



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 224**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05712200 .4**

96 Fecha de presentación : **02.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1725235**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

54

Título: **Derivados de piperidina que se pueden utilizar como antagonistas CCR3.**

30

Prioridad: **05.02.2004 US 542013 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2009

73

Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US

72

Inventor/es: **Ting, Pauline C.;**
Cao, Jianhua;
Dong, Youhao;
Gilbert, Eric J.;
Huang, Ying;
Kelly, Joseph M.;
McCombie, Stuart y
Shih, Neng-Yang

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 324 224 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina que se pueden utilizar como antagonistas CCR3.

5 Antecedentes

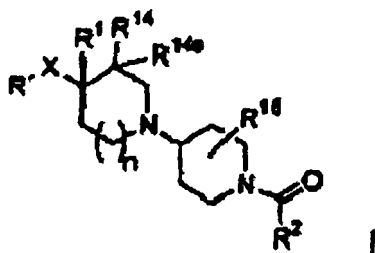
La presente invención se refiere a derivados de piperidina que se pueden utilizar como antagonistas CCR3 selectivos para el tratamiento del asma. La invención también tiene que ver con un género de nuevos compuestos útiles como antagonistas CCR3 selectivos, y con composiciones farmacéuticas comprendiendo los nuevos compuestos.

También se reivindican nuevos compuestos adicionales que tienen actividad antagonista CCR3.

Los derivados de piperidina útiles como antagonistas CCR3 están revelados en WO 01/77101. Los antagonistas muscarínicos derivados de piperidina, útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, están revelados en las Patentes US 5.883.096, 6.037.352, 5.889.006, 5.952.349, y 5.977.138. Los antagonistas CCR5 derivados de piperidina, útiles en el tratamiento del VIH y enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, están revelados en la Patente US 6.387.930, y los derivados de piperidina útiles como antagonistas CCR5 están revelados en WO 00/66558.

20 Sumario de la invención

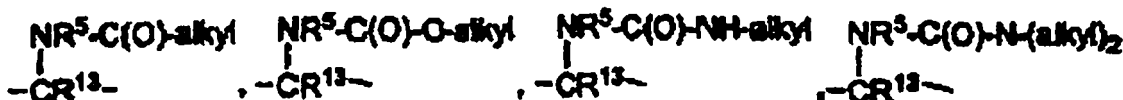
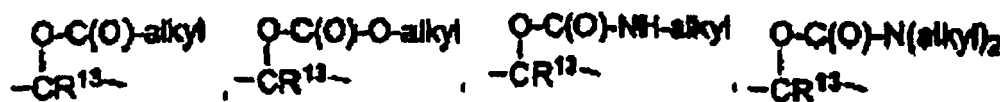
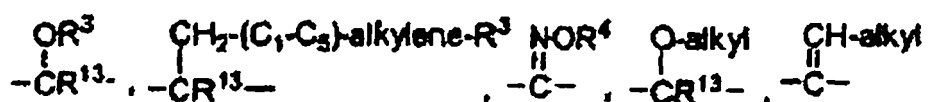
La presente invención tiene que ver con compuestos para su uso en el tratamiento del asma, el tratamiento comprendiendo el administrar, a un mamífero necesitado de tal tratamiento, una cantidad eficaz de un antagonista CCR3 representado por la fórmula estructural I:



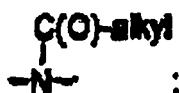
o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde

n es 0 ó 1;

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



o

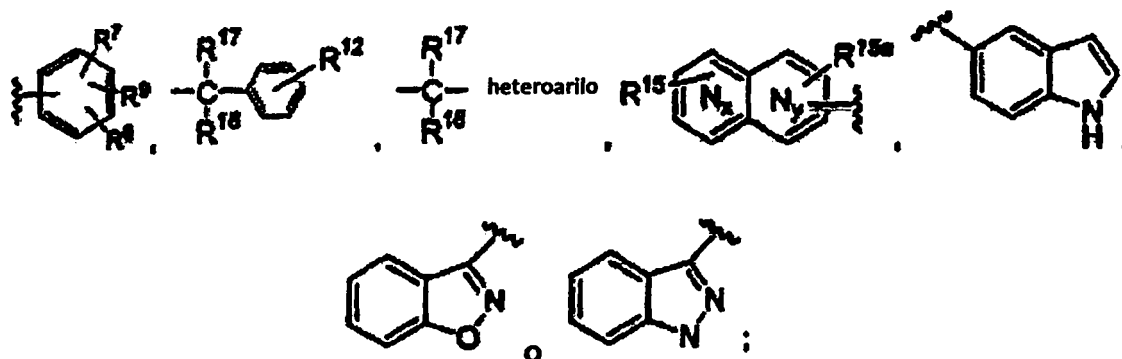


R es R⁶-fenilo, R⁶-piridilo, R⁶-tiofenilo o R⁶-naftilo;

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxialquilo;

R² es heteroarilo de 6 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹; heteroarilo de 5 miembros sustituido con R¹⁰ y R¹¹;

R¹²-naftilo; fluorenilo; difenilmetilo,



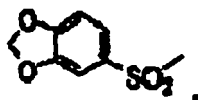
x es 0-2 e y es 0-2, siempre que la suma de x e y sea 1-4;

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

R⁴ es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, ciclopropilmetilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-alquilo, -CH₂C(O)-O-alquilo, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH-alquilo o -CH₂C(O)-N(alquilo)₂;

R⁵ y R¹¹ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

R⁶ es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁶-fenilo, R¹⁶-bencilo, CH₃C(=NOCH₃)-, CH₃C(=NOCH₂CH₃)-,



-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH-alquilo, -NHCO-alquilo, -NHOSO₂-alquilo, heteroarilo de 5 miembros y



en donde Z es -O-, -NH- o -N(CH₃)-;

R⁷ y R⁸ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de alquilo, halógeno, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, y -OCF₃;

R⁹ es R⁷, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(cloroalquilo), -NHCONH-cicloalquilalquilo, -NHCO-alquilo, -NHCOCF₃, -NHOSO₂N(alquilo)₂, -NHOSO₂-alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂-alquilo, cicloalquilo, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH-alquilo, -OSO₂-alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxialquilo, -CONR²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH-alquilo, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹⁰ es alquilo, -NH₂ o R¹²-fenilo;

R¹² es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, alquilo, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, alcoxi y halógeno;

R¹³ y R¹⁶ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

ES 2 324 224 T3

R^{14} es alquilo, alqueno, haloalquilo, hidróxido, hidroxialquilo, $-\text{CN}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{O}-\text{alquilo}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}_3$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})-\text{fenilo}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{COOR}^{20}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{R}^{23}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ o $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo; o

R^{14} y R^{14a} juntos forman $=\text{O}$ o $=\text{NOR}^{20}$; o

R^{14} y R^{14a} , junto con el carbono del anillo al que están unidos, forman un anillo espirociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

q es 0, 1, 2 ó 3;

R^{15} y R^{15a} son cada uno 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{COOR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{CF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, fenilo y heterocicloalquilo; o dos sustituyentes R^{15} o dos R^{15a} en átomos de carbono contiguos del anillo, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros fusionado;

R^{17} y R^{18} son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo, o R^{17} y R^{18} juntos son un grupo alqueno C_2-C_5 y con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

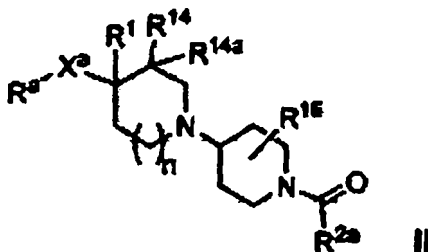
R^{19} es R^6 -fenilo, R^6 -heteroarilo, R^6 -naftilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxilalquilo;

R^{20} , R^{21} y R^{22} son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H y alquilo;

R^{23} es alquilo o fenilo; y

R^{24} es H, alquilo o R^{12} -fenilo.

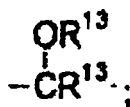
También reivindicados son los nuevos compuestos antagonistas CCR3 representados por la fórmula estructural II



o una sal de los mismos farmacéuticamente admisible, en donde

n es 0 ó 1;

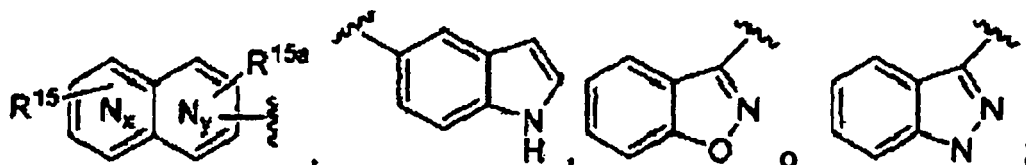
X^a es $-\text{C}(\text{R}^{13})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o



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

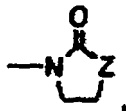
R^1 es hidrógeno, halógeno, $-\text{OH}$, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxilalquilo;

R^{2a} es



X es 0-2 e y es 0-2, siempre que la suma de x e y sea 1-4;

R^{6a} es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, -NHCOCF₃, CH₃SO₂-, heteroarilo de 5 miembros y



en donde Z es -O-, -NH- o -N(CH₃)₂;

R¹³ y R¹⁶ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

R¹⁴ es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CN, -(CR²⁰R²¹)_q-O-alquilo, -(CR²⁰R²¹)_q-NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-N₃, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)-alquilo, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)-fenilo, -(CR²⁰R²¹)_q-COOR²⁰, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-S(O)₀₋₂-R²³, -(CR²⁰R²¹)_q-N(R²⁰)-C(O)NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-N(R²⁰)-C(O)OR²³ o -(CR²⁰R²¹)_q-O-C(O)R²³;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo; o

R¹⁴ y R^{14a} juntos forman =O o =NOR²⁰; o

R¹⁴ y R^{14a}, junto con el carbono del anillo al que están unidos, forman un anillo espirociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

q es 0, 1, 2 ó 3;

R¹⁵ y R^{15a} son cada uno 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -CN, -C(O)R²⁵, -COOR²⁵, -S(O)₀₋₂R²⁵, -S(O)₀₋₂CF₃, -NR²⁰R²⁴, fenilo y heterocicloalquilo; o dos sustituyentes R¹⁵ o dos R^{15a} en átomos de carbono contiguos del anillo, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros fusionado;

R²⁰ y R²¹ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H y alquilo;

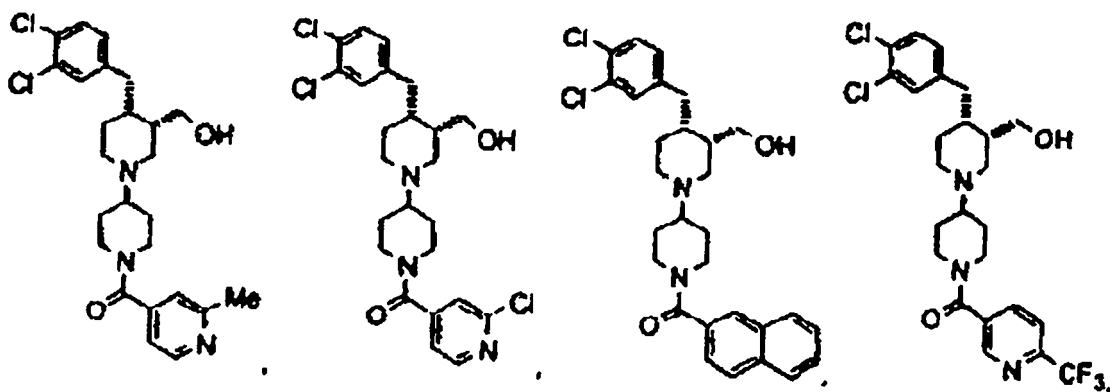
R²³ es alquilo o fenilo; y

R²⁴ es H, alquilo o R¹²-fenilo; siempre que cuando R¹⁴ sea -(CR²⁰R²¹)_q-NR²⁰R²⁴ y R²⁴ sea H, R²⁰ es alquilo.

La mención también proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el asma, comprendiendo el administrar, a un mamífero necesitado de tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica para el tratamiento del asma, comprendiendo una cantidad eficaz de un antagonista CCR3 de fórmula II en combinación con un soporte farmacéuticamente admisible.

También reivindicados son los siguientes nuevos compuestos en el género de fórmula I:





Preferidos son los compuestos de fórmula I en donde n es 1. Preferentemente, R es R⁶-fenilo, especialmente en donde R⁶ sea uno o dos, preferentemente dos, sustituyentes halógeno. Un sustituyente halógeno preferido es el cloro. También preferidos son los compuestos de fórmula I en donde R⁶ sea hidrógeno. También preferidos son los compuestos de fórmula I en donde X sea -C(R¹³)(R¹³)-, especialmente en donde R¹³ sea hidrógeno. Para compuestos de fórmula I, R¹ es preferentemente hidrógeno, R¹⁴ es preferentemente alquilo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxialquilo, y R^{14a} es preferentemente hidrógeno.

60



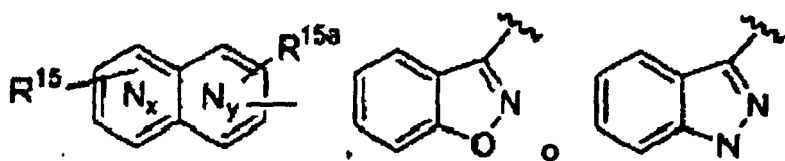
en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{17} y R^{18} son como se definieron antes, y en donde la suma de x e y es 1 ó 2, más preferentemente 1 (esto es, R^2 es quinolilo sustituido opcionalmente). R^{15} y R^{15a} son preferentemente sustituyentes sencillos, ambos cuales sean hidrógeno, o R^{15} y R^{15a} son sustituyentes sencillos seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi y CF_3 .

Preferidos son los compuestos de fórmula II en donde n sea 1. Preferidos son los compuestos de fórmula II en donde R^a es R^{6a} -fenilo, especialmente en donde R^{6a} sea uno o dos, preferentemente dos, sustituyentes halógeno. Un sustituyente halógeno preferido es el cloro.

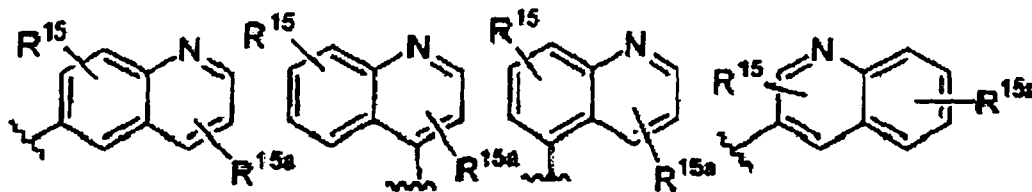
También preferidos son los compuestos de fórmula II en donde R^{16} es hidrógeno. También preferidos son los compuestos de fórmula II en donde X^a es $-C(R^{13})(R^{13})-$, especialmente en donde cada R^{13} sea hidrógeno. Para compuestos de fórmula II, R^1 es preferentemente hidrógeno.

En otra forma de realización de fórmula II, R^{14} es preferentemente alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi o alcóxialquilo, y R^{14a} es hidrógeno.

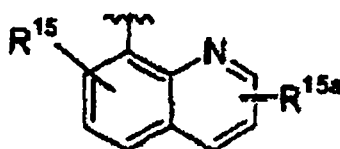
En compuestos de fórmula II, R^{2a} es preferentemente



en donde la suma de x e y es 1 ó 2, más preferentemente 1 (esto es, R^2 es quinolilo sustituido opcionalmente). Más preferido, los sustituyentes R^{2a} son seleccionados del grupo que se compone de

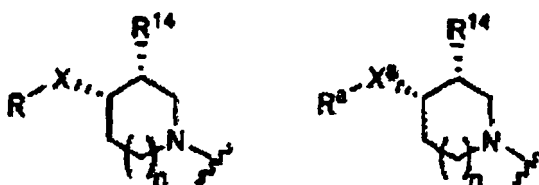


y



R^{15} y R^{15a} son preferentemente sustituyentes sencillos, ambos cuales son hidrógeno, o R^{15} y R^{15a} son sustituyentes sencillos seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi y CF_3 .

Para compuestos de ambas fórmulas I y II, R^{14} está preferentemente en forma *cis* con respecto a $R-X$ o R^a-X^a , esto es, los compuestos de las fórmulas I y II son, preferentemente, como se muestra en las siguientes estructuras parciales



(en donde R^{14} y R^1 están ejemplificados como hidrógeno).

Como se utiliza aquí, los términos siguientes son empleados como se definen abajo, a menos que se indique lo contrario.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprendiendo aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo.

