226		535.47	
1227		562.49	
1228		534.47	

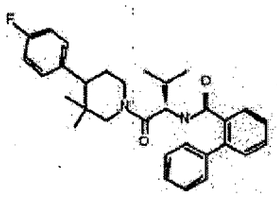
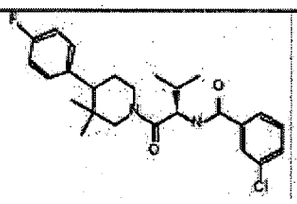
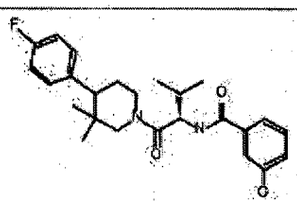
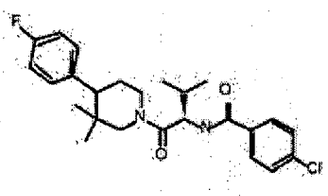
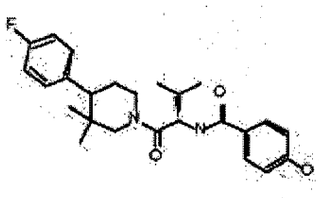
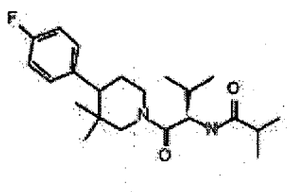
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1229		603.43	
1230		544.45	
1231		603.41	
1232		544.47	
1233		576.45	
1234		612.41	

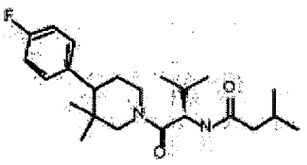
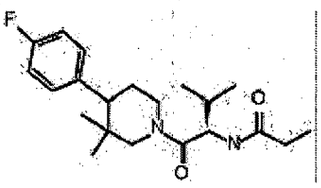
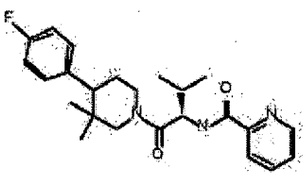
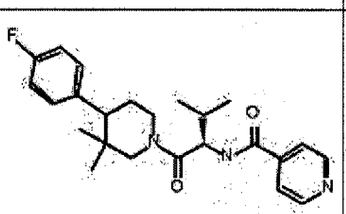
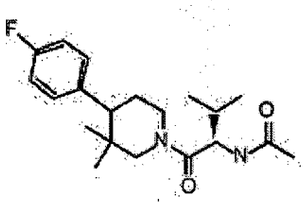
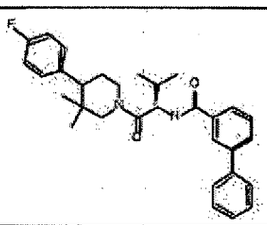
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1235		612.41	
1236		576.47	
1237		612.42	
1238		590.47	
1239		590.46	
1240		562.43	

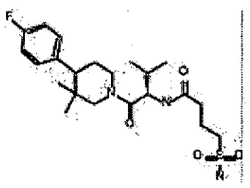
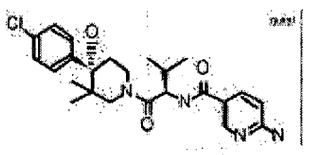
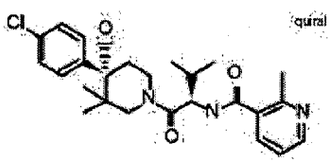
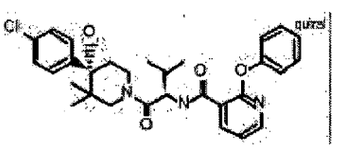
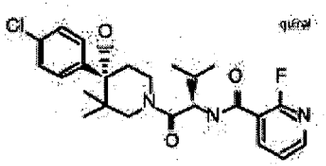
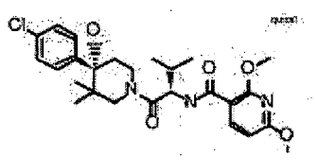
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1241		562.44	
1242		632.37	
1243		644.39	
1244		644.43	
1245		641.42	
1246		640.41	

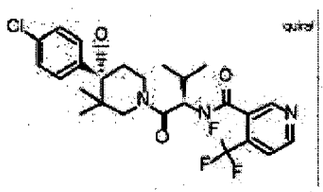
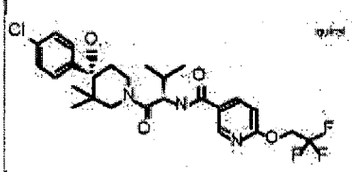
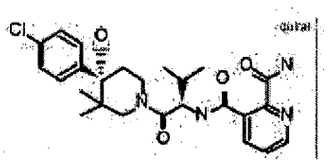
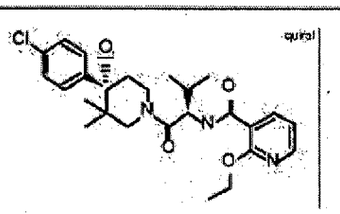
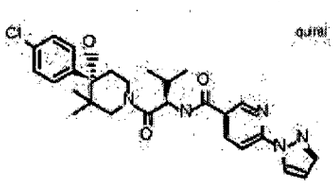
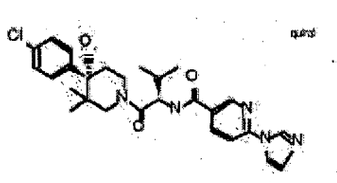
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1247		678.38	
1248		644.38	
1249		660.36	
1250		660.45	
1251		700.46	
1252		691.37	

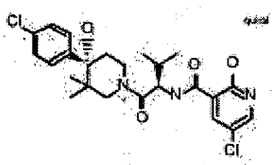
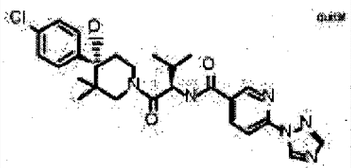
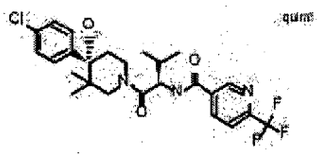
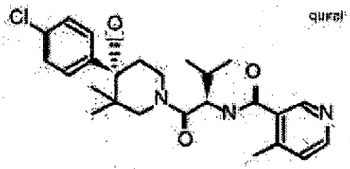
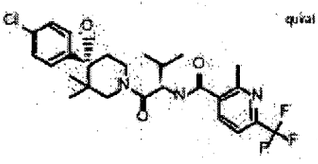
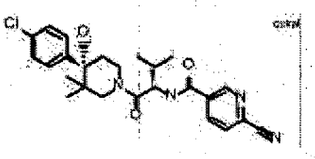
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1253		640.43	
1254		640.44	
1255		627.41	
1256		681.44	
1257		411.38	
1258		445.43	

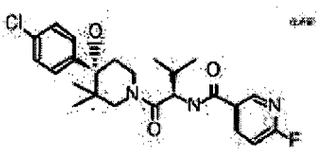
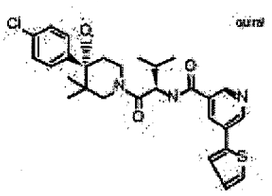
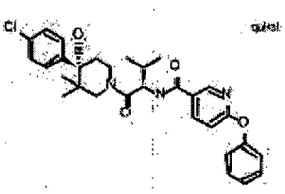
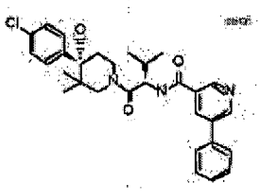
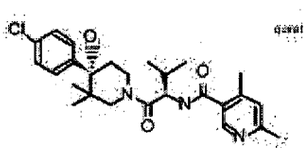
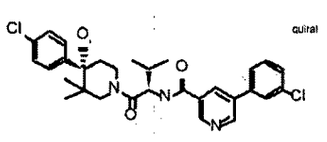
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1259		487.36	
1260		445.47	
1261		427.31	
1262		445.47	
1263		427.37	
1264		377.42	