“Alquenilo” significa un grupo hidrocarburo alifático conteniendo al menos un doble enlace carbono-carbono, y que puede ser lineal o ramificado y comprendiendo unos 2 a unos 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen unos 2 a unos 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente unos 2 a unos 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo apropiados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

“Alquilenilo” significa un grupo bifuncional obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se definió antes. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno.

“Cicloalquilo” significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos comprendiendo unos 3 a unos 10 átomos de carbono, preferentemente unos 5 a unos 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen unos 5 a unos 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos apropiados abarcan el ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y otros. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen el 1-decalin, norbornilo, adamantilo y otros.

“Halógeno” o “halo” representa flúor, cloro, bromo y yodo.

“Haloalquilo” significa un alquilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo está reemplazado por un grupo halo definido anteriormente. Cloroalquilo y fluoroalquilo se refieren a grupos alquilo sustituidos con grupos cloro o fluoro, respectivamente, por ejemplo el fluoroalquilo representa una cadena alquilo, lineal o ramificada, sustituida con 1 a 5 átomos de flúor, los cuales pueden estar unidos a los mismos o diferentes átomos de carbono, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

“Hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquil- en el que alquilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo apropiados incluyen el hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 1-hidroxietilo.

“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi apropiados incluyen el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace con la porción matriz es mediante el oxígeno del éter.

“Acilo” significa un radical de un ácido carboxílico teniendo la fórmula alquil-C(O)-, aril-C(O)-, aralquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquilalquil-C(O)-, y heteroaril-C(O)-, en donde alquilo y heteroarilo con como se definió aquí; arilo es R^{12} -fenilo o R^{12} -naftilo; y aralquilo es arilalquilo, en donde arilo es como se definió antes.

“Heterocicloalquilo” significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos, saturados no aromáticos, constando de unos 3 a unos 10 átomos en el anillo, preferentemente unos 5 a unos 10 átomos en el anillo, en los que uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento que no sea carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclos preferidos contienen unos 5 a unos 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo en el anillo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclo puede estar opcionalmente oxidado en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos monocíclicos apropiados incluyen el piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, y otros.

“Heteroarilo” representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos teniendo 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S o N, dicho heteroátomo(s) interrumpiendo una estructura de anillos carbocíclicos y teniendo un número suficiente de electrones pi deslocalizados para suministrar carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes. Para anillos heteroarilo de 6 miembros, los átomos de carbono pueden estar sustituidos con grupos R^7 , R^8 o R^9 . Los átomos de nitrógeno pueden formar un N-óxido. Están contemplados todos los regioisómeros, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo. Grupos heteroarilo típicos de 6 miembros son el piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y los N-óxidos de los mismos. Para anillos heteroarilo de 5 miembros, los átomos de carbono pueden estar sustituidos con grupos R^{10} o R^{11} . Anillos heteroarilo típicos de 5 miembros son el furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo. Los anillos de 5 miembros que tengan un heteroátomo pueden estar unidos a través de las posición 2 ó 3; los anillos de 5 miembros que tengan dos heteroátomos están unidos preferentemente a través de la posición 4. Grupos bicíclicos típicos son los sistemas de anillos benzocondensados derivados de los grupos heteroarilo nombrados anteriormente, por ejemplo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotienilo e indolilo.

Como se utiliza aquí, el término “composición” pretende abarcar un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 5 La línea ondulada ~~~~~ como enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los posibles isómeros, por ejemplo, conteniendo estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,

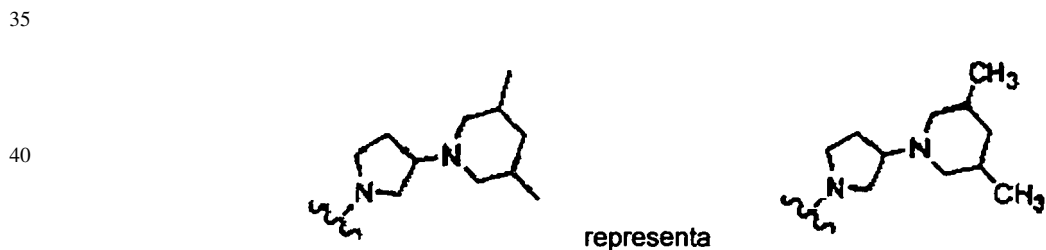


Las líneas dibujadas dentro del sistema de anillos, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono del anillo sustituidos. Cuando se hace referencia a un anillo sustituido, por ejemplo fenilo, la sustitución puede ser en cualquier posición disponible en el anillo fenilo.

- 30 Como se conoce en la técnica, un enlace dibujado a partir de un átomo concreto, en donde no se pinta porción en el extremo terminal del enlace, indica un grupo metilo unido al átomo a través de ese enlace, a menos que se diga lo contrario. Por ejemplo:



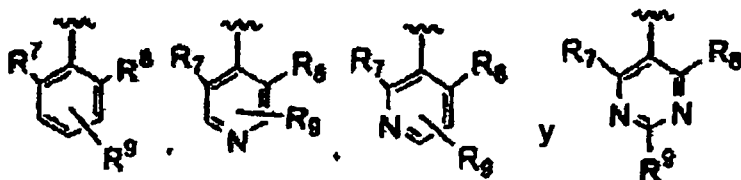
También se debería advertir que se da por sentado que, cualquier carbono o heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquier tabla aquí, tienen el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

- 50 Aquí también están contemplados los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término “profármaco”, como se emplea aquí, significa un compuesto que es un precursor de fármaco que, en la administración a un sujeto, experimenta una transformación química mediante procesos metabólicos o químicos, para producir un compuesto de fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. En T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987), volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987), Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, se proporciona una discusión de los profármacos, ambos cuales están incorporados aquí como referencia de los mismos.

- 55 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. La asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente estén incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca ambos solvatos en fase de solución y aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos apropiados incluyen los etanolatos, metanolatos y otros. “Hidrato” es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O.

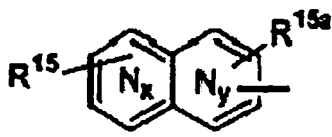
- 65 “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa que describe una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir receptores CCR3 y, de este modo, producir el deseado efecto terapéutico en un paciente adecuado.

Cuando R^2 sea fenilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; heteroarilo de 6 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; o N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , los sustituyentes R^7 y R^8 están unidos preferentemente a los miembros carbono del anillo adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y el sustituyente R^9 puede estar unido a cualquiera de los demás miembros carbono del anillo, por ejemplo como se muestra en las estructuras siguientes:

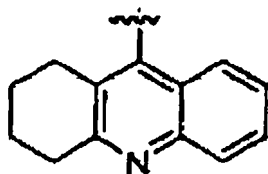


Cuando R^2 sea un grupo heteroarilo de 5 miembros, los sustituyentes R^{10} y R^{11} están unidos preferentemente a los miembros carbono del anillo adyacentes al carbono que une el anillo al resto de la molécula, y R^{11} es alquilo preferentemente; sin embargo, si un heteroátomo es adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula (esto es, como en 2-pirrolilo), R^{10} está unido preferentemente a un miembro carbono del anillo adyacente al carbono que une el anillo al resto de la molécula.

Cuando R^2 o R^{2a} sea de la fórmula



además de los grupos quinolilo revelados antes como preferidos, los anillos típicos abarcan el isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, piridopiridazina, o piridopiridina. Mediante la siguiente estructura se muestra un ejemplo de dos sustituyentes R^{15} o dos R^{15a} formando un anillo fusionado:



Ciertos compuestos antagonistas CCR3 de la invención pueden existir en formas isoméricas diferentes (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros y atropisómeros). La invención contempla todos tales isómeros en forma pura y en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas.

Ciertos compuestos serán ácidos por naturaleza, por ejemplo aquellos compuestos que posean un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente admisibles. Los ejemplos de tales sales pueden incluir las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También contempladas están las sales formadas con aminas farmacéuticamente admisibles tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y otras.

Ciertos compuestos básicos también forman sales farmacéuticamente admisibles, por ejemplo, sales por adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno pirido pueden formar sales con ácido fuerte, mientras que los compuestos teniendo sustituyentes básicos, tales como grupos amino, también forman sales con ácidos más débiles. Los ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por aquellos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, para producir una sal de manera convencional. Las formas base libre pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución acuosa diluida de base tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoniaco y bicarbonato sódico. Las formas base libre difieren algo, de sus respectivas formas de

sales, en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y de base son equivalentes, por otra parte, a sus respectivas formas base libre por lo que concierne a la invención.

Todas las tales sales de ácido y de base pretenden ser sales farmacéuticamente admisibles dentro del campo de aplicación de la invención, y todas las sales de ácido y de base son consideradas equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos por lo que concierne a la invención.

Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de las Fórmulas I y II, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de Fórmula I y II, estén incluidas en la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden fabricar mediante procedimientos conocidos en la técnica, en particular mediante los métodos descritos en la Patente US 6.387.930, incorporada aquí como referencia, así como mediante el método descrito en las Patentes US 5.883.096, 6.037.352, 5.889.006, 5.952.349 y 5.977.138, también incorporadas aquí como referencia.

Los compuestos útiles en esta invención están ejemplificados por los siguientes ejemplos preparativos, los cuales no deberían ser construidos para limitar el campo de aplicación de la revelación. Para aquellos especializados en la técnica, pueden ser evidentes rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas dentro del campo de aplicación de la invención.

Los disolventes y reactivos siguientes pueden ser mencionados en los ejemplos mediante estas abreviaturas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ácido acético (HOAc o AcOH), acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoroacético (TFA); anhídrido trifluoroacético (TFAA); 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); terc-butoxi-carbonilo (BOC); 9-boraciclo[3.3.1]nonano (9-BBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); dimetilsulfóxido (DMSO); ácido p-toluensulfónico (p-TSA); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N,N-diisopropiletilamina (Dipea); y cloruro de terc-butildifenilsililo (TBDPS-Cl). TA es temperatura ambiente.

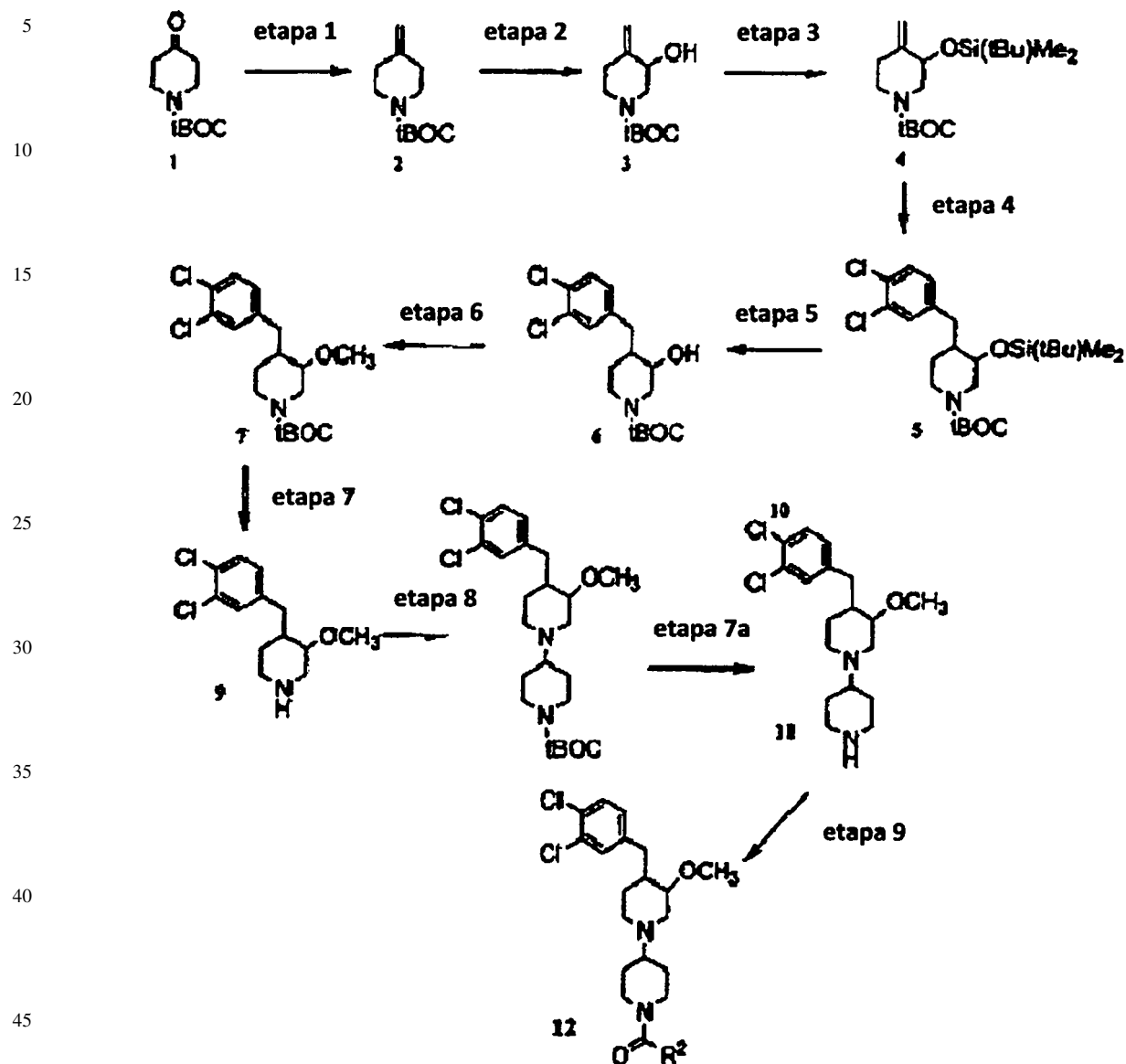
Los enantiómeros se separan en columnas AD de tecnología quirál, utilizando isopropanol al 10%-hexano con 0'5% de dietilamina hasta isopropanol al 30%-hexano con 0'5% de dietilamina como eluyente.

En los ejemplos siguientes, los números de "Etapa" se refieren a ciertos procedimientos, y cada vez que se utiliza el procedimiento, se repite el mismo número de etapa; esto produce una numeración de etapas no consecutiva en los últimos ejemplos.

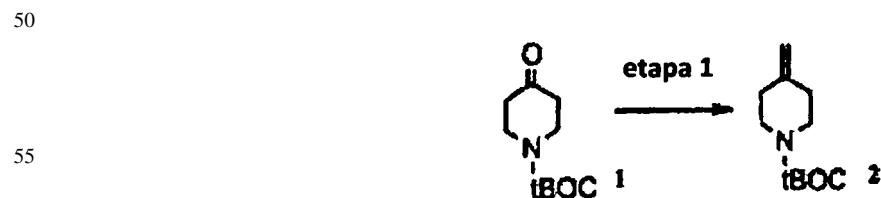
(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 1

Procedimiento General



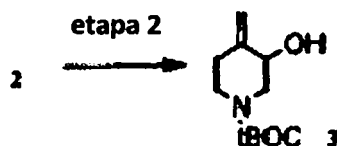
Etapa 1



Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (38'0 g, 0'106 moles) en THF seco (250 ml) y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno, se añadió n-butil-litio (50'0 ml, 0'100 moles, 2'0M en ciclohexano) gota a gota, vía un embudo de carga. Se quitó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a 23°C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota, vía un embudo de carga, 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona 1 (17'5 g, 0'088 moles) disuelta en THF seco (20 ml). Se agitó la mezcla a 23°C durante 3 hr, se puso a reflujo 16 hr, después se enfrió a 23°C. Se separó el sólido por filtración, se lavó con Et₂O, y se evaporó el disolvente. El residuo resultante fue triturado 3 veces con Et₂O, se separó el sólido por filtración, se lavó con Et₂O, y se evaporó el disolvente. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexano 1:8) para dar 14'0 g (0'071 moles, 79%) del producto 2 como aceite incoloro. MS (ES para M+1): m/e 198.

Etapa 2

5



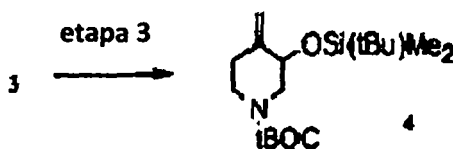
10

Se suspendió dióxido de selenio (2'81 g, 0'0253 moles) en CH_2Cl_2 (150 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió t-butilhidroperóxido (13'9 ml, 0'101 moles, 70% en agua) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añadió compuesto 2 (10'0 g, 0'0507 moles) en CH_2Cl_2 (20 ml), y la mezcla fue agitada a 0°C durante 60 minutos, después a 23°C durante 16 hr. Se añadieron pedacitos de hielo y bisulfito sódico al 10% en peso en agua (150 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 25%-hexano hasta EtOAc al 50%-hexano) dio 5'26 g (0'0247 moles, 49%) del producto 3 como aceite amarillo. MS (FAB para M+1): m/e 214.

15

Etapa 3

20



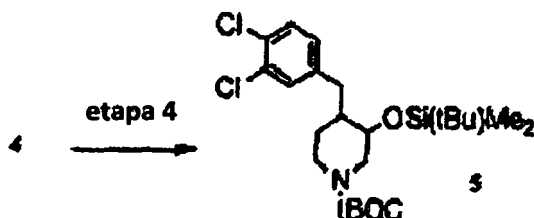
25

Se disolvió compuesto 3 (5'25 g, 24'6 mmoles) en CH_2Cl_2 , y se añadieron Et_3N (3'74 g, 5'1 ml, 36'9 mmoles), DMAP (0'75 g, 6'15 mmoles), y cloruro de t-butildimetilsililo (4'64 g, 30'77 mmoles). La mezcla fue agitada a 23°C durante 16 horas. Se añadió agua (150 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexano 1:4) dio 7'43 g (22'7 mmoles, 92%) del producto 4 como aceite amarillo claro. MS (FAB para M+1): m/e 328.

30

Etapa 4

35



40

45

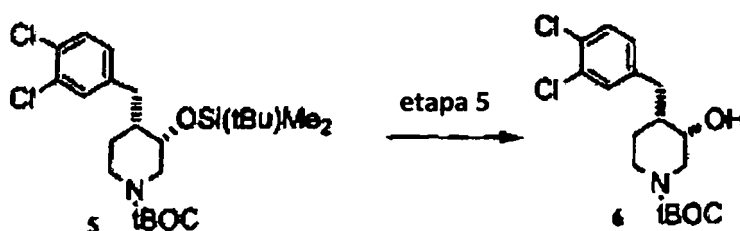
Se disolvió compuesto 4 (7'42 g, 22'65 mmoles) en 9-BBN en solución de THF (0'5N, 68'0 ml, 34'0 mmoles), y se puso a reflujo bajo nitrógeno durante 4 hr, después se enfrió a 23°C . Se añadieron 1,2-dicloro-4-yodobenceno (9'27 g, 34'0 mmoles), CO_3K_2 (4'70 g, 34'0 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio II (1'85 g, 2'27 mmoles), DMF (60 ml) y agua (4 ml), y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 90°C durante 16 hr. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió NaOH 0'5N (100 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%-hexano hasta EtOAc al 10%-hexano) dio 4'13 g (8'72 mmoles, 38%) del isómero trans del producto 5 como sólido ceroso blanco, y 3'83 g (8'09 mmoles, 36%) del isómero cis del producto 5 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 474.

50

55

Etapa 5

60

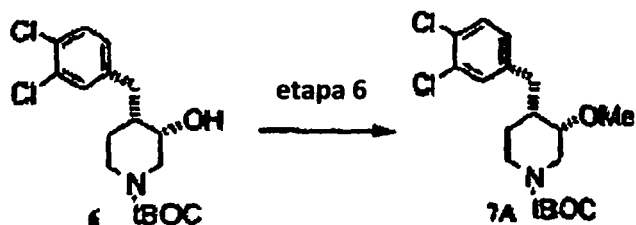


65

ES 2 324 224 T3

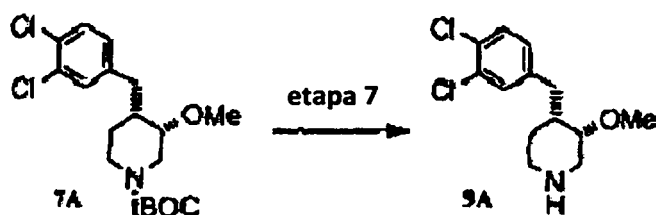
Se disolvió compuesto 5 (8'00 g, 16'9 mmoles) en THF (60 ml), y se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (1'0M, 25'4 ml, 25'4 mmoles). La mezcla fue agitada a 23°C durante 16 hr, concentrada después. Se añadió agua (100 ml), y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%-hexano hasta EtOAc al 20%-hexano) dio 5'80 g (16'1 mmoles, 95%) del producto 6 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 360.

Etapa 6



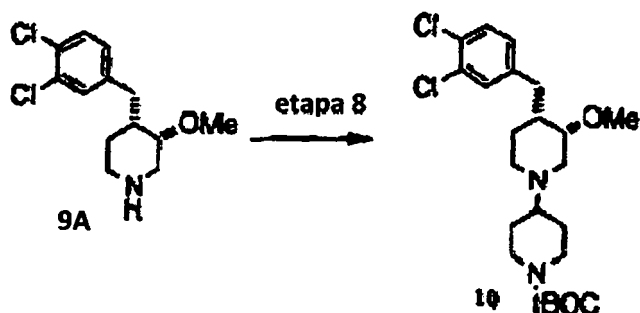
Se disolvió compuesto 6 (3'80 g, 10'5 mmoles) en DMF seco (70 ml), y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (27'4 ml, 13'7 mmoles, 0'5M en tolueno) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se añadió CH₃I (2'25 g, 0'98 ml, 15'8 mmoles), se dejó que la mezcla se calentase lentamente, y fue agitada a 23°C durante 16 hr. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió NaOH 0'5N (70 ml), y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%-hexano hasta EtOAc al 10%-hexano) dio 3'20 g (8'55 mmoles, 81%) del producto 7A como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 374.

Etapa 7



Se disolvió compuesto 7A (5'90 g, 0'0158 moles) en CH₂Cl₂:MeOH 1:1 (150 ml), se enfrió a 0°C, y se añadió HCl 4N en dioxano (31'5 ml, 0'126 moles). La mezcla fue agitada a 23°C durante 16 horas, y concentrada. Se añadió MeOH (200 ml) y se basificó la mezcla con resina de dietilaminometilpoliestireno. Se filtró la mezcla resultante, la resina lavada con MeOH, y eliminado el disolvente a vacío para dar 4'30 g (0'0158 moles, 100%) del producto 9A como espuma color canela. MS (FAB para M+1): m/e 274.

Etapa 8



Se disolvió compuesto 9A (4'70 g, 17'1 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (250 ml), se añadieron 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona (5'10 g, 25'7 mmoles), tamices 3A (3 g), triacetoxiborohidruro sódico (7'30 g, 34'3 mmoles) y AcOH (1'02 g, 0'94 ml, 17'1 mmoles), y se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió NaOH 0'5N (200 ml), la mezcla

ES 2 324 224 T3

fue filtrada y extraída después con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. Para eliminar la 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona, el producto bruto fue disuelto en CH_2Cl_2 (200 ml), y se añadieron Et_3N (3'47 g, 4'8 ml, 34'3 mmoles), DMAP (1'05 g, 8'57 mmoles) y cloruro de acetilo (1'35 g, 1'2 ml, 17'1 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 .

- 5 Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc, después MeOH al 5% con $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) dio 5'20 g (11'4 mmoles, 66%) del producto 10 como aceite marrón. MS (FAB para M+1): m/e 457.

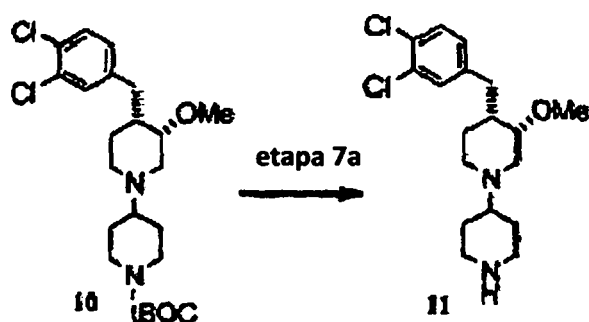
Etapa 7a

10

15

20

25



Para preparar el compuesto 11 a partir del compuesto 10, se utilizó el mismo procedimiento empleado antes para la Etapa 7. MS (ES para M+1): m/e 357.

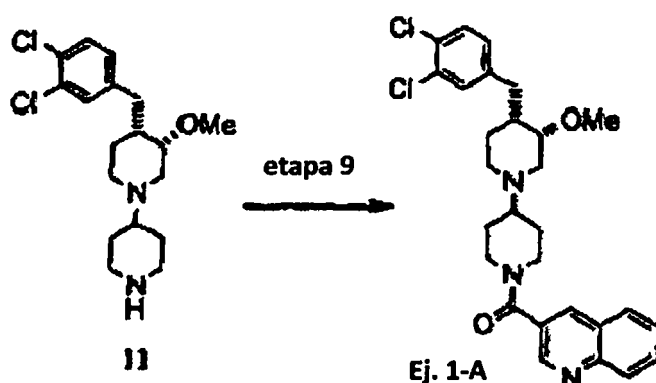
Etapa 9

30

35

40

45

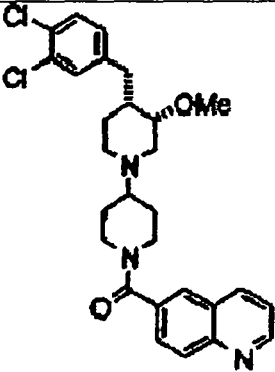
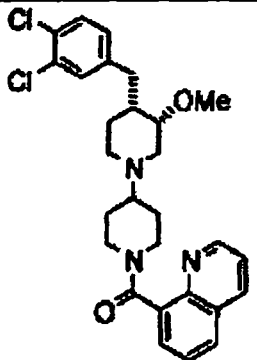
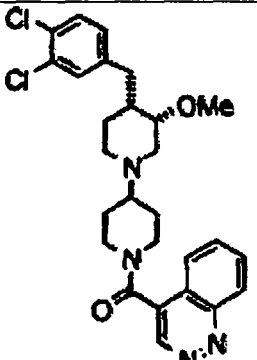


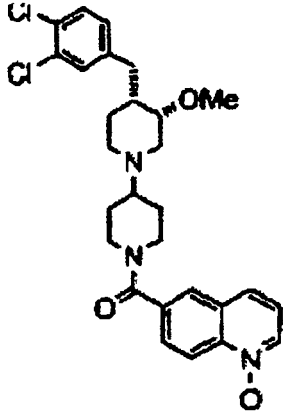
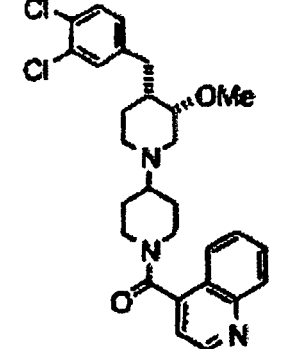
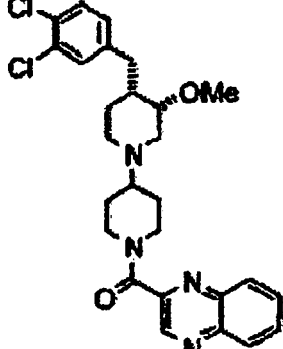
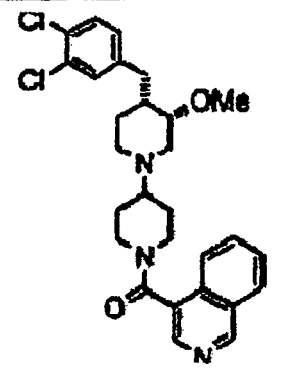
- Se combinó compuesto 11 (0'15 g, 0'42 mmoles) con ácido 3-quinolincarboxílico (0'11 g, 0'63 mmoles), HOBt (0'085 g, 0'63 mmoles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0'16 g, 0'84 mmoles) y Dipea (0'11 g, 0'84 mmoles) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:DMF}$ 1:1 (8 ml), y la mezcla fue puesta a reflujo durante 16 horas, enfriada después a 23°C. Se añadió NaOH 0'5N (10 ml), y la mezcla fue filtrada y extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 3% con $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) dio 0'13 g (0'25 mmoles, 62%) del producto Ejemplo 1A como espuma amarilla. MS (FAB para M+1): m/e 512.

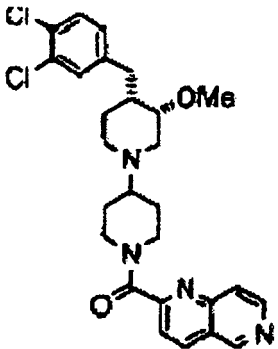
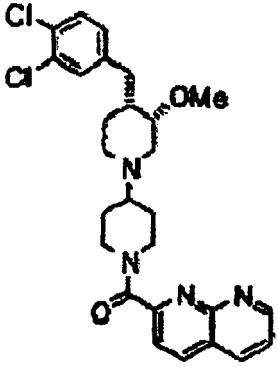
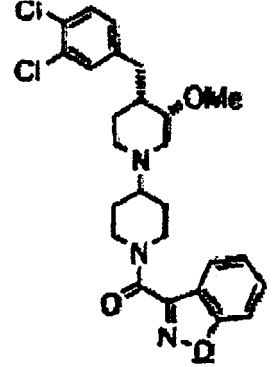
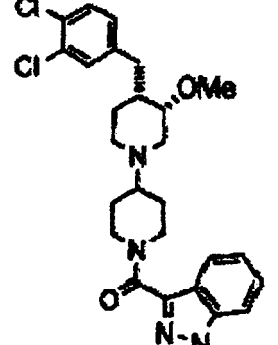
60

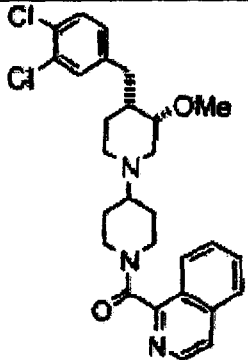
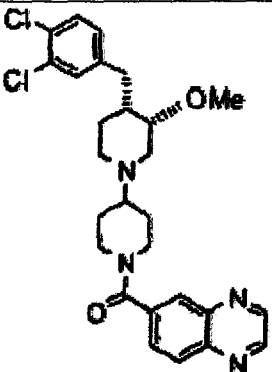
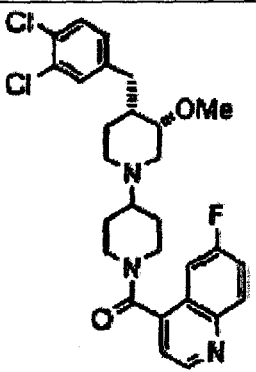
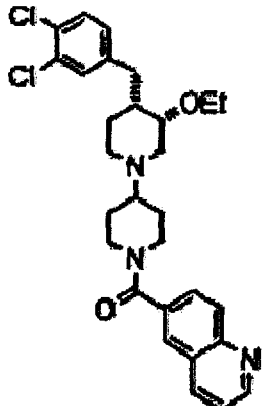
65

Los compuestos siguientes fueron preparados según un procedimiento similar:

Ej.	Estructura	MS (CI, FAB o ES)
1-B		512 diastereómero y enantiómeros A y B
1-C		512
1-D		513