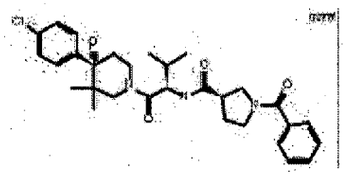
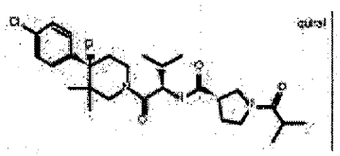
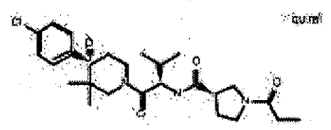
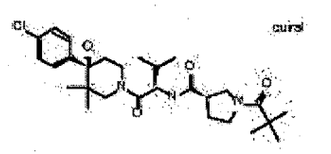
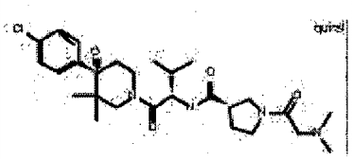
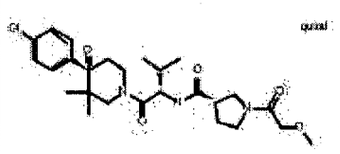
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1265		391.43	
1266		363.43	
1267		412.43	
1268		412.39	
1269		349.39	
1270		487.37	

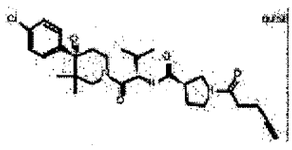
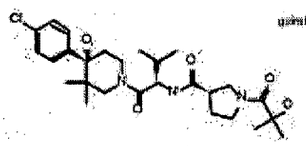
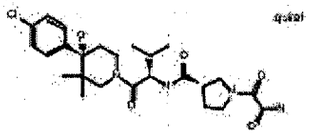
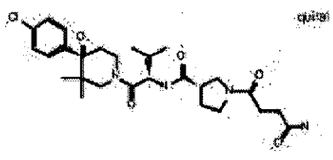
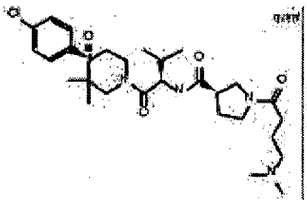
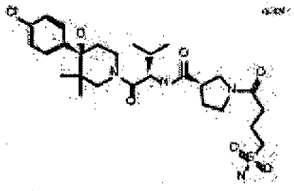
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1271		456.34	
1272		459.47	
1273		458.33	
1274		536.47	
1275		462.29	
1276		504.44	

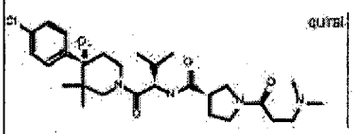
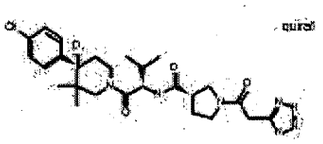
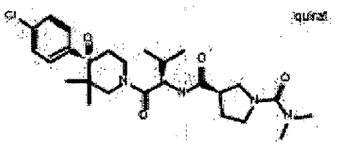
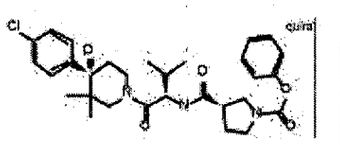
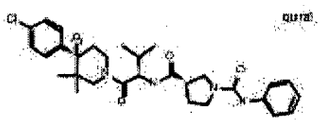
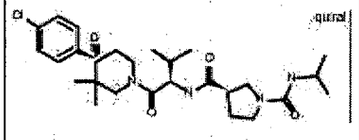
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1277		512.46	
1278		542.42	
1279		487.27	
1280		488.48	
1281		510.46	
1282		510.31	

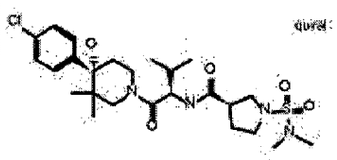
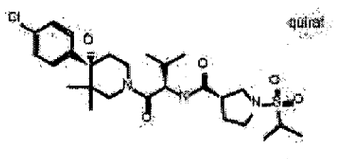
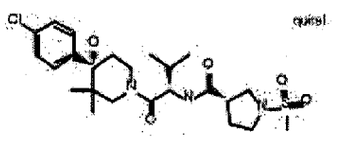
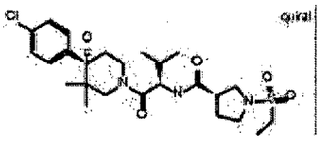
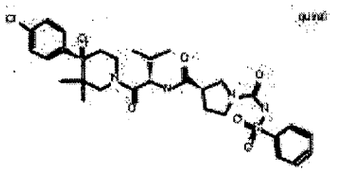
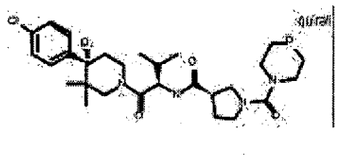
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1283		494.39	
1284		511.45	
1285		512.40	
1286		458.46	
1287		526.43	
1288		469.42	

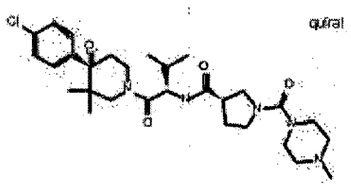
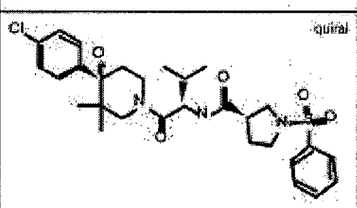
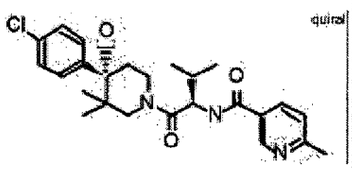
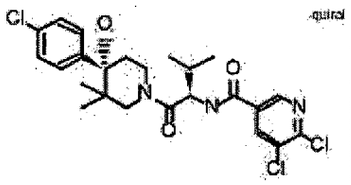
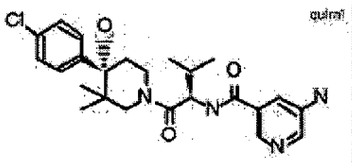
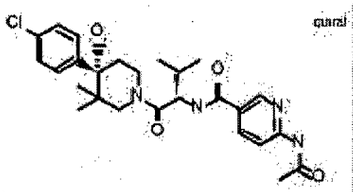
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1289		462.43	
1290		526.44	
1291		536.44	
1292		520.49	
1293		472.48	
1294		554.43	

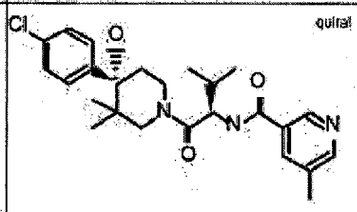
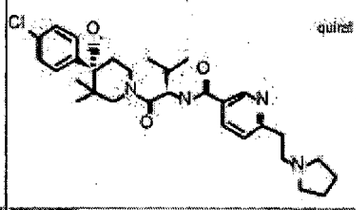
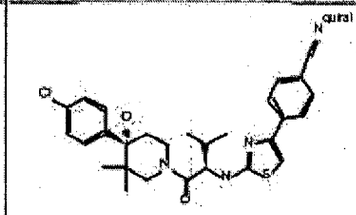
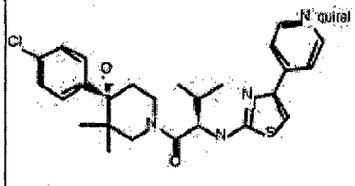
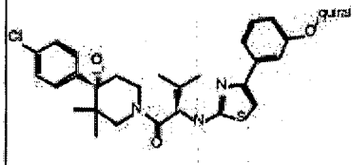
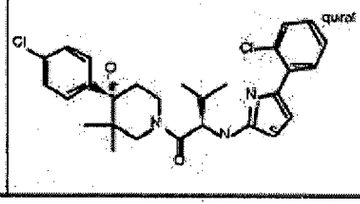
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1295		540.36	
1296		506.42	
1297		492.41	
1298		520.41	
1299		521.41	
1300		508.37	