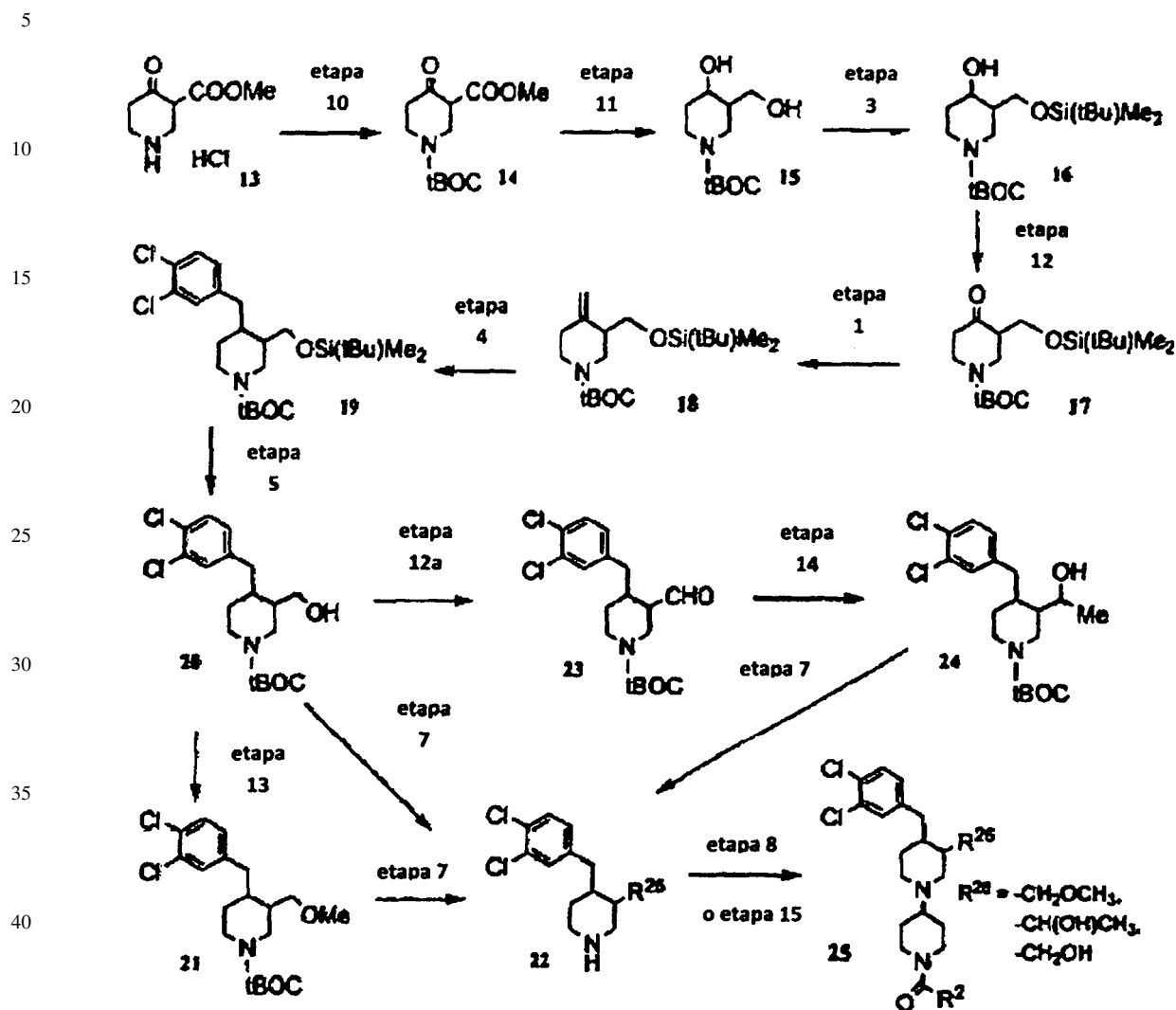
Ej.	Estructura	MS (CI, FAB o ES)
1-E		528'5
1-F		512
1-G		513
1-H		512

Ej.	Estructura	MS (CI, FAB o ES)
1-I		513
1-J		513
1-K		501
1-L		501

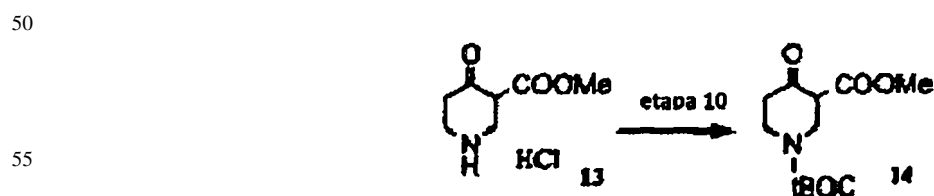
Ej.	Estructura	MS (Cl, FAB o ES)
1-M		512
1-N		513
1-O		530
1-P		526 enantiómero C trans , enantiómero D cis, enantiómero A trans, enantiómero B cis

Ejemplo 2

Procedimiento General



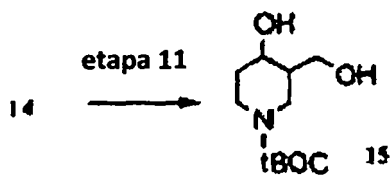
Etapa 10



60 Se combinaron compuesto 13 (25'0 g, 0'129 moles), dicarbonato de di-t-butilo (33'8 g, 0'155 moles) y Et_3N (26'1 g, 36'0 ml, 0'258 moles) en CH_2Cl_2 (240 ml) y MeOH (60 ml), se agitó a 23°C durante 16 hr, y se concentró. Se añadió NaOH 1'0N (100 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%-hexano hasta EtOAc al 10%-hexano) dio 33'2 g (0'129 moles, 100%) del producto 14 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 258.

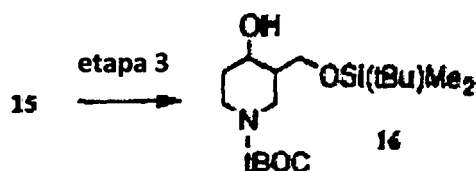
65

Etapa 11



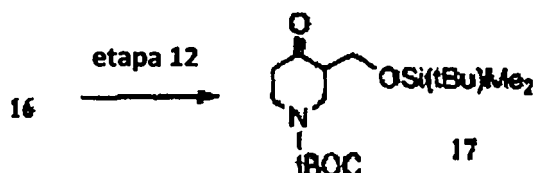
10 Se disolvieron compuesto 14 (10'0 g, 0'0389 moles) y NaBH_4 (3'69 g, 0'0973 moles) en THF seco (150 ml), y se pusieron a reflujo bajo nitrógeno. Se añadió MeOH (30 ml) gota a gota, vía una bomba de jeringa, a una velocidad de 8'4 ml/hora. Después de que la adición de MeOH fuese acabada, se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 3 hr, después enfriada a 23°C y concentrada. Se añadió agua (150 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5%- CH_2Cl_2 hasta MeOH al 10%- CH_2Cl_2) dio 8'27 g (0'0358 mmoles, 92%) del producto 15 como aceite incoloro. MS (ES para M+1): m/e 232.

Etapa 3



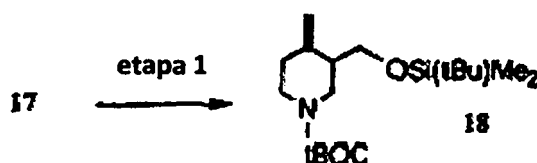
30 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 3, se preparó el compuesto 16. MS (ES para M+1): m/e 346.

Etapa 12



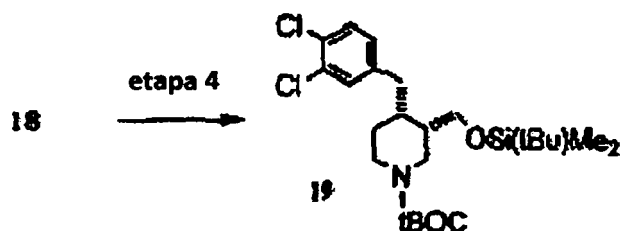
45 Se disolvió cloruro de oxalilo (5'71 g, 0'0450 moles) en CH_2Cl_2 seco (125 ml), y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota, vía un embudo de carga, DMSO (7'03 g, 6'4 ml, 0'0900 moles) disuelto en CH_2Cl_2 seco (25 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos, después se añadió compuesto 16 (12'40 g, 0'0360 moles) disuelto en CH_2Cl_2 seco (50 ml), gota a gota vía un embudo de carga. La mezcla fue agitada a -78°C durante 60 minutos, después se añadió Et_3N (10'92 g, 15'0 ml, 0'108 moles), y se agitó nuevamente la mezcla a -78°C durante 20 minutos, después a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua (200 ml), se separaron las capas, y la solución acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano 1:4) dio 11'90 g (0'0347 moles, 97%) del producto 17 como aceite amarillo claro. MS (FAB para M+1): m/e 344.

Etapa 1



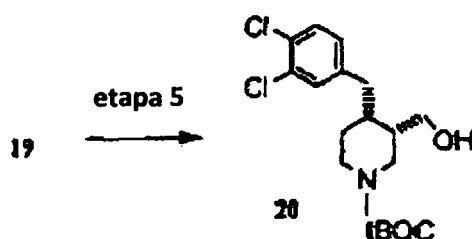
65 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 1, se preparó el compuesto 18. MS (ES para M+1): m/e 342.

Etapa 4



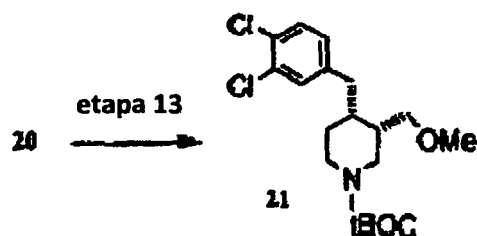
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 4, se preparó el compuesto 19. MS (ES para M+1): m/e 488.

Etapa 5



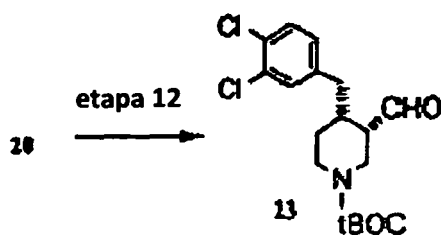
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 5, se preparó el compuesto 20. MS (ES para M+1): m/e 374.

Etapa 13



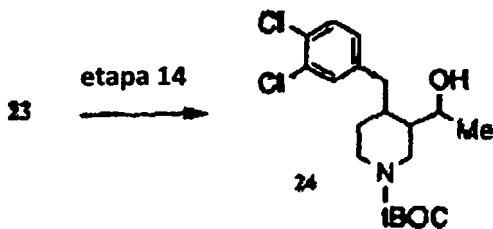
Se disolvió compuesto 20 (0'80 g, 2'13 mmoles) en DMF seco (25 ml), y se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (0'13 g de 60% en peso en aceite, 3'20 mmoles), y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos, después a 23°C durante 30 minutos. Se añadió CH₃I (0'60 g, 0'27 ml, 4'26 mmoles), se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr, después se concentró. Se añadió agua (40 ml), y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20%-hexano hasta EtOAc al 30%-hexano) dio 0'82 g (2'13 moles, 100%) del producto 21 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 388.

Etapa 12a



Utilizando el mismo procedimiento que en la Etapa 12 anterior, se preparó el compuesto 23. MS (ES para M+1): m/e 372.

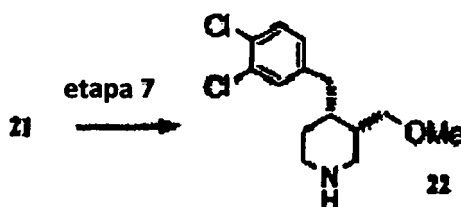
Etapa 14



15 Se disolvió compuesto 23 (0'95 g, 2'56 mmoles) en THF seco (20 ml), y se añadió CH_3MgBr (1'30 ml, 3'84 mmoles, 2'95M en THF). La mezcla fue puesta a reflujo durante 3 hr, después enfriada a 0°C y concentrada. Se añadió NH_4Cl saturado (50 ml) y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexano 1:1) dio 0'39 g (1'01 mmoles, 40%) del producto 24 como espuma blanca. MS (FAB para M+1): m/e 388.

20

Etapa 7



35 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se preparó el compuesto 22. MS (ES para M+1): m/e 288.

40 Siguiendo un procedimiento similar, se prepararon intermedios adicionales:

45

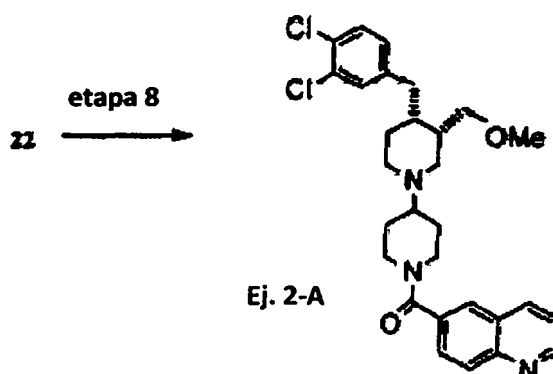
Compuesto	MS (FAB o ES)
	274
	288

50

55

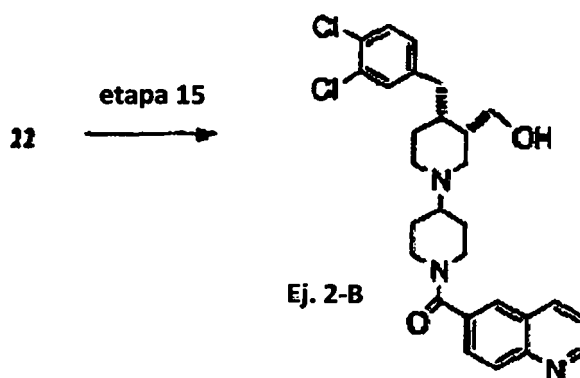
60

Etapa 8



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó el compuesto del Ejemplo 2-A. MS (ES para M+1): m/e 526.

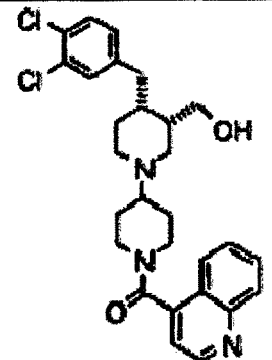
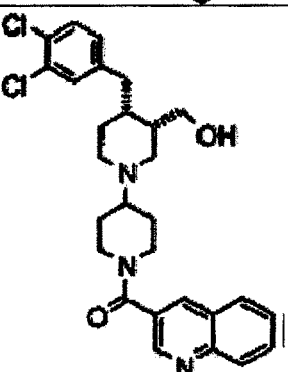
Etapa 15

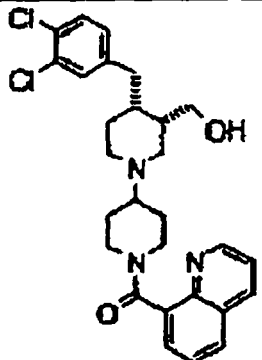
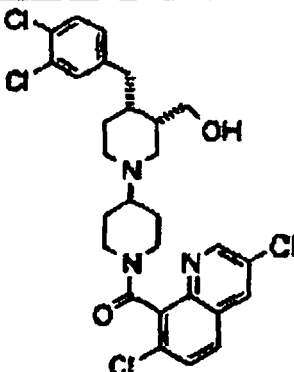
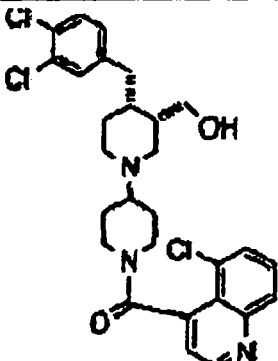
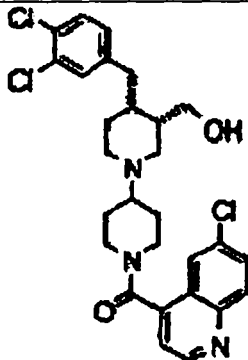


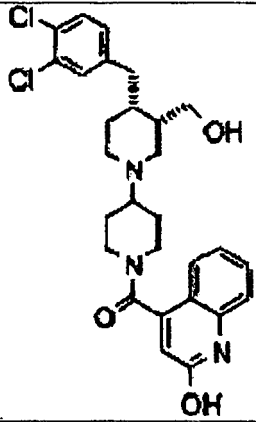
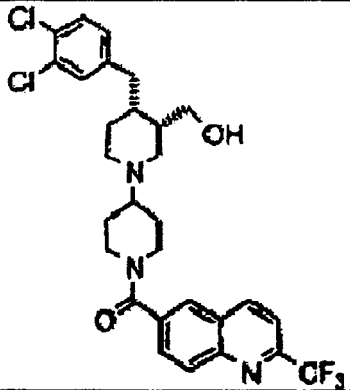
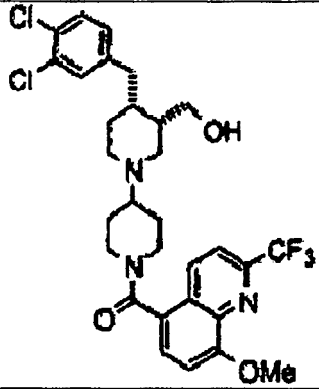
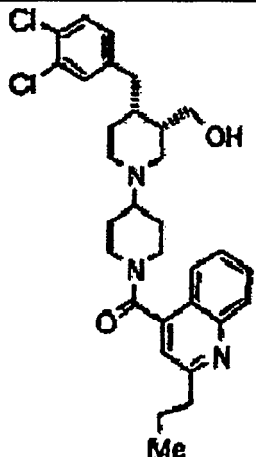
Se combinaron compuesto 22 (0'36 g, 1'42 mmoles), N-(6-quinolinilcarboxil)-4-piperidona (0'39 g, 1'42 mmoles), e isopropóxido de titanio (0'51 g, 1'78 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (2 ml), y se agitó a 23°C bajo nitrógeno durante 8 hr. Se añadieron NaBH_3CN (0'11 g, 1'78 mmoles) y EtOH (5 ml), y se agitó a 23°C durante 16 hr. Se añadieron CH_2Cl_2 (20 ml) y NaOH 1'0N (20 ml), y la mezcla fue filtrada a través de celita. La celita fue lavada con CH_2Cl_2 y agua, se separaron las capas del filtrado, y la solución acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5%- CH_2Cl_2 hasta MeOH al 10%- CH_2Cl_2) dio 0'46 g (0'898 mmoles, 63%) de Ejemplo 2-B como espuma blanca. MS (FAB para M+1): m/e 512.