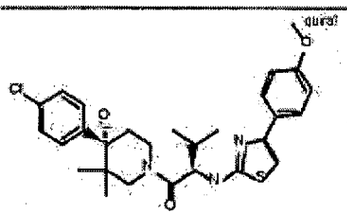
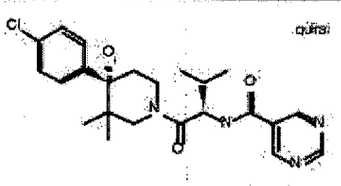
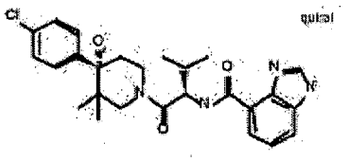
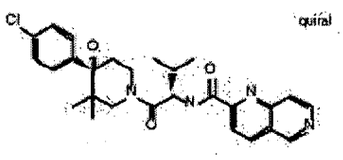
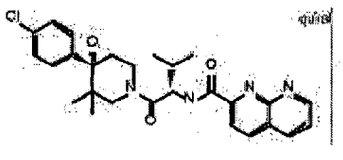
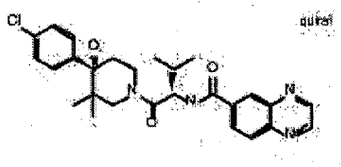
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1301		516.38	
1302		522.40	
1303		507.34	
1304		535.38	
1305		549.43	
1306		585.36	

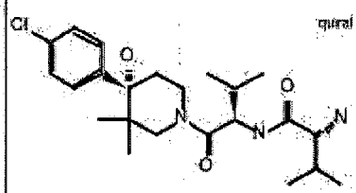
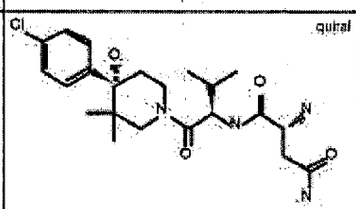
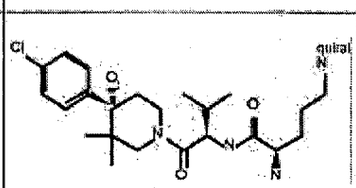
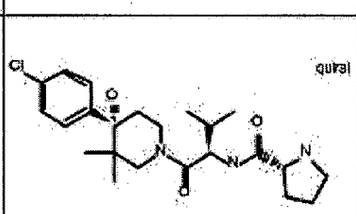
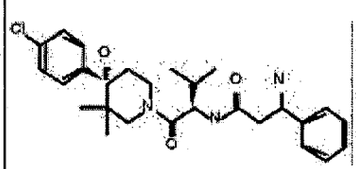
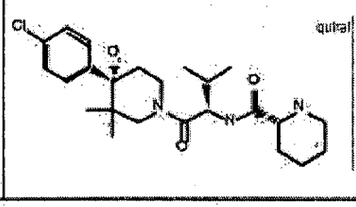
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^-) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1307		535.42	
1308		546.36	
1309		507.45	
1310		556.42	
1311		555.39	
1312		521.42	

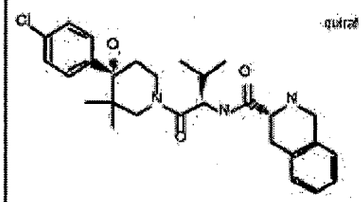
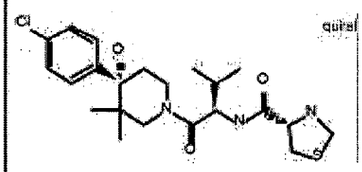
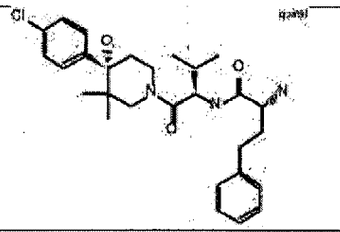
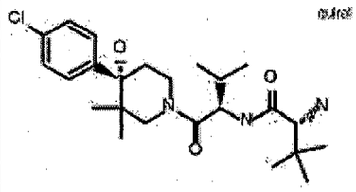
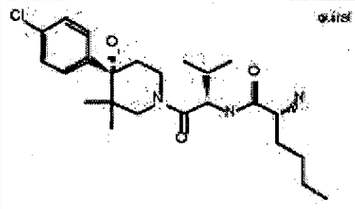
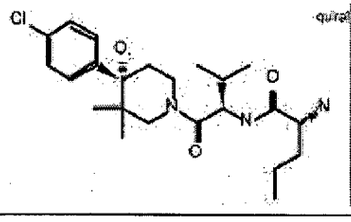
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1313		543.37	
1314		542.35	
1315		514.34	
1316		528.37	
1317		619.35	
1318		549.41	

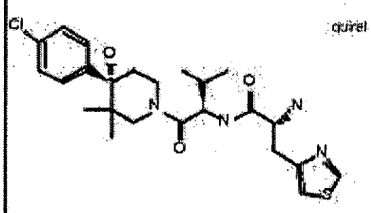
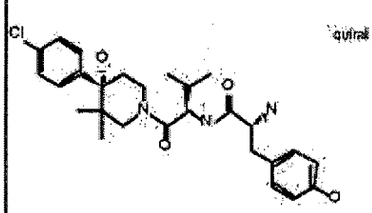
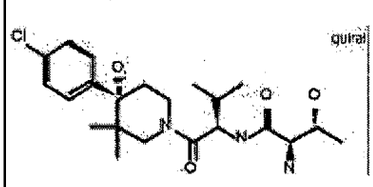
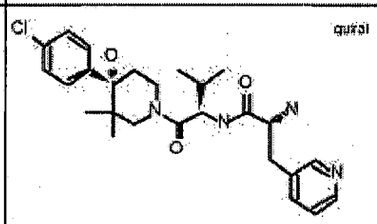
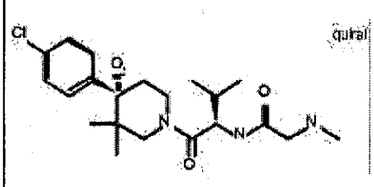
Ejemplo	Estructura	CLEM (M$^-$) o (M+H)$^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1319		562.42	
1320		576.34	
1321		458.44	
1322		512.30	
1323		459.42	
1324		501.38	

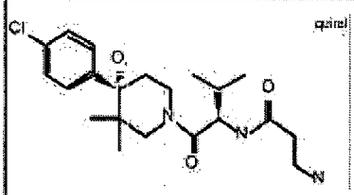
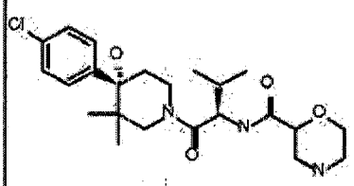
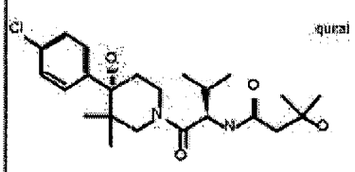
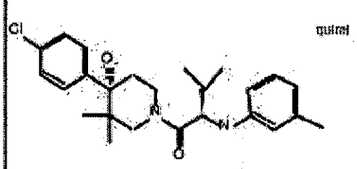
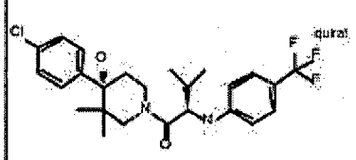
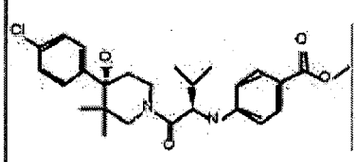
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1325		458.41	
1326		541.44	
1327		523.11	
1328		499.11	
1329		528.12	
1330		532.04	

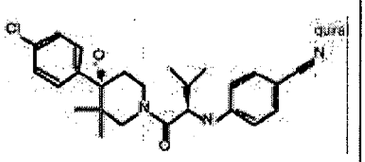
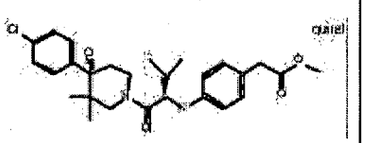
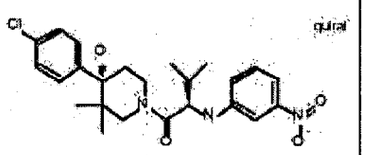
Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1331		528.11	
1332		445.30	
1333		483.30	
1334		495.28	
1335		495.28	
1336		495.27	

Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o. $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1337		438.44	
1338		453.40	
1339		453.44	
1340		436.40	
1341		486.41	
1342		450.42	

Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1343		498.41	
1344		454.34	
1345		500.42	
1346		452.42	
1347		452.43	
1348		438.42	

Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1349		493.35	
1350		502.40	
1351		440.38	
1352		487.39	
1353		410.36	

Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1354		410.37	
1355		452.37	
1356		439.2	
1357		429.3	
1358		488.3	
1359		473.2	

Ejemplo	Estructura	CLEM (M^+) o $(M+H)^+$	Ejemplo para el método general de la preparación
1360		440.2	
1361		487.3	
1362		460.2	

Se nota que los ejemplos precedentes, aunque ilustrativos de la presente invención, no están en orden secuencial y algunos números de ejemplos pueden perderse.

UTILIDAD

En general, los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares descritos en los ejemplos precedentes, se muestran que son moduladores de la actividad del receptor de quimiocina a concentraciones equivalentes a o más potencialmente que, 20 μM, preferiblemente 10 μM, más preferiblemente 5 μM. Al exhibir la actividad en estas concentraciones, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades humanas asociadas con las quimiocinas y sus receptores cognados. La potencia puede calcularse y expresarse ya sea como constantes de inhibición (valores Ki) o como valores IC_{50}, y se refiere a actividad medida empleaando los sistemas de ensayo descritos a continuación.

Antagonismo del enlace MCP-1α a las células THP-1 humanas (Yoshimura et al., J. Immunol. 1990, 145, 292)

Los compuestos de la presente invención tienen la actividad en el antagonismo de enlazar el MIP-α a las células

THP-1 humanas descritas en la presente.

Se tratan placas con filtros Millipore (#MABVN1250) con 100 µl de solución amortiguadora de enlace (albúmina de suero de bovino al 0.5%, solución amortiguadora 20 mM HEPES y cloruro de magnesio 5mM en medio RPMI 1640) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Para medir el enlace, 50µl de solución amortiguadora de enlace con o sin un compuesto de concentración conocida se combinan con 50µl de MCP-1 humano etiquetado con ^{125}-I (para dar una concentración final de radioligando 50pM) y 50µl de solución amortiguadora de enlace que contiene $5x10^5$ células. Las células usadas para tales ensayos de enlace pueden incluir la línea celular THP-1, la cual expresa el receptor CCR1 endógeno o las células mononucleares de sangre periférica humana aisladas por centrifugación con gradiente Ficoll-Hypaque, o monocitos humanos (Weiner et al., J. Immunol. Methods. **1980**, 36, 89). La mezcla de compuesto, células y radioligando se incuba a temperatura ambiente por treinta minutos. Se colocan las placas en un múltiple a vacío, se aplica vacío, y las placas se lavan tres veces con solución amortiguadora de enlace que contiene 0.5M NaCl. La cubierta plástica se retira de la placa, se deja secar la placa al aire, se perforan los pozos y se cuentan. El porcentaje de inhibición de enlace se calcula usando las cuentas totales obtenidas en ausencia de

cualquier compuesto en competencia y el enlace de respaldo determinado por la adición de 100 nM MCP-1α en lugar del compuesto de prueba.

Antagonismo del MCP-1α inducido por el influjo de calcio (Sullivan et al. Methods Mol. Biol., 114, 125-133 (1999)

Los compuestos de la presente invención tienen la actividad en el antagonismo del MIP-1α inducido por el ensayo de influjo de calcio como se describe en la presente.

Se mide la movilización de calcio usando un colorante indicador de Ca^{2+} fluorescente, Fluo-3. Las células usadas pueden incluir líneas celulares que expresan el receptor CCRI1 endógeno tal como las células MonoMac-6 y THP-1, o monolitos humanos recientemente obtenidos aislados como se describe por Weiner et al., J. Immunol. Methods, 36, 89-97 (1980). Las células se incubaron a 8 x 10^5 células/ml en solución salina amortiguadora de fosfato que contiene 0.1% de albúmina de suero de bovino, 20mM de solución amortiguadora HEPES, glucosa 5 mM, 1% de suero de bovino fetal, 4 μM de fluo-3 AM y 2.5 mM probenecida durante 60 minutos a 37°C. Después de lavado res veces en solución amortiguadora salina de fosfato que contiene 0.1% de albúmina de suero de bovino, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM y prebenecida 2.5 mM, las células se vuelven a suspender en solución salina amortiguadora de

fosfato que contiene albúmina de suero de bovino 0.5%, HEPES 20 mM y probenecida 2.5 mM a una concentración final de 2-4 X 10^6 células/ml. Las células se colocan en placas en microplacas de pared negra de 96 pozos (100µl/pozos) y se centrifugan las placas a 200 x g por 5 minutos. Se agregan concentraciones diversas de compuesto a los pozos (50 µl/pozos) y después de 5 minutos se agregan 50µl/pozo de MIP-1α para dar una concentración final de 10nM. Se presenta una movilización de calcio inmediatamente después de la adición del ligando y se detecta usando un lector de placa formadora de imágenes fluorescentes, utilizando un láser de argón (488 nM). La fluorescencia asociada con la célula se mide durante 3 minutos, (cada segundo durante los primeros 90 segundos y cada 10 segundos durante los siguientes 90 segundos). Se generan los datos como unidades de fluorescencia arbitraria y el cambio en la fluorescencia para cada pozo se determina como un diferencial máximo-mínimo. La inhibición dependiente del compuesto se calcula con relación a la respuesta de MIP-1α solamente.

Antagonismo de MCP-1α inducido por la quimotaxis de las células THP-1

Los compuestos de la presente invención tienen la actividad en el antagonismo del MIP-α inducido por el ensayo

de quimiotaxis de las células THP-1 descritas en la presente.

Las placas del sistema insertado de 96 multipozos BD Falcon HTX Fluoroblok (8 micron, catálogo #351164) se calientan en un incubador a 37°C. Después de la centrifugación, las células THP-1 (1.5 x 10^7 células por placa) se resuspendieron en 1 mL del medio RPMI 1640 (sin rojo fenol). 5 µl de 1 mg/ml de calceina-AM (Catálogo de sonda moleculares #C-3100) se agregan a la suspensión celular. Después mezclarse suavemente, las células se incubaron a 37°C durante 30 minutos. 14 mL de RPMI 1640 (con 0.1% de BSA) se agregaron y las células se centrifugaron a 1300 rpm durante 5 minutos. El peletizado se resuspendió en 7.5 ml de RPMI pre-calentado (con 0.1% BSA). Una solución 20 nM de MIP-1α humano también se calienta a 37°C. Los compuestos se diluyeron en RPMI 1640 para dar las concentraciones dos veces a los valores finales. La suspensión de la células THP-1 y la solución 20 nM MIP-1α se mezclaron 1:1 en tubos de polipropileno con RPMI pre-calentado con o sin una dilución de los compuestos de prueba. Estas mezclas se calentaron en un tubo más caliente a 37°C. 50 µl de la suspensión celular + compuesto se agregaron de los pozos insertados. 225 µl de MIP-1α + compuesto se agregaron a los reservorios inferiores del Fluoroblok BD-Falcon. La placa Fluoroblok se coloca en una incubadora a

37°C, se incuba durante 60 minutos y se lee en un lector de placas multi-pozo de fluorescencia Cytofluor II (PerSeptive Biosystems, Inc.) bajo la configuración instrumental de la longitud de onda de excitación a 485 nm y detección de longitud de onda a 530 nm. Los datos se generaron como unidades de fluorescencia arbitrarias y el cambio en la fluorescencia para cada pozo se determina como la diferencia de reagrupamiento máximo. La inhibición dependiente del compuesto se calcula relativamente a las respuestas del MIP-1α solo.