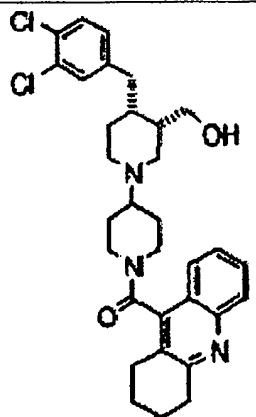
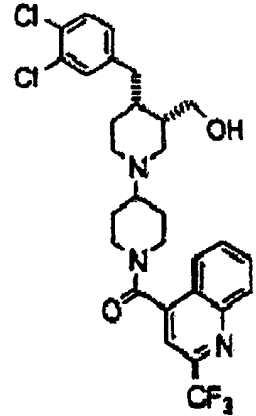
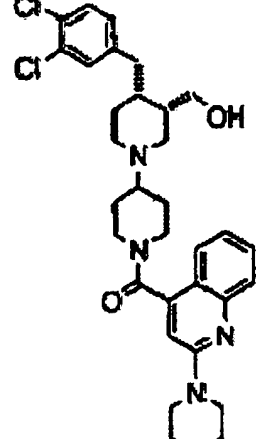
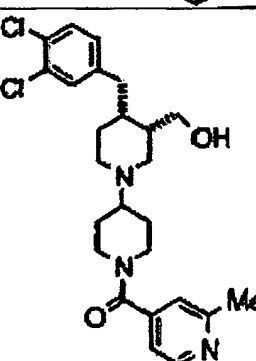
ES 2 324 224 T3

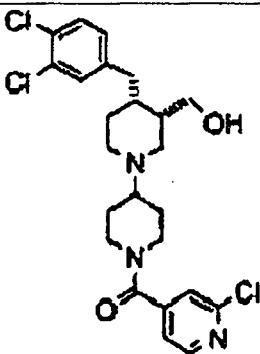
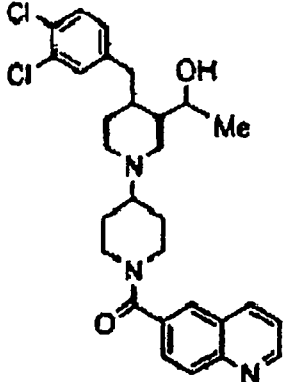
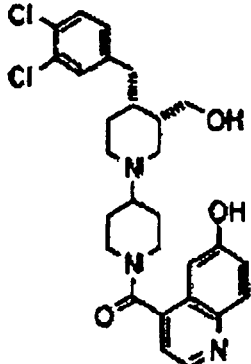
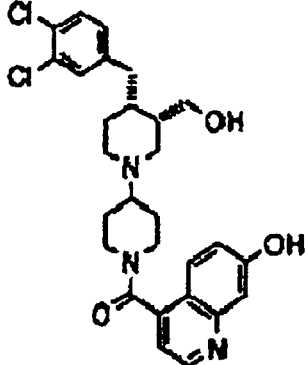
Los compuestos siguientes fueron preparados mediante un procedimiento similar:

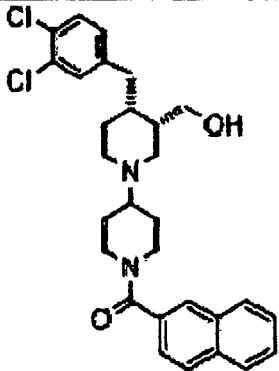
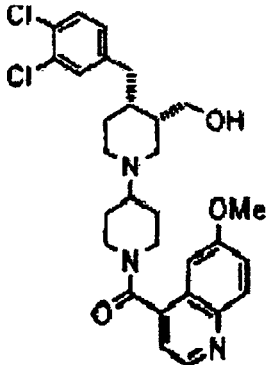
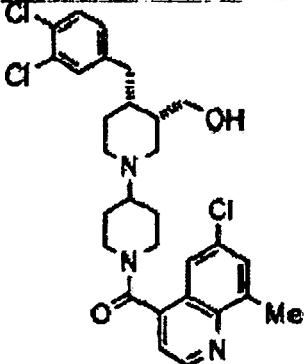
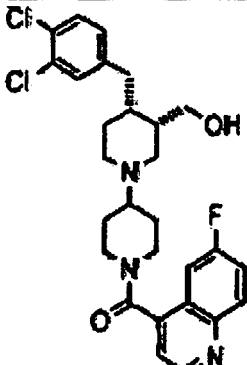
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-C		512 enantiómeros A y B
2-D		512 enantiómeros A y B

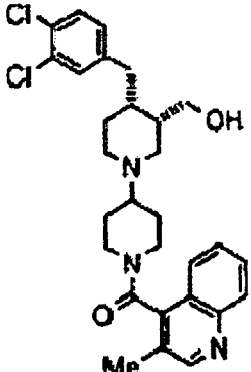
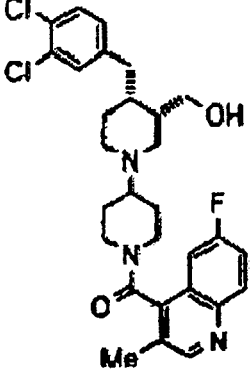
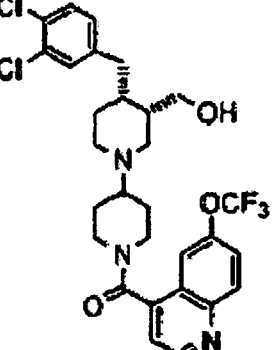
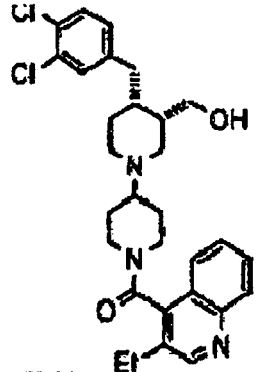
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-E		512 enantiómeros A y B
2-F		582
2-G		548 enantiómeros A y B
2-H		548 enantiómeros A y B

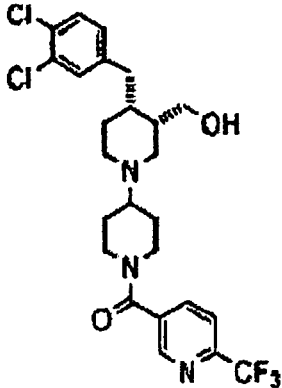
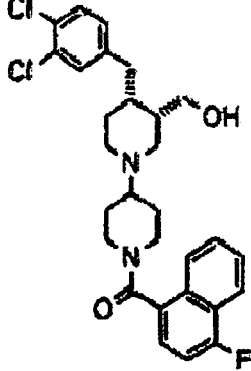
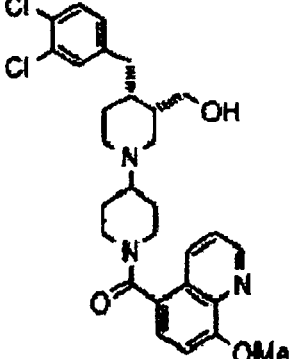
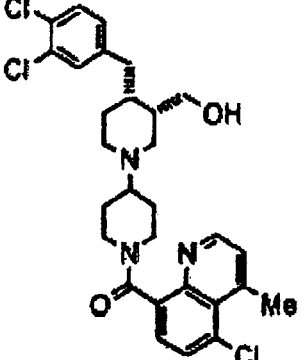
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-I		528 enantiómeros A y B
2-J		580
2-K		610
2-L		554

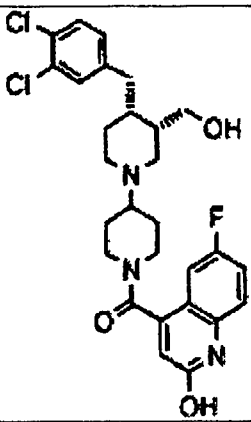
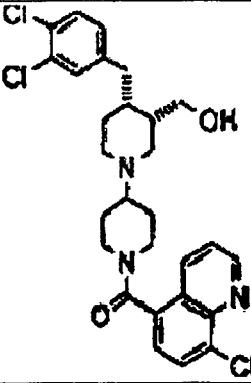
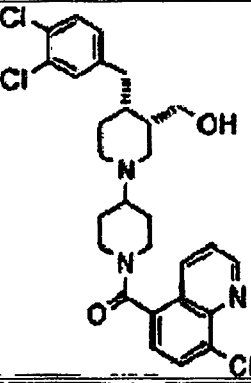
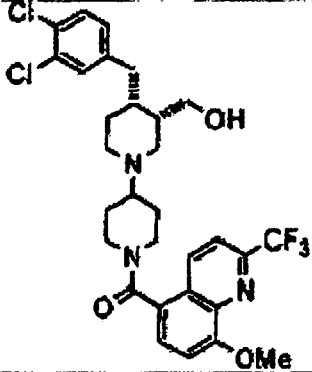
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-M		566
2-N		580
2-O		595
2-P		476

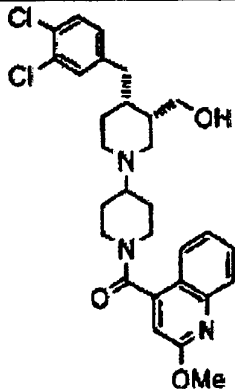
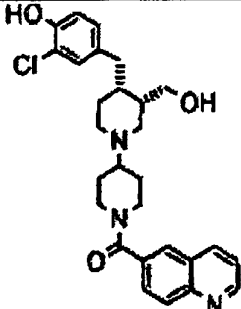
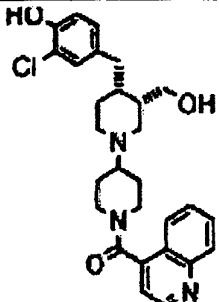
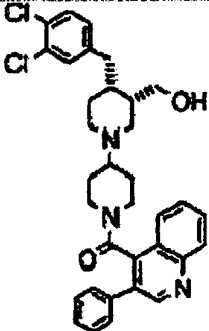
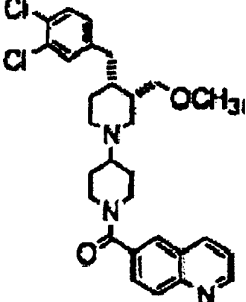
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-Q		498
2-R		526
2-S		528 enantiómeros A y B
2-T		528

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-U		511
2-V		542
2-W		560
2-X		530

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-Y		526
2-Z		544
2-AA		596
2-BB		540

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-CC		530
2-DD		529
2-EE		542 diastereómero y enantiómeros A y B
2-FF		560

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-GG		546
2-HH		546
2-II		528
2-JJ		610 diastereómero y enantiómeros A y B

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
2-KK		542
2-LL		494
2-MM		494
2-NN		588
2-OO		526 enantiómeros A y B cis

Ejemplo 3

Procedimiento General

5

10

15

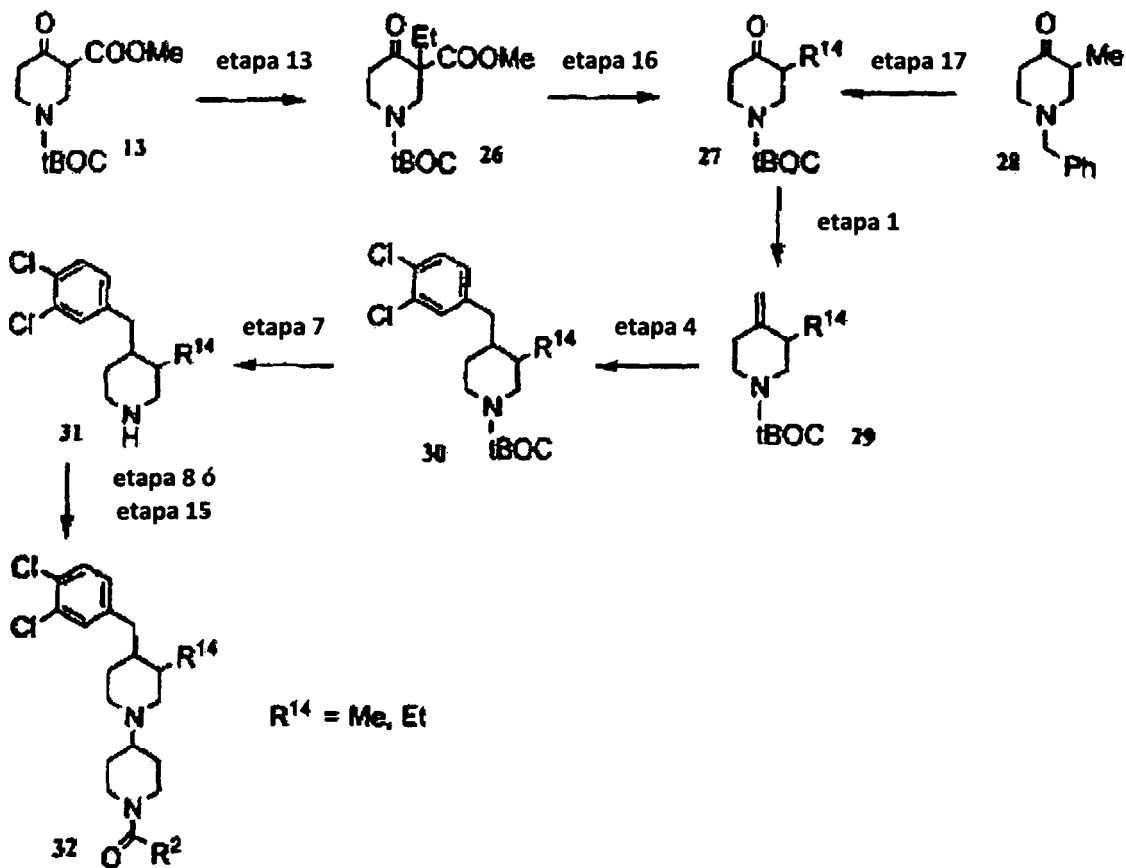
20

25

30

35

40



Etapa 13

45

50

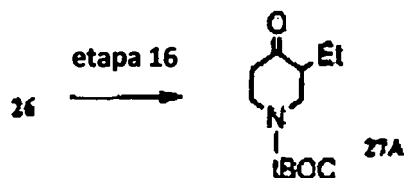


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, Etapa 13, se preparó el compuesto 26. MS (FAB para $M+1$): m/e 286.

Etapa 16

60

65



ES 2 324 224 T3

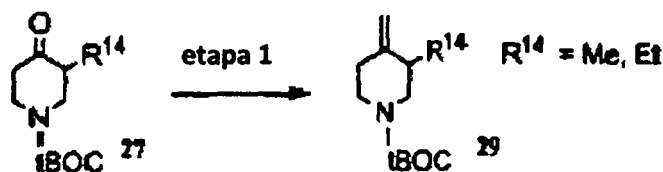
Se suspendió compuesto 26 (2'90 g, 10'2 mmoles) en ClH 6N (85 ml), y se puso a reflujo durante 16 hr. El producto fue concentrado y destilado azeotrópicamente tres veces con isopropanol para dar un sólido amarillo. El sólido fue disuelto en CH₂Cl₂:MeOH 1:1 (50 ml), y se añadieron Et₃N (3'08 g, 4'3 ml, 30'5 mmoles) y dicarbonato de di-t-butilo (3'32 g, 15'2 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr, después se concentró. Se añadió NaOH 0'5N (50 ml) y la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 10%-hexano) dio 1'92 g (8'46 mmoles, 83%) del producto 27A como aceite incoloro. MS (ES para M+1): m/e 228.