Los receptores de quimiocina de mamífero proporcionan un objetivo para interferir con o promover la función de células inmunes en un mamífero, tal como un humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función del receptor de quimiocina son particularmente útiles para la modulación de la función de células inmunes para propósitos terapéuticos.

De esta manera, la presente invención se dirige a compuestos que son útiles en la prevención y/o tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoreguladoras, incluyendo enfermedades alérgicas y asma, infección por microbios patogénicos (los cuales, por definición, incluyen virus) así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la ateroesclerosis.

Por ejemplo, un compuesto actual que inhibe una o más

funciones de un receptor de quimiocina mamífero (por ejemplo, un receptor humano de quimiocina) se puede administrar para inhibir (esto es, reducir o evitar) la inflamación o enfermedad infecciosa. Como resultado, uno o más procesos inflamatorios, tales como la migración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis, (por ejemplo, de enzimas, histaminas) o liberación del mediador inflamatorio, se inhibe.

Similarmente, un compuesto actual que promueve una o más funciones del receptor mamífero de quimiocinas (por ejemplo, una quimiocina humana) cuando se administra para estimular (inducir o mejorar) una respuesta inmune o inflamatoria, tal como la migración de leucocitos, adhesión, quimiotaxis, exocitosis, (por ejemplo, de enzimas, histaminas) o liberación del mediador inflamatorio, resultan en la estimulación benéfica de los procesos inflamatorios. Por ejemplo, los eosinófilos se pueden reclutar para combatir infecciones de parásitos. Además, el tratamiento de las enfermedades alérgicas y autoinmunes inflamatorias antes mencionadas, puede también contemplarse por un compuesto actual que promueve una o más funciones del receptor mamífero de quimiocinas si se contempla a la administración de compuesto suficiente para provocar la pérdida de la expresión del receptor en células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocinas, o el suministro

de un compuesto en una forma que resulte en la dirección equivocada de la migración de células.

Además de los primates, tales como los humanos, se puede tratar una diversidad de otros mamíferos de conformidad con el método de la presente invención. Por ejemplo, mamíferos que incluyen pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejillos de indias, ratas u otros bovinos, especies ovinas, equinas, caninas, felinas, roedores o murinos, se pueden tratar. Sin embargo, el método también se puede practicar en otras especies tales como especies de aves. El sujeto tratado en los métodos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en quien la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas se desea. La "modulación" como se usa en la presente, pretende antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o condiciones del humano u otra especie que se pueden tratar con los inhibidores de la función del receptor de quimiocinas, incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y condiciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad de pulmón, neumonitis de hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Well), neumonía eosinofílica (por ejemplo, síndrome Loeffler, neumonía

eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retrasado, enfermedades del pulmón intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociado con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de mialgia-eosinofilia debido a la ingestión de triptofano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes de comienzo juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, rechazo de injerto (por ejemplo, en transplantes), incluyen rechazo de aloinjertos o enfermedad de injerto contra hospedero; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, espondiloantropatías; escleroderma; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatoria tal como en dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea, e hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fasciitis eosinofílica, cánceres con infiltración de

leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o condiciones en las cuales las respuestas inflamatorias indeseables se van a inhibir y pueden tratarse, incluyen, pero no se limitan a, lesión por reperfusión, ateroesclerosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis. Las enfermedades o condiciones infecciosas del humano o de otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de quimiocina, incluyen, pero no se limitan a, VIH.

Las enfermedades o condiciones de humanos u otras especies que se pueden tratar con promotores de la función del receptor de quimiocinas incluyen, pero no se limitan a, inmunodepresión, tal como aquella en individuos con síndrome de inmunodeficiencia tal como el SIDA u otras infecciones virales, individuos que se someten a terapia de radiación, quimioterapia, terapia para enfermedad autoinmune o terapia de fármacos (por ejemplo, terapia de corticosteroides), que provoca la inmunosupresión, inmunosupresión debido a la deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas tales como enfermedades de parásitos que incluyen, pero no se limitan a infecciones por helmintos, tal como nemátodos (gusanos redondos) (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Gusano de gancho,

Strongiloidiasis, Triquinosis, filariasis); trematódos, (gusanos planos), (Schistosomiasis, Clonorchiasis), céstodos (gusanos truncos), (Echinococcosis, Taeniasis sagiata, Cysticercosis); gusanos viscerales, migrañas por larvas viscerales (por ejemplo, Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, especies Anisaki, Phocanema), migrañas de larva cutánea (Anilostona braziliense, Ancilostoma caninum). Los compuestos de la presente invención son, de esta manera, útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias infecciosas e inumunoreguladoras.

Además, el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes antes mencionadas, también se puede contemplar para los promotores de la función del receptor de quimiocinas, si se contempla la administración de un compuesto suficiente para provocar la pérdida de la expresión del receptor en las células a través de la inducción de la internalización del receptor de quimiocina o la administración de un compuesto en una forma que resulte en una mala dirección de la migración de células.

En otro aspecto, la invención actual se puede usar para evaluar los agonistas o antagonistas específicos supuestos de un receptor acoplado a la proteína G. La presente invención se dirige al uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de ensayos de separación por exclusión para

compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimiocinas. Adicionalmente, los compuestos de esta invención son útiles en establecer o determinar el sitio de enlace de otros compuestos a los receptores de quimiocina, por ejemplo, por la inhibición competitiva o como una referencia del ensayo para compartir su actividad conocida a un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de conformidad con la presente invención se pueden usar para probar su efectividad. Específicamente, tales compuestos se pueden suministrar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que involucre las enfermedades antes mencionadas. Los compuestos de la invención actual también son útiles para la evaluación de moduladores específicos supuestos de los receptores de quimiocinas. Además, se pueden utilizar compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G, que no se piensa que sean receptores de quimiocinas, ya sea que sirvan como ejemplos de compuestos que no se enlazan o como variantes estructurales de tales de compuestos activos en estos receptores que puedan ayudar a definir los sitios específicos de interacción.

Los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar o prevenir trastornos seleccionados de artritis reumatoides, osteoartritis, choque séptico, ateroesclerosis,

aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo de injerto, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, daño por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, penfigoide buloso, infecciones de parásitos helmínticos, colitis alérgica, eczema, conjuntivitis, transplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinofílica, neumonías eosinofílicas, fasciitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, eosinofilia inducida por fármacos, fibrosis cística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma colónico, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveitis, Alzheimer glomerulonefritis, y lupus eritematoso sistémico.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados de artritis reumatoide, osteoartirtis, ateroesclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, esclerosis múltiple,

enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel.

En otro aspecto, los compuestos se usan para tratar o prevenir trastornos inflamatorios seleccionados de artritis reumatoide, osteoartritis, ateroesclerosis, enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias del intestino, y esclerosis múltiple.