Etapa 17



Se disolvió compuesto 28 (15'0 g, 0'0738 moles) y dicarbonato de di-t-butilo (17'7 g, 0'0812 moles) en EtOAc (400 ml). Se añadió catalizador de hidróxido de paladio (4 g) y se sacudió la mezcla, en un sacudidor Parr bajo 40 psi de presión de hidrógeno, durante 24 hr. La mezcla resultante fue filtrada a través de celita, y la celita fue lavada con EtOAc. Se concentró el filtrado para dar 15'73 g (0'0738 moles, 100%) de producto 27B como aceite incoloro. MS (ES para M-tBOC+1): m/e 114

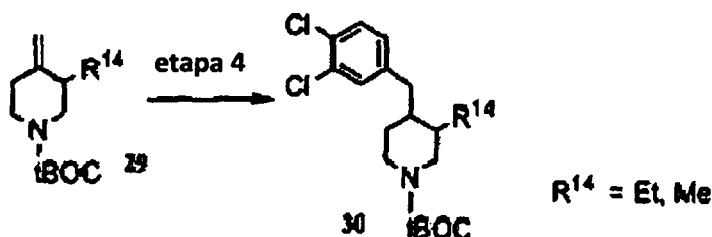
Etapa 1



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 1, se prepararon los compuestos 29a y 29b:

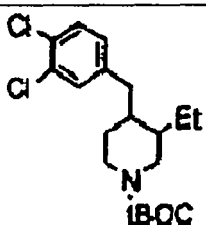
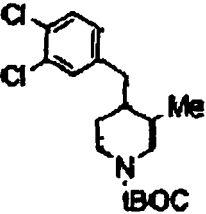
	Compuesto	MS (FAB o ES)
29a		226
29b		220/230 dímero-2-tBOC(100)=320 dímero-2-[2X tBOC]=220

Etapa 4

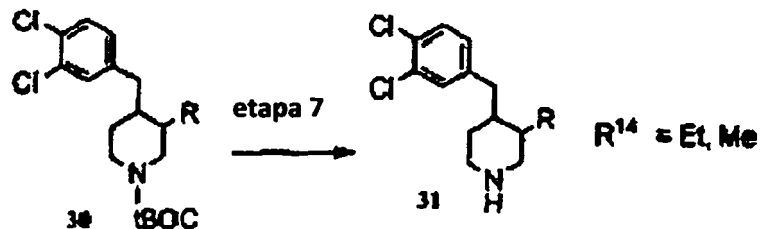


ES 2 324 224 T3

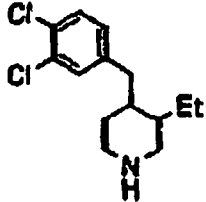
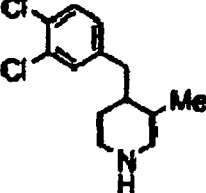
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 4, se prepararon los compuestos 30a y 30b. Los isómeros cis y trans del compuesto 30b ($R^{14} = \text{Me}$) fueron separados por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 3%-hexano hasta EtOAc al 10%-hexano) hasta el 90% de pureza.

	Compuesto	MS (FAB o ES)
30a		372
30b		358

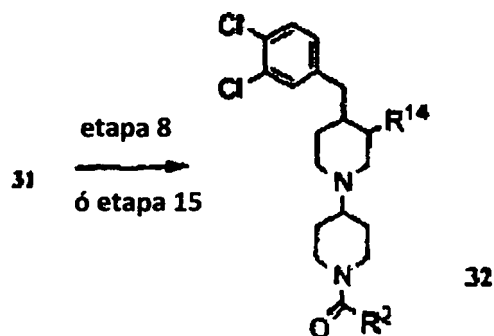
Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los compuestos 31a y 31b.

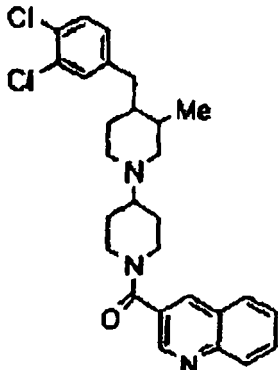
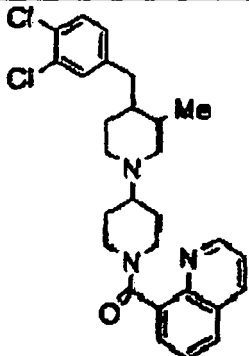
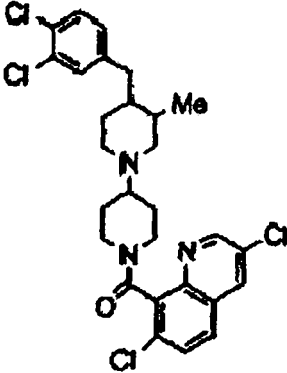
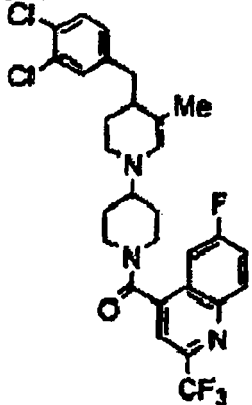
	Compuesto	MS (FAB o ES)
31a		272
31b		258

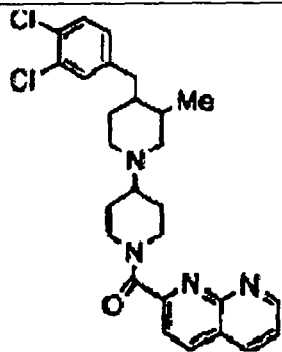
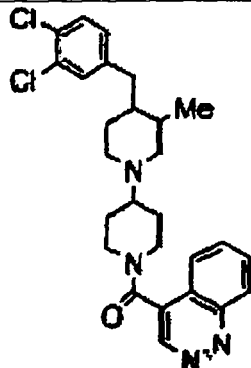
Etapa 8 ó Etapa 15



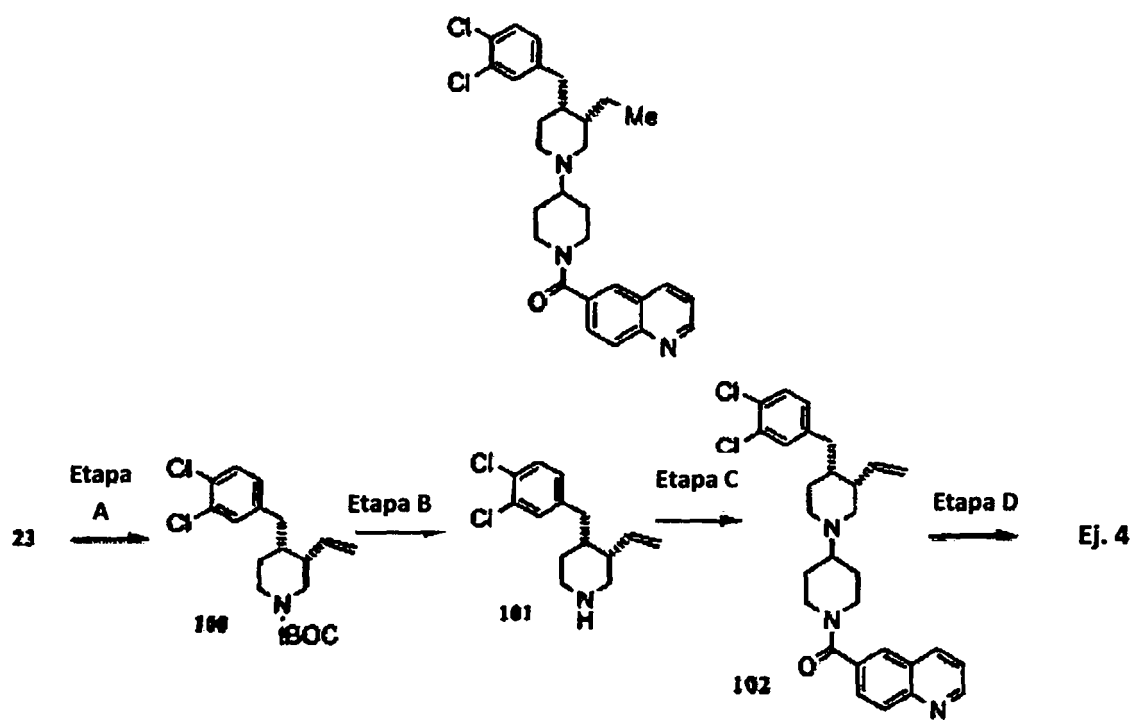
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, o Ejemplo 2, Etapa 15, se prepararon los compuestos siguientes:

Ej.	Compuesto	MS (FAB o ES)
3-A		496 diastereómero y enantiómeros A y B cis
3-B		510
3-C		496 diastereómero y enantiómeros A y B cis

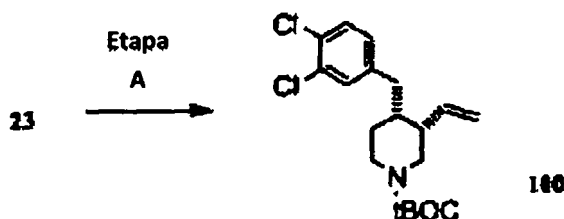
Ej.	Compuesto	MS (FAB o ES)
3-D		496
3-E		496 diastereómero y enantiómeros A y B cis
3-F		566 enantiómeros A y B cis
3-G		582 enantiómeros A y B cis

Ej.	Compuesto	MS (FAB o ES)
3-H		497
3-I		497 mezcla cis/trans y enantiómero cis

Ejemplo 4-A

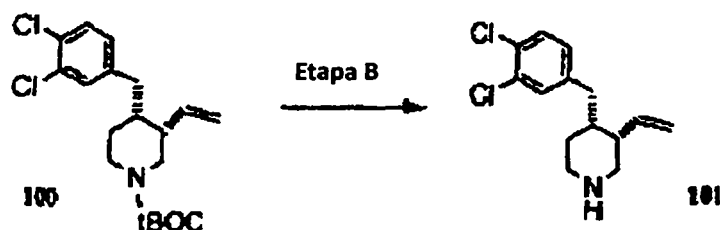


Etapa A



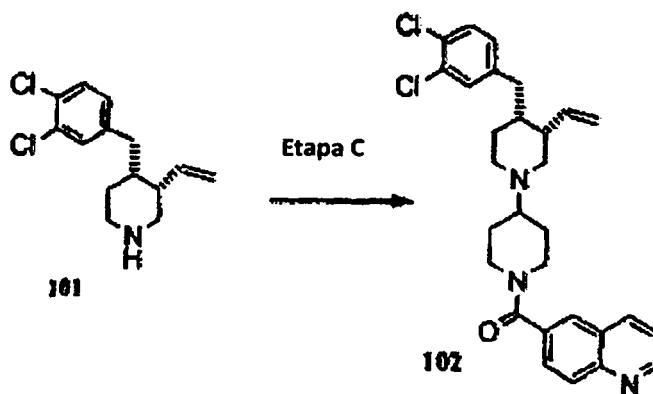
Una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica 0.5M en tolueno (2.68 ml, 1.34 mmoles) fue añadida a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.70 g, 1.95 mmoles) en Et₂O (anhidro, 10 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla durante 1 hr a -30°C, después se enfrió a -40°C, y se añadió, gota a gota, una solución del aldehído 23 (0.50 g, 1.34 mmoles) en Et₂O (anhidro, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -30°C durante 30 minutos, después se apagó con acetona (1 ml). Se añadieron Et₂O (100 ml) y agua (50 ml), y la capa orgánica fue separada, desecada después (SO₄Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 10% v/v-hexano) dio 0.37 g (1.00 mmoles, 75%) del isómero "cis" del producto 100 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 370.

Etapa B



Se añadió una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:1 (3 ml) a una solución de compuesto 100 (0.37 g, 1.0 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 23°C, y se agitó durante 16 hr. Se evaporó el disolvente, y se añadieron agua (15 ml) y NaOH al 10% (3 ml). La mezcla fue extraída con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml), desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada para dar 0.24 g (0.89 mmoles, 89%) del producto 101. MS (FAB para M+1): m/e 270.

Etapa C



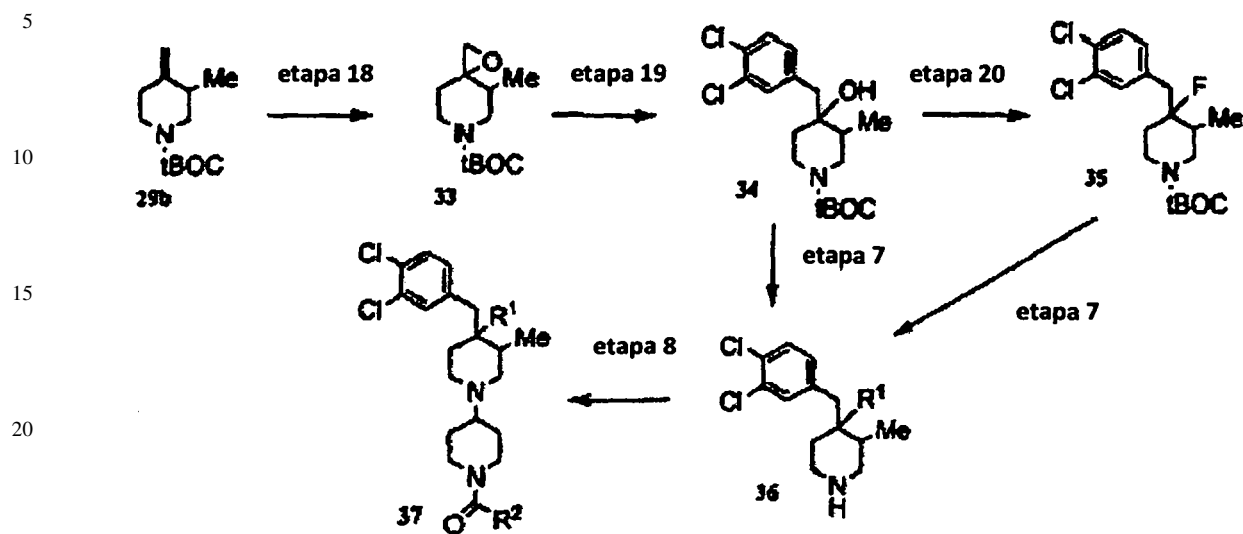
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó el compuesto 102. MS (FAB para M+1): m/e 508.

Etapa D

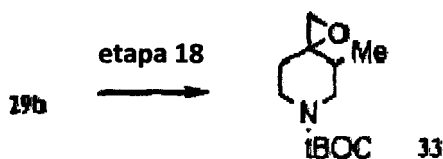
Durante la noche, se hidrogenó una solución de compuesto 102 (70 mg, 0.137 mmoles) y cloruro de tris(trifenilfosfina)-rodio (I) (10 mg) en EtOH (10 ml), utilizando un sacudidor Parr. Se filtró la reacción a través de celita, y la celita fue lavada con EtOH. Se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 10% v/v con NH₃/EtOAc) dio 36 mg (0.076 mmoles, 55%) del compuesto del título (Ej. 4-A) como espuma blanca. MS (FAB para M+1) = 510.

Ejemplo 4-B

Procedimiento General

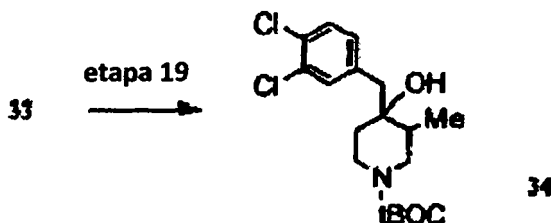


Etapa 18



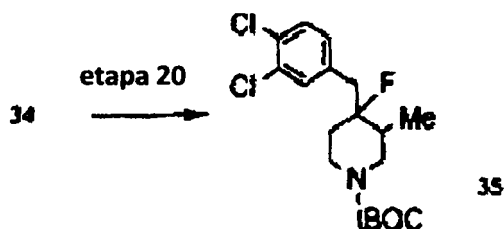
Se disolvió compuesto 29b (7'92 g, 0'0375 moles) en CH₂Cl₂ (250 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron CO₂HNa (4'73 g, 0'0563 moles) y MCPBA (12'95 g del 75% de pureza, 0'0563 moles), y se agitó la mezcla a 0°C durante 20 minutos, después a 23°C durante 16 hr. Se añadió CH₂Cl₂ (500 ml), y se lavó la mezcla con NaOH 0'5N (300 ml) y bisulfito sódico saturado (300 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc-hexano 1:3) dio 6'83 g (0'030 moles, 80%) del producto 33 como aceite incoloro. MS (ES para M+1): m/e 228.