La terapia combinada para prevenir y tratar trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras que incluyen enfermedades alérgicas y asma, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y ateroesclerosis, y aquellas patologías antes señaladas, se ilustran por la combinación de los compuestos de esta invención y otros compuestos que se conocen para tales utilidades. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de inflamación, los compuestos actuales se pueden usar en conjunto con un agente analgésico o anti-inflamatorio tal como un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa 2, un inhibidor de interlucina, tal como un inhibidor de interleucina 1, un inhibidor del factor de necrosis de tumor, un antagonista NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente inflamatorio no esteroidal, un inhibidor de fosfodiesterasa, o un agente anti-inflamatorio supresor de la citoquina, por ejemplo, con un compuesto tal

como acetominofen, aspirina, codeina, fentainil, ibuprofeno, indometacina, cetorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroidal, sufentanil, sunlindac, interferón alfa y similares. Similarmente, los compuestos actuales se pueden administrar con un aliviador del dolor; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio, un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, seudofedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxi-efedrina, un antitusivo tal como codeina hidrocodona, caramifen, carbetapentano, o dextrametorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante. Similarmente, los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o condiciones para las cuales son útiles el compuesto de la presente invención. Se pueden administrar tales otros fármacos por una ruta y en una cantidad comúnmente usadas por lo tanto, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la presente invención se puede usar. En consecuencia, las composiciones

farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención, administrado separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) antagonistas de integrina tales como aquellos para selectina, ICAMs y VLA-4, (b) esteroides tal como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona, (c) inmunodepresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunodepresores del tipo FK-506: (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroidales tales como agonistas b2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, bitolterol, y pirbuteril), teofilina, cromolina sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlucast, montelucast, pranlucast, iralucast, pobilucast, SKB-102,

203), inhibidores de la biosíntesis leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs) tal como derivados del ácido propiónico, (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozino, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno) derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxipinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetino, idometacina, y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal) oxicamos (isoxicam, piroxicam sudoxicam y tenoxican), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mafebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de cicloxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (I) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas; (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-COA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastataina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes

(cloestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de a-glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2a, interferón 2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivirales tales como efavirenz, nevirapina, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (o) otros compuestos tales como el ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos para el cáncer citotóxico. La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo se puede variar, y dependerá de las dosis efectivas de cada ingrediente.

Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto se combina con un NSAID la relación en peso del compuesto de la presente invención al NSAID estará generalmente en un intervalo desde alrededor de 1000:1 hasta alrededor de 1:1000, o alternativamente desde alrededor de 200:1 hasta alrededor de 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos estarán generalmente dentro del

rango arriba mencionado, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

Se administran los compuestos a un mamífero en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional mamífero, es efectivo para evitar o mejorar la condición de enfermedad tromboembólica o el avance de la enfermedad.

DOSIS Y FORMULACION

Los compuestos de esta descripción se pueden administrar en forma de dosis orales tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación programada o liberación sostenida), píldoras, polvos, gránulos, elixires, pinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas formas de dosis unitarias bien conocidas para aquellos expertos ordinarios en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solas pero generalmente se administrarán con un excipiente farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosis para los compuestos de la presente

invención, variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición medica y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para evitar, contrarrestar, o detener el avance del trastorno.

A manera de guía general, la dosis diaria oral de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, estará en un intervalo de entre alrededor de 0.001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal, o entre alrededor de 0.01 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día, o alternativamente, entre alrededor de 1.0 hasta 20 mg/kg/día. De forma intravenosa, la dosis estará desde alrededor de 1 alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria sencilla, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de los vehículos intranasales adecuados o por medio de vías transdermales

usando parches transdermales para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de administración trasndermal, la administración de dosis, por supuesto, será continua más que intermitente a través del régimen de dosis.

Los compuestos se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o excipientes farmacéuticos adecuados (referidos colectivamente en la presente como excipientes farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma pretendida de administración, esto es, tabletas orales, cápsulas, elíxires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral se pueden combinar con cualquier excipiente inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando sea deseado o necesario, se pueden también incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes de desintegración, y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares

naturales tales como glucosa o beta-lacotosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilen glicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, benonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamerales grandes, y vesículas multilamerales. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como excipientes de fármacos objetivos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, o polietilenoxido-polilisina sustituidos con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la

liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon, caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosis (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener desde alrededor de 1 miligramo a alrededor de 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará ordinariamente presente en una cantidad de alrededor de 0.5-95% de peso con base en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y excipientes pulverizados, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Ambas tabletas y cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para suministrar la liberación continua del medicamento por periodos de horas. Las tabletas comprimidas pueden ser recubiertas con azúcar o recubiertas con película para ocultar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o recubiertas de forma entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosis líquidas para administración oral pueden contener coloración y saborización para incrementar la aceptación del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones relacionadas de azúcar y glicoles tales como propilen glicol o polietilen glicoles, son excipientes adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes de estabilización adecuados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tal como el bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o combinados, son agentes estabilizadores adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro benzalconio, metil o propil paraben, y clorobutanol.

Los excipientes farmacéuticos adecuados se describen en Remington´s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto estándar de referencia en este campo.

Las formas de dosis farmacéutica representativas útiles para la administración de los compuestos de esta invención, se pueden ilustrar como sigue:

Cápsulas

Un gran número de cápsulas unitarias se pueden preparar al llenar cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándar cada una con 100 miligramos de ingrediente activo pulverizado, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina suave

Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soya, aceite de semilla de algodón, o aceite de olivo, e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo dentro de la gelatina para formas cápsulas de gelatina suave que contienen 100 miligramos de ingrediente activo. Las cápsulas se deben lavar y secar.

Comprimidos

Los comprimidos se pueden preparar por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria es de 100 miligramos del ingrediente activo, 0.2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98.8 miligramos de lactosa. Los recubrimientos adecuados se pueden aplicar para incrementar el sabor o retrazar la absorción.

Inyectables

Una composición parenteral adecuada para administración por inyección se puede preparar al agitar 1.5% en peso de ingrediente activo en 10% de volumen de propilen glicol y agua. La solución debe hacerse isotónica con cloruro de sodio y esterilizarse.

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5mL contienen 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetil celulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 mg de solución de sorbitol, U.S.P., y 0.025 mL de vanilina.

En donde se combinan los compuestos de esta invención con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser alrededor de 0.1 hasta 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y alrededor de 1 hasta 7.5 miligramos del segundo anticoagulante por kilogramo del peso corporal del paciente. Para una forma de dosis de tableta, los compuestos de esta invención pueden estar generalmente presentes en una cantidad de alrededor de 5 hasta 10 miligramos por dosis unitaria, y el segundo anticoagulante en una cantidad del alrededor de 1 hasta 5 miligramos por dosis unitaria.

En donde se administran dos o más del segundo agente terapéutico anterior con el compuesto de la presente invención, generalmente la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y forma de dosis típica se puede reducir con relación a la dosis usual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran por combinación. Particularmente cuando se suministra como una dosis unitaria sencilla, existe un potencial para una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una dosis unitaria sencilla, se formulan de manera tal que aunque se combinen los ingredientes activos en una dosis unitaria sencilla, se minimiza el contacto físico entre los ingredientes activos (esto es, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede estar recubierto de forma entérica. Al recubrir de forma entérica uno de los ingredientes activos, es posible no solamente minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera tal que uno de estos componentes no se liberen el estómago, sino más bien se liberen en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que efectúa una liberación sostenida

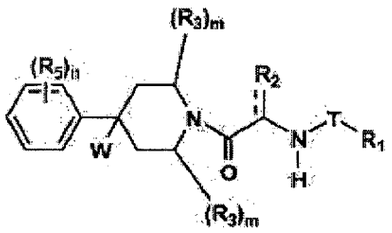
a través del tracto gastrointestinal, y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida se puede adicionalmente recubrir de forma entérica, de manera tal que la liberación de este componente sucede solamente en el intestino. Todavía otro enfoque involucraría la formulación de un producto de combinación en el cual un componente se recubre con un polímero de liberación entérica y/o sostenida, y el otro componente también se recubre con un polímero tal como un grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales adecuados como se conocen en el arte, con objeto de separar además los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea administrado en una forma de dosis sencilla o administrado en forma separada pero al mismo tiempo por la misma manera, serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica una vez equipado con la presente descripción.

Aunque la invención se describe en detalle y con respecto a las modalidades específicas de la misma, esto deberá ser aparente por alguien de experiencia en el arte que diversos cambios y modificaciones pueden hacerse sin estar dentro del espiritu y alcance del mismo.