Etapa 19



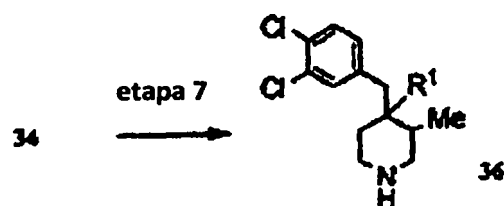
Se suspendió magnesio (1'46 g, 0'060 moles) en THF seco (10 ml), y se añadió 1-bromo-3,4-diclorobenceno (13'56 g, 0'060 moles) vía un embudo de carga. Para iniciar la reacción de Grignard, se añadieron un cristal de yodo y unas pocas gotas de 1,2-dibromometano. Se añadió THF seco (10 ml), y se puso la mezcla a refluxo durante 45 minutos. Se añadió THF seco (80 ml) y se enfrió a -30°C. Se añadieron yoduro de cobre (5'71 g, 0'030 moles) y sulfuro de dimetilo (10 ml), y se agitó la mezcla a -30°C durante 2 hr. Se añadió, gota a gota, vía un embudo de carga, compuesto 33 (6'82 g, 0'030 moles) disuelto en THF seco (25 ml), y se agitó la mezcla a -15°C durante 16 hr, después a 23°C durante 24 hr. Se añadió NH₄Cl saturado (200 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: Et₂O:hexano 1:2, después Et₂O:hexano 1:1, luego EtOAc:hexano 1:2) dio 3'29 g (0'0088 moles, 29%) del producto 34 como espuma amarilla. MS (ES para M+1): m/e 374.

Etapa 20



Se disolvió compuesto 34 (2'38 g, 6'36 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (40 ml), y se enfrió a -78°C . Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1'28 g, 7'95 mmoles), y se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos, luego se calentó lentamente a 0°C . Se añadió NaOH 1N (75 ml), y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados para dar un aceite amarillo. El aceite fue disuelto en CH_2Cl_2 (40 ml), y se añadieron CO_3HNa (0'53 g, 6'36 mmoles) y MCPBA (1'46 g del 75% de pureza, 6'36 mmoles) para epoxidar el subproducto alqueno para purificación. Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió NaOH 0'5N (50 ml), y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 10%-hexano hasta EtOAc al 25%-hexano) dio 1'20 g (3'19 mmoles, 50%) del producto 35 como aceite incoloro. MS (ES para M-tBu+1): m/e 319.

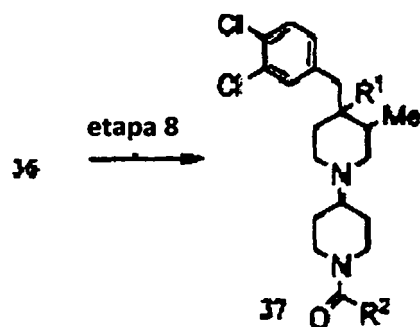
Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los compuestos siguientes:

	Compuesto	MS (FAB o ES)
36a		274
36b		276

Etapas 8



20 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se prepararon los compuestos siguientes:

25

30

35

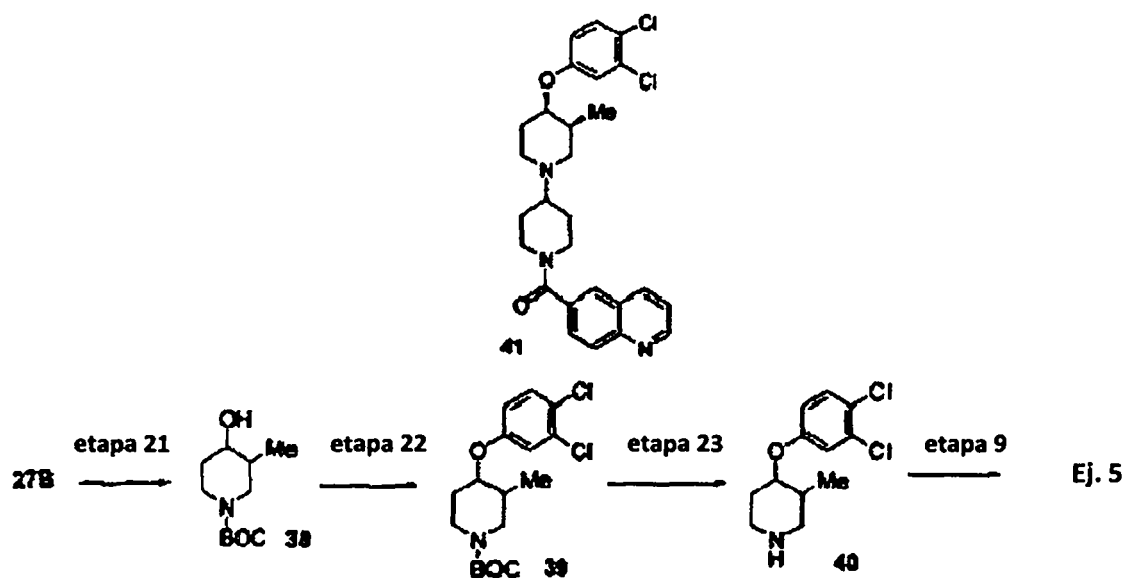
40

45

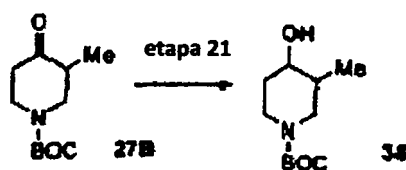
50

Ej.	Compuesto	MS (FAB o ES)
4-B		512 diastereómeros A y B
4-C		514 diastereómeros A y B

Ejemplo 5-A

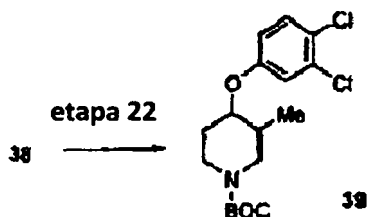


Etapa 21



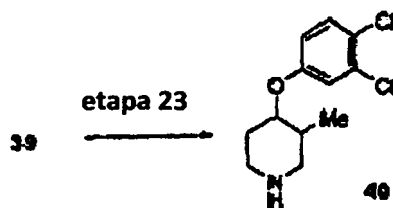
Se añadió NaBH_4 (2'18 g, 57'7 mmoles) a una solución de compuesto 27B (6'10 g, 28'8 mmoles) en etanol (200 ml) a 0°C , durante un periodo de 20 minutos. Después de 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción. Se añadió EtOAc (150 ml), y la mezcla fue lavada con salmuera, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada para proporcionar 5'45 g (25'5 mmoles, 88%) de compuesto 38 como aceite incoloro. MS: m/e 160 (M-56).

Etapa 22



Se añadió azodicaboxilato de dietilo (3'7 g, 21 mmoles) a una solución de compuesto 38 (4'0 g, 16'7 mmoles) y 3,4-diclorofenol (2'3 g, 14'0 mmoles) en THF (65 ml). Se agitó la mezcla a 23°C durante 3 días, después a 50°C durante 27 hr. Se añadió Et_2O y se lavó la mezcla con agua, NaOH 0'4N, agua y ClNa saturado. El extracto orgánico fue desecado (SO_4Na_2), filtrado, y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexano 1:9) proporcionó 2'0 g (5'5 mmoles, 40%) del compuesto 39 como aceite incoloro. MS: m/e 360.

Etapa 23

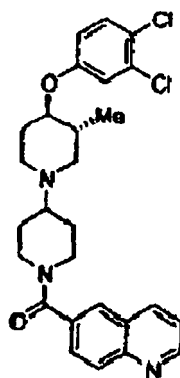


15 Se añadió TFA (14 ml) lentamente a una solución de compuesto 39 (2'0 g, 5'6 mmoles) en CH_2Cl_2 (55 ml), y se agitó a 23°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla, se añadió NaOH 1N (40 ml), y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Na_2), filtrados, y concentrados. La purificación mediante TLC preparativa en gel de sílice (eluyente: MeOH con $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó 0'49 g (1'9 mmoles, 34%) del isómero cis del compuesto 40 como aceite incoloro, y 0'23 g (0'88 mmoles, 16%) del isómero trans del compuesto 40 como aceite incoloro. MS: m/e 260.

Etapa 8

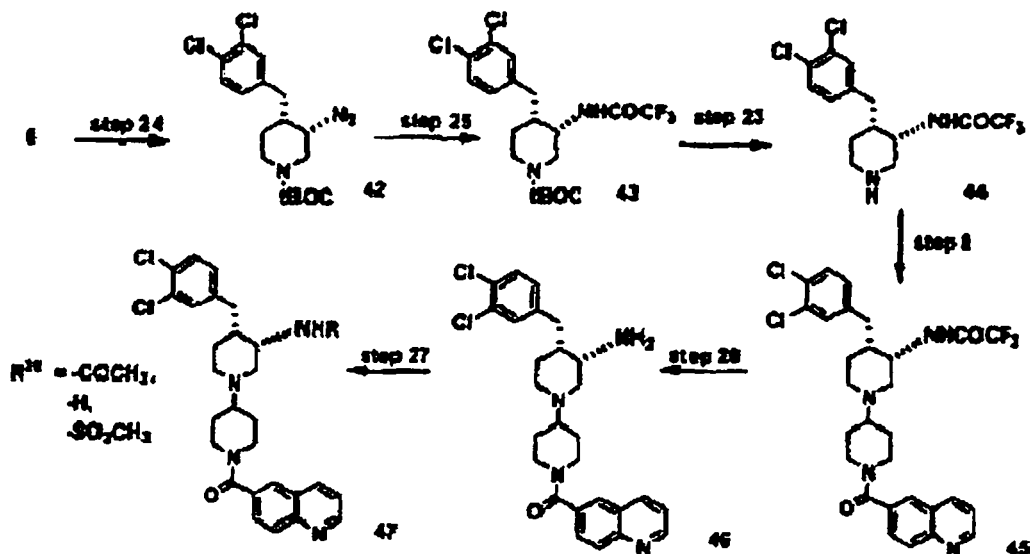
20 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó compuesto 41 (Ej. 5-A) a partir de compuesto 40 cis. MS: m/e 498.

25 Utilizando un procedimiento similar, se preparó Ejemplo 5-B a partir del compuesto 40 trans.

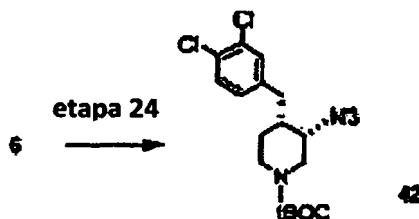


Ejemplo 6

45 Procedimiento para compuestos en donde R^{14} sea $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$



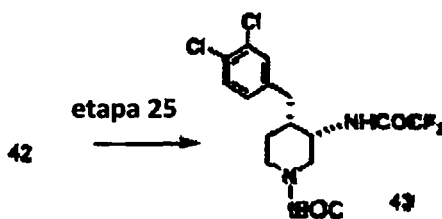
Etapa 24



15 Se disolvió compuesto 6 (1'02 g, 2'84 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (8 ml), y se enfrió a 0°C . Se añadió Et_3N (0'43 g, 0'59 ml, 4'25 mmoles), después $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0'27 ml, 3'49 mmoles), y se agitó la mezcla a 23°C durante 2 hr. Se añadió EtOAc (40 ml), y la mezcla fue lavada con ClH 1N (25 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados para dar el mesilato (1'22 g, 2'77 mmoles). El mesilato fue disuelto en DMF (10 ml), y se añadió azida sódica (0'45 g, 6'92 mmoles). La mezcla fue

20 calentada a 65°C durante 12 días, enfriada después a 23°C . Se añadió Et_2O (75 ml), y se lavó la mezcla con agua (5x10 ml). Se combinaron las capas acuosas y se extrajeron con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc :hexano 1:8 hasta EtOAc :hexano 1:5) dio 0'61 g (1'59 mmoles, 56%) del producto 42 como aceite amarillo claro. MS (ES para $\text{M}+1$): m/e 385.

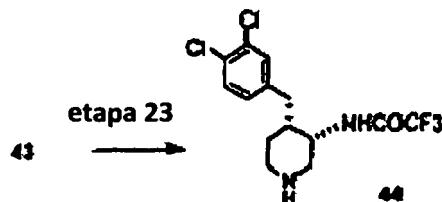
Etapa 25



40 Se disolvió compuesto 42 (0'29 g, 0'76 mmoles) en THF (5 ml), y se añadieron agua (0'5 ml) y trifenilfosfina (0'41 g, 1'56 mmoles). La mezcla fue puesta a reflujo durante 16 hr, enfriada a 23°C y concentrada. Se añadió ClNa saturado, y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. El producto bruto fue disuelto en CH_2Cl_2 seco (5 ml), enfriado a 0°C , y se añadieron Et_3N (0'26 ml, 1'87 mmoles) y TFAA (0'13 ml, 0'92 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 4 hr, después fue concentrada. La

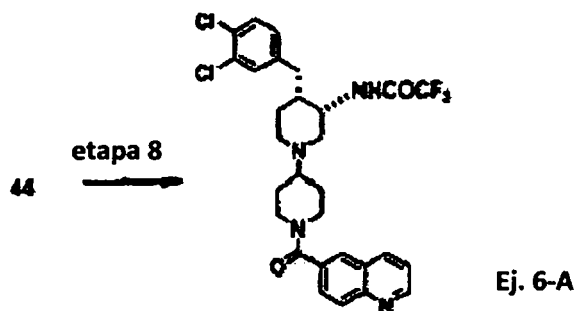
45 purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc :hexano 1:10 hasta EtOAc :hexano 1:3) dio 0'25 g (0'55 mmoles, 73%) del producto 43 como espuma blanca. MS (ES para $\text{M}+1-\text{tBOC}$): m/e 355.

Etapa 23



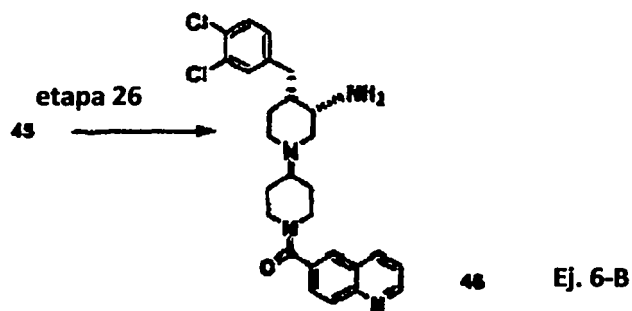
Se utilizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, Etapa 23, para obtener compuesto 44. MS (ES para $\text{M}+1$): m/e 355.

Etapa 8



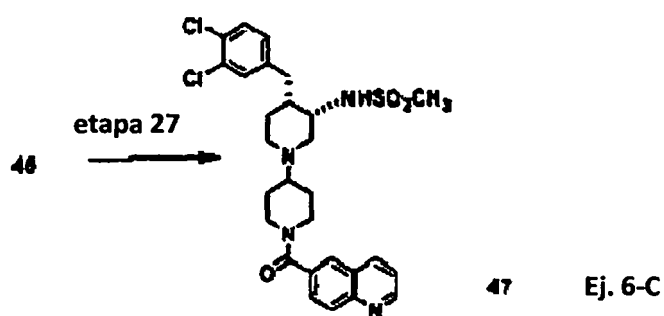
Se utilizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, para obtener compuesto 45. MS (ES para M+1): m/e 593.

Etapa 26



Se suspendieron compuesto 45 (0'080 g, 0'13 mmoles) y CO_3K_2 (0'080 g, 0'58 mmoles) en MeOH (1'5 ml) y agua (0'5 ml), se agitó a 23°C durante 3 días, y se concentró. Se añadieron CH_2Cl_2 (15 ml) y agua (10 ml), se separó la capa acuosa y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados, desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH- CH_2Cl_2 1:10, después 1:5, MeOH al 4% con NH_3 - CH_2Cl_2) dio 0'052 g (0'10 mmoles, 77%) del producto 46 como espuma blanca. MS (ES para M+1): m/e 477.

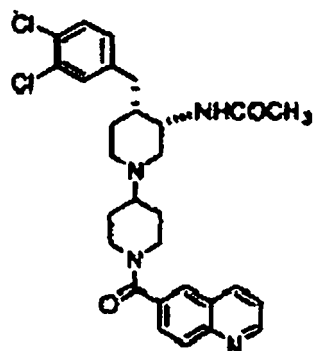
Etapa 27



Se disolvió compuesto 46 (0'027 g, 0'054 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), y se añadieron Et_3N (0'050 ml, 0'36 mmoles) y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0'015 ml, 0'19 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió NaOH 1N (10 ml), y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (eluyente: MeOH- CH_2Cl_2 1:10) dio 0'019 g (0'032 mmoles, 60%) del compuesto 47 como espuma blanca. MS (ES para M+1): m/e 575.