REIVINDICACIONES

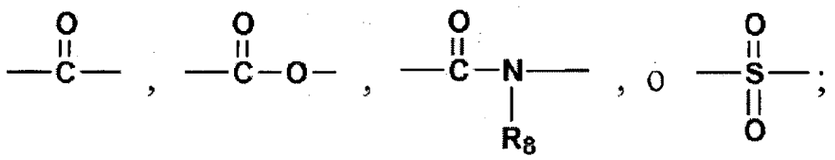
1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

la línea punteada representa un enlace doble opcional

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, -

$C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un

anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, -CN, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo o

W y un R_5 se toman juntos con los átomos de carbono los cuales cada uno se enlazan para formar un oxígeno de 3 hasta 6 miembros que contienen el anillo en donde el anillo puede ser opcionalmente substituido con uno o más R^5;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo,

$-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, -

$NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

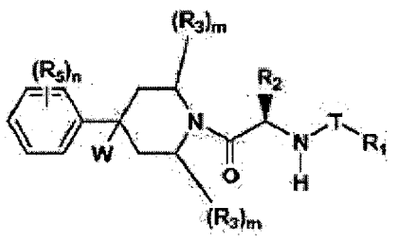
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3; y

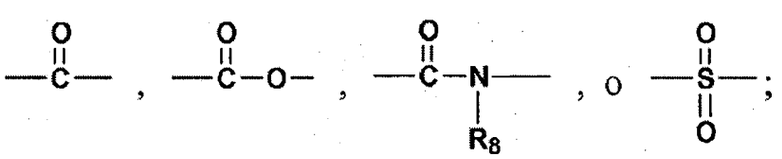
r es 0-5.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia).

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-$

$NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 $R9_a$, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, -

$C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

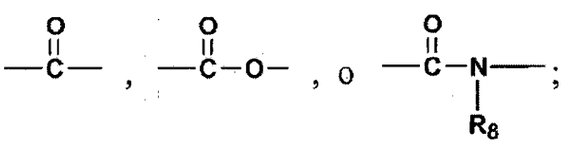
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-4.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, -

$O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, -C(O)OH, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, $-NH_2$;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, -

$C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

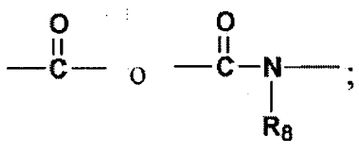
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-3.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-$

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-CC=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9CC=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-NR_9C(=O)H$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos R_3 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros;

W es hidrógeno, F, -OH, $-NH_2$;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

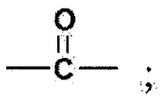
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_3, cada que se presenta, es alquilo

W es hidrógeno, -OH o $-NH_2$;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o

heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

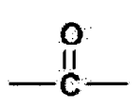
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-$

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_3, cada que se presenta, es alquilo W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9 cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$,

$-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-CC=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

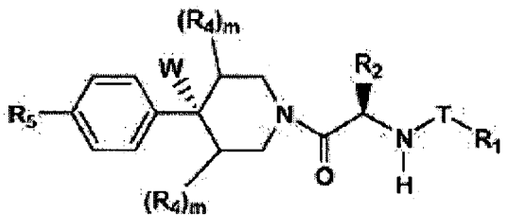
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

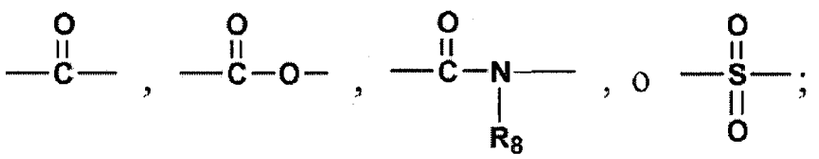
r es 0-2.

8. Un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo,

$-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

arilalquilo, $-CH_2CH_2S(CR_8R_8)_rR_{10}$ o $-CH_2CH_2CN$, en donde el alquilo y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, -OH, -CN, $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona

independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-$

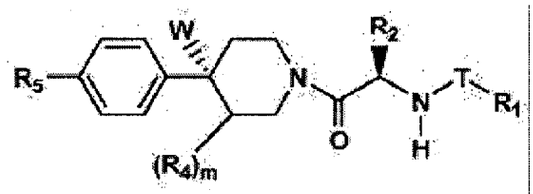
$C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2; y

r es 0-5.

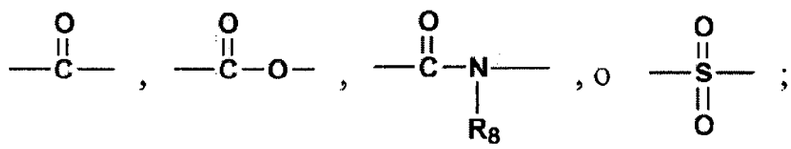
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ib'):



(Ib')

en el cual W es hidrógeno u OH y m es 1 ó 2.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o

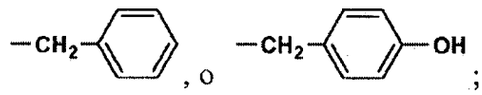
heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-$

$C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$; $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-CH_2CH_2CH_2-NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CN$,



;

en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es -OH o alquilo; o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

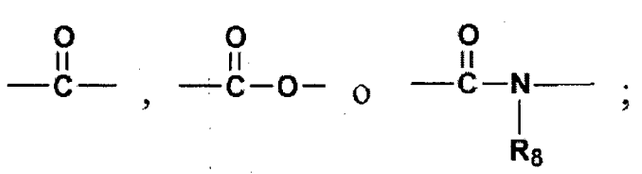
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona

independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-4.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

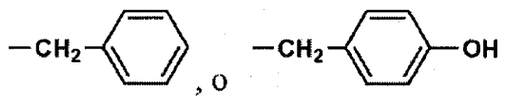
R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-$

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CN$,



en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es -OH o alquilo; o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 $R9_a$, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados

de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

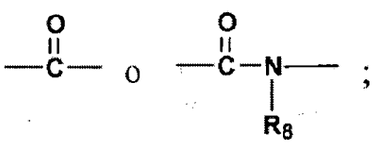
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, -

$O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-3.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

T es  ;

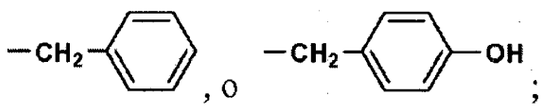
R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, -

$S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,



en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona

independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

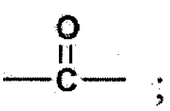
R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-$

$S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-2.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-Q=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$; $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-$

$NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-NR_9C(=O)H$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona

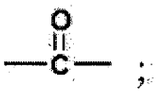
independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

r es 0-2.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque:

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos de los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_4, cada que se presenta, es alquilo.

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o

heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

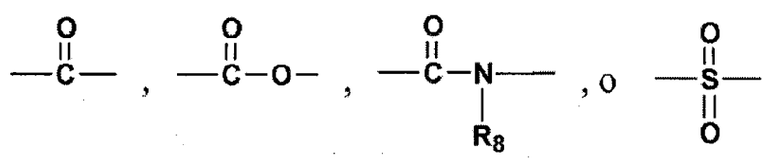
heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo; y

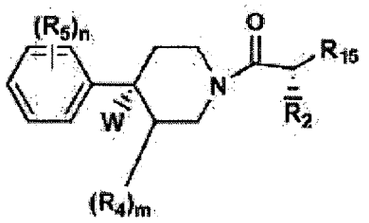
r es 0-2.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R_2 es isopropilo, sec-butilo o ciclopropilo; R_4 es metilo; R_5 es Cl, F o Br; y R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, todos los cuales pueden opcionalmente substituirse con 0-5 R_{1a}.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque:

T es  .

17. Un compuesto de la fórmula (Ic):



(Ic)

o estereoisómeros o profármacos o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a}, con la condición de que cuando R_1 es fenilo, R_{1a} no puede ser orto-metoxi;

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, -

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, ariloxi y arilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)H$, $-NR_9C(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo o cualquiera de dos alquilo R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual opcionalmente puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, -OH o $-NH_2$;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, -

$NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterocicliloalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo y heterocicliloalquilo contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterocicliloalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

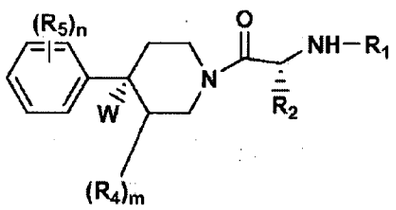
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3; y

r es 0-5.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto es un compuesto de la fórmula (Id):



(Id).

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, ambos de los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-$

$C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es F, -OH o alquilo; o cualquiera de los dos alquilos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono puede formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual

puede opcionalmente contener de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno, F, o -OH;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -

$C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona

independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-4.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b},;

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es OH o alquilo; o cualquiera de los dos alquilos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono puede formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual puede opcionalmente contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo o -CN;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-3.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$, heteroarilo o arilo, en donde el heteroarilo y arilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo,

alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH_2, -CN, -NO_2, -$C(=O)OH$, -$C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$O(CF_2)_rCF_3$, -$O(CR_8R_8)_rR_{10}$, -OH, -SH, -$S(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -$C(=O)NR_9R_9$, -NR_9R_9, -$S(O)_2NR_9R_9$, -$NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -$C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, -$S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, -$S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, -$C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -$C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$NR_9C(=O)H$, -$NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$C(=NR_{14})NR_9R_9$, -$NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, -$S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, -$NR_9C(=O)OR_8$, -$NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo; o cualesquiera de los dos R_4 enlazados al mismo átomo de carbono pueden formar un anillo de 3 hasta 6 miembros, el cual puede opcionalmente contener 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4

heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$ o heteroarilo, en donde el heteroarilo puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente substituido con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-$

$NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH_2, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -C(=O)O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -O$(CF_2)_rCF_3$, -O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, -S$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$S(O)_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$NR_{14}S(O)_2R_6$, -$S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, -$S(O)_2NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14}$, -C(=O)$NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$NR_{14}C(=O)H$, -$NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, -$NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, -$S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$NR_{14}C(=O)OR_8$, -$NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, -NH_2, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -C(=O)O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -O$(CF_2)_rCF_3$, -O$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -OH, -SH, -S$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$S(O)_3H$, -$P(O)_3H_2$, -C(=O)$NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}R_{14}$, -$S(O)_2NR_{14}R_{14}$, -$NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$NR_{14}S(O)_2R_6$, -$S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, -$S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, -C(=O)$NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, -C(=O)$(CR_8R_8)_rR_{14}$, -$NR_{14}C(=O)H$, -

$NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque:

R_{15} es $-NHR_1$;

R_1 es arilo o heteroarilo, el cual pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, -

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(=O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo o cicloalquilo;

R_4, cada que se presenta, es alquilo;

W es hidrógeno o -OH;

R_5 es halo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente

hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo,

heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

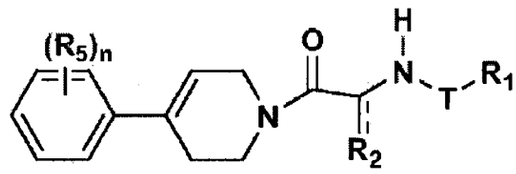
R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-2; y

r es 0-2.

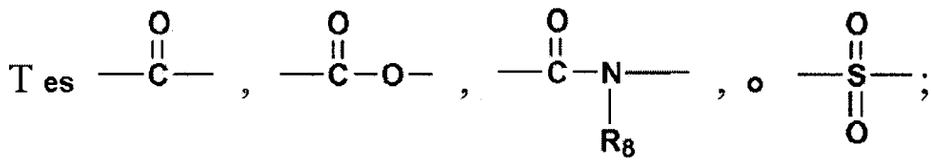
24. Un compuesto de la fórmula (Ie):



(Ie)

o formas estereoisómeras o profármacos o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

la línea punteada representa un enlace doble opcional;

T es  ;

R_1 es alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 0-5 R_{1a};

R_{1a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-$

$NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, $-S(O)_2NR_9C(O)R_6$, ariloxi o arilalquilo, en donde el arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, ariloxi y arilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{1b};

R_{1b}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=NR_{14})NR_9R_9$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_8$, $-NR_9S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquenilo, en donde el alquilo puede ser opcionalmente substituido con -OH;

R_5 es halo, -CN o -Oalquilo;

R_6, cada que se presenta, es independientemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

R_8, cada que se presenta, es independientemente

hidrógeno o alquilo;

R_9, cada que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede ser opcionalmente substituido con 0-5 R_{9a}, y el heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{9a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{10}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde el alquilo,

arilo, arilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo pueden ser opcionalmente substituidos con 0-3 R_{10a}, y el heterociclilo o heterociclilalquilo contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R_{10a}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de alquilo, haloalquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil heterociclilalquilo, halo, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-P(O)_3H_2$, $-C(O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_8$, $-NR_{14}S(O_2)R_8$, ariloxi o arilalquilo;

R_{14}, cada que se presenta, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o fenilo;

m, cada que se presenta, es 0-2;

n es 1-3; y

r es 0-5.

25. Un compuesto, caracterizado porque es seleccionado de los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

26. Una composición farmacéutica, caracterizada porque

comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

27. Un método para tratar un trastorno, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el trastorno es seleccionado de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, Infección de VIH, Demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido químicamente o físicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, carcinoma hepatocelúlar, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer.

28. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 9.

29. Un método para tratar un trastorno, caracterizado

porque comprende administrar a un paciente que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, Infección de VIH, Demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido químicamente o físicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer.

30. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 17.

31. Un método para tratar un trastorno, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 17, en donde el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma,

fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, Infección de VIH, Demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por transplante, trauma cerebral inducido químicamente o físicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer.

32. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 24.

33. Un método para tratar un trastorno, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde el trastorno se selecciona de osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, Infección de VIH, Demencia asociada con VIH, soriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por

transplante, trauma cerebral inducido químicamente o físicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis de suero nefrotóxico, glomerularnefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, artritis reumatoide, restinosis, transplante de órgano, artritis psoriásica, mieloma múltiple, alergias, carcinoma hepatocelular, osteoporosis, fibrosis renal y cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente solicitud describe moduladores de piperidinilo substituidos de MIP-1 o CCR-1 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, se describen métodos para tratar y prevenir trastornos inflamatorios tales como asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide y rechazo al transplante, usando los moduladores.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

764

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s)

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) CARTER, Percy, H.; CAVALLARO, Cullen, L.; DUNCIA, John, V.; GARDNER, Daniel, S.; HYNES, John; LIU, Rui-qin; SANTELLA, Joseph, B. y DODD, Dharmpal, S.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/762,801	**27/01/06**	**US**
	11/625,874	**23/01/07**	**US**

(85) Fecha inicio fase nacional: **27/08/08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **25/01/07**
No. de solicitud **PCT/US2007/061012**

(87) Publicación internacional
Fecha: ***16/08/07***
N° publicación: **WO/2007/092681**

(54) Titulo:

DERIVADOS DE PIPERIDINILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

765

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s)
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es) CARTER, Percy, H.; CAVALLARO, Cullen, L.; DUNCIA, John, V.; GARDNER, Daniel, S.; HYNES, John; LIU, Rui-qin; SANTELLA, Joseph, B. y DODD, Dharmpal, S.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/762,801	**27/01/06**	**US**
	11/625,874	**23/01/07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **27/08/08**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **25/01/07**
No. de solicitud **PCT/US2007/061012**

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***16/08/07***
No. Publicación : **WO/2007/092681**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIPERIDINILO COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA**

(57) Resumen: La presente solicitud describe moduladores de piperidinilo substituidos de MIP-1 o CCR-1 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, se describen métodos para tratar y prevenir trastornos inflamatorios tales como asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes, tales como artritis reumatoide y rechazo al transpiante, usando los moduladores.

762

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-076906- -00000-0000

Fecha: 2008-07-24 16:15:39 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 761

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (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 se presenta la solicitud.	(X)	( )
-Descripción de la invención.	(X)	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	( )
COMPLETA (X) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Edgar Nieves

Fecha: Julio 24, 2008