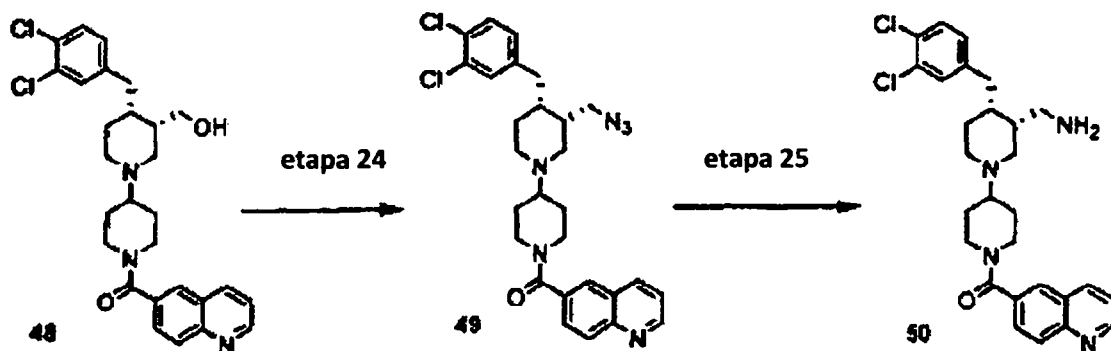
Ejemplo 6-D

Fue preparado conforme al mismo procedimiento, utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de mesilo:

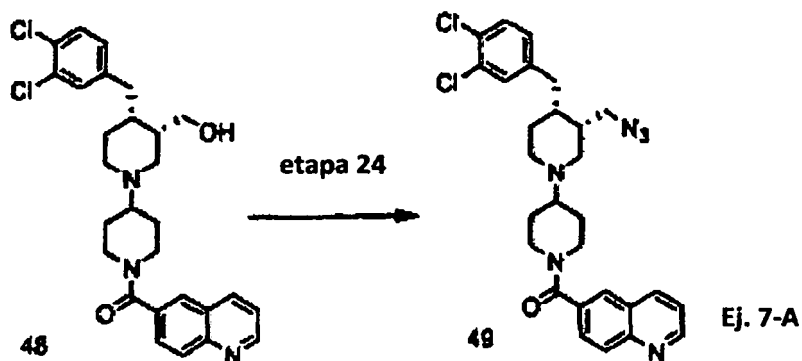


Ej. 6-D; MS: m/e

Ejemplo 7



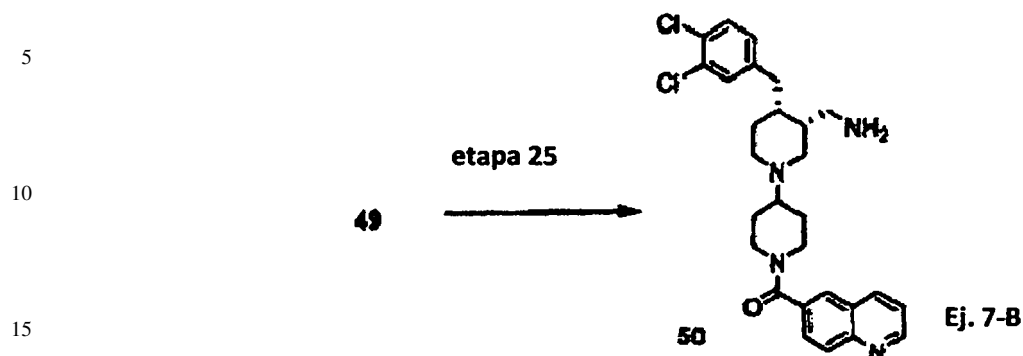
Etapa 24



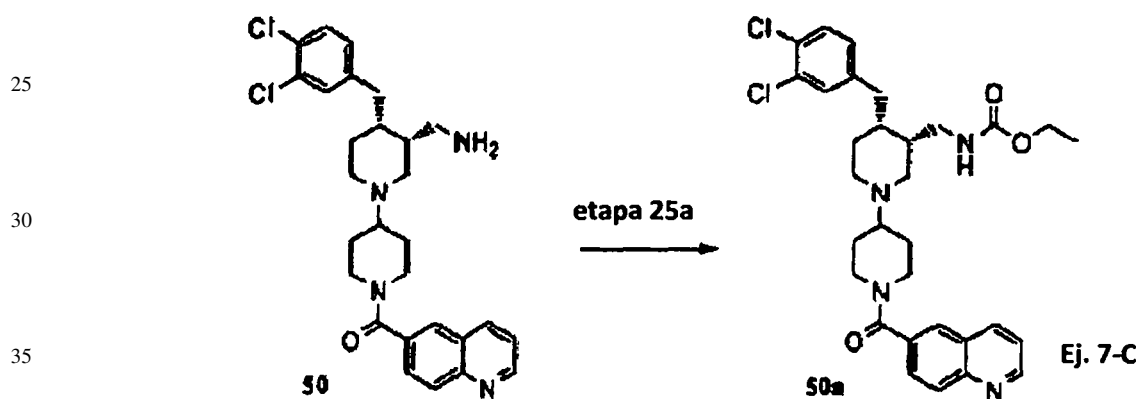
Ej. 7-A

Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, Etapa 24, se preparó compuesto 49. MS (ES para M+1): m/e 537.

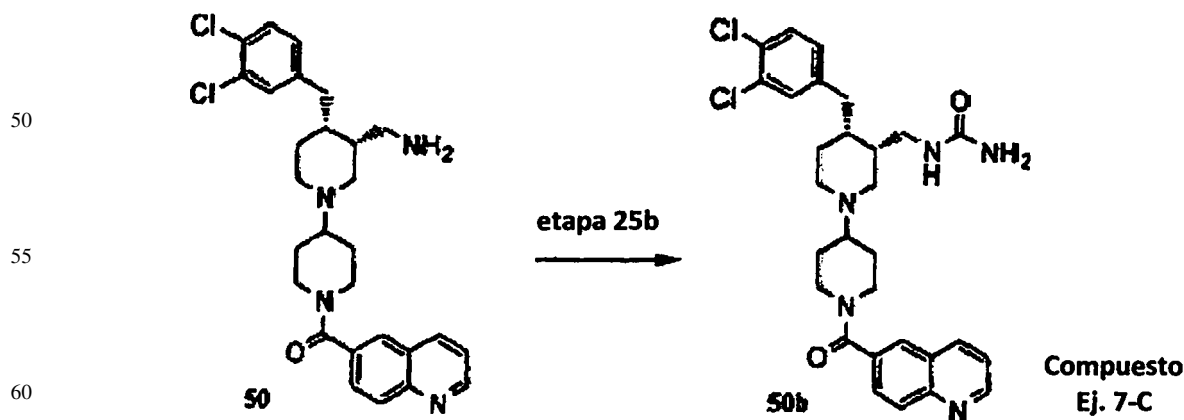
Etapa 25



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, Etapa 25, se preparó compuesto 50 pero sin añadir el TFAA. MS (ES para M+1): m/e 511.

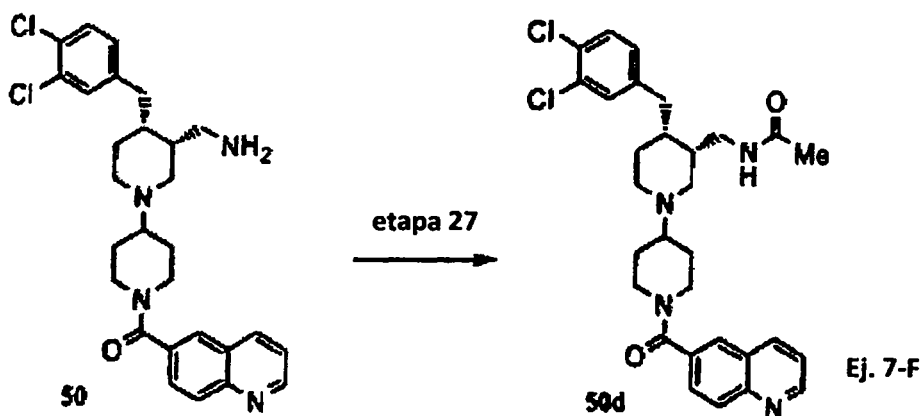
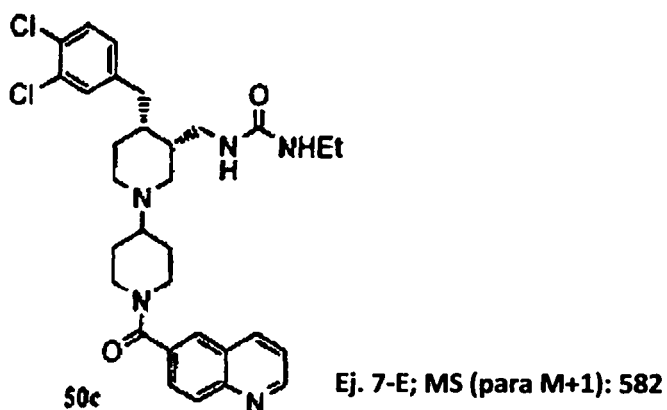


40 Se disolvió compuesto 50 (67 mg, 0'13 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), y se añadieron Et_3N (0'12 ml, 0'86 mmoles) y cloroformiato de etilo (0'04 ml, 0'42 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió NaOH 1N (5 ml), y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron desecadas (SO_4Mg), filtradas, y concentradas. La purificación mediante TLC preparativa en gel de sílice (eluyente: MeOH al 10%- CH_2Cl_2) dio 41 mg (51%) del producto 50a (Ej. 7-C) como espuma blanca. MS (para M+1): m/e 583.

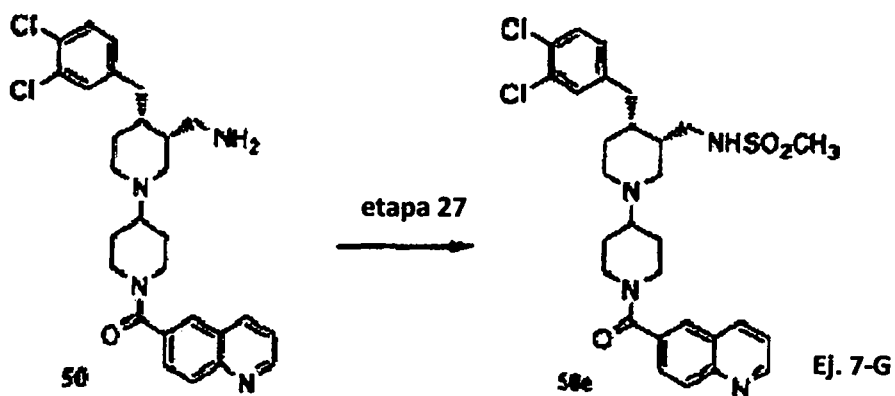


65 Se disolvió compuesto 50 (73'4 mg, 0'20 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), y se añadieron Et_3N (0'17 ml, 1'22 mmoles) y trimetilsilil isocianato (0'08 ml, 0'59 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadió NaOH 1N (5 ml), y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron desecadas (SO_4Mg), filtradas, y concentradas. La purificación mediante TLC preparativa en gel de sílice (eluyente: MeOH al 10% con $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) dio 42 mg (38%) del producto 50b (Ej. 7-D) como espuma blanca. MS (para M+1): m/e 554.

Conforme a un procedimiento similar, se preparó el compuesto siguiente:

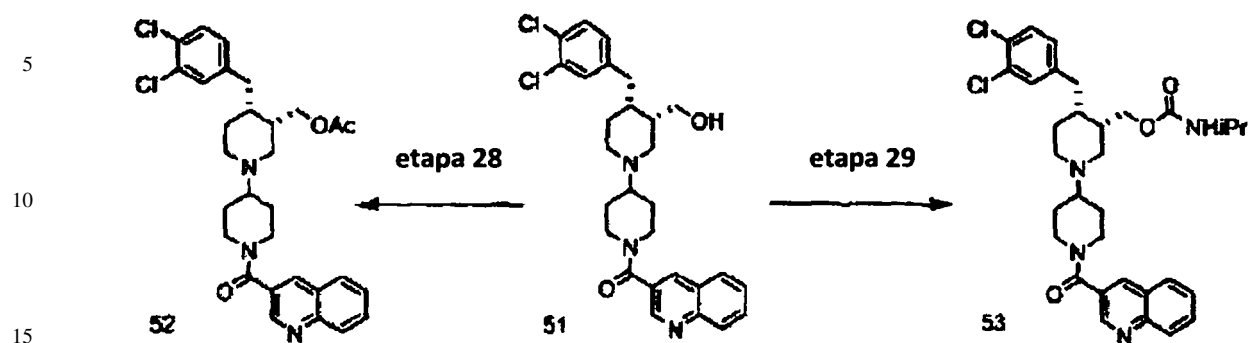


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, Etapa 27, se preparó el compuesto 50d (Ej. 7-F) con cloruro de acetilo en lugar de cloruro de mesilo. MS (para M+1): m/e 553.

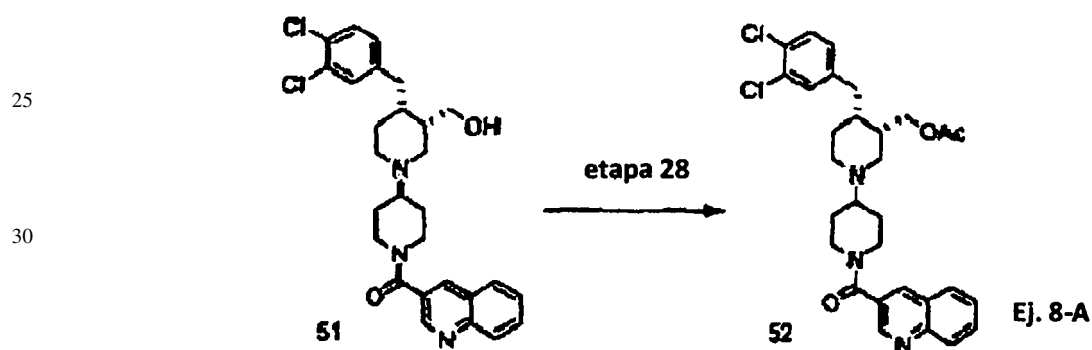


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, Etapa 27, se preparó el compuesto 50e (EJ. 7-G). MS (para M+1): m/e 589.

Ejemplo 8

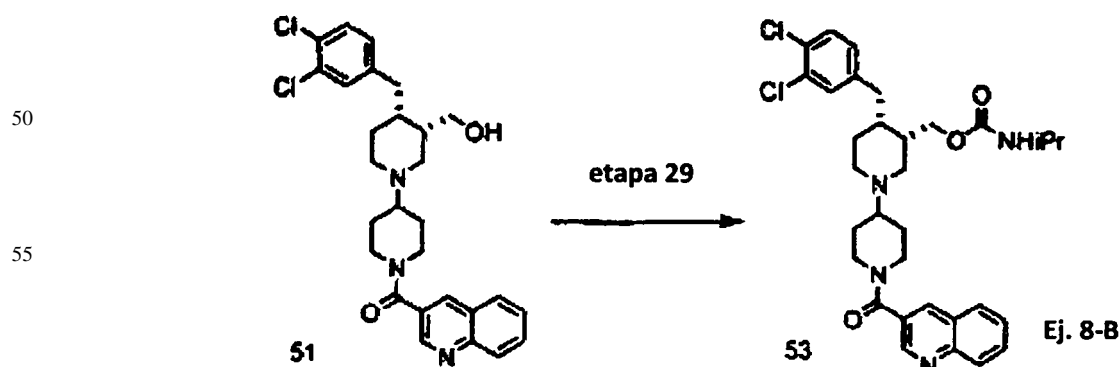


Etapa 28



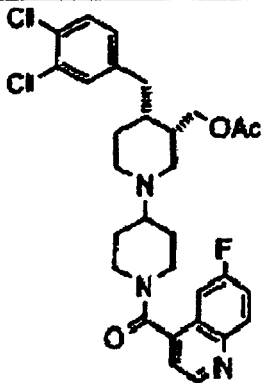
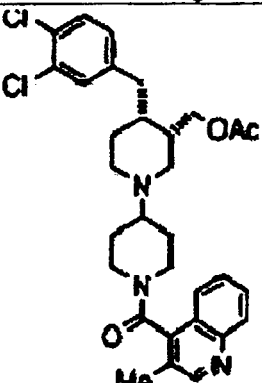
Se disolvió compuesto 51 (0'20 g, 0'39 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml), y se añadieron Et_3N (0'060 g, 0'083 ml, 0'59 mmoles) y cloruro de acetilo (0'037 g, 0'033 ml, 0'47 mmoles). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr, se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5% con NH_3 - CH_2Cl_2) dio 0'20 g (0'36 mmoles, 93%) del producto 52 como espuma blanca. MS (FAB para M+1): m/e 554.

Etapa 29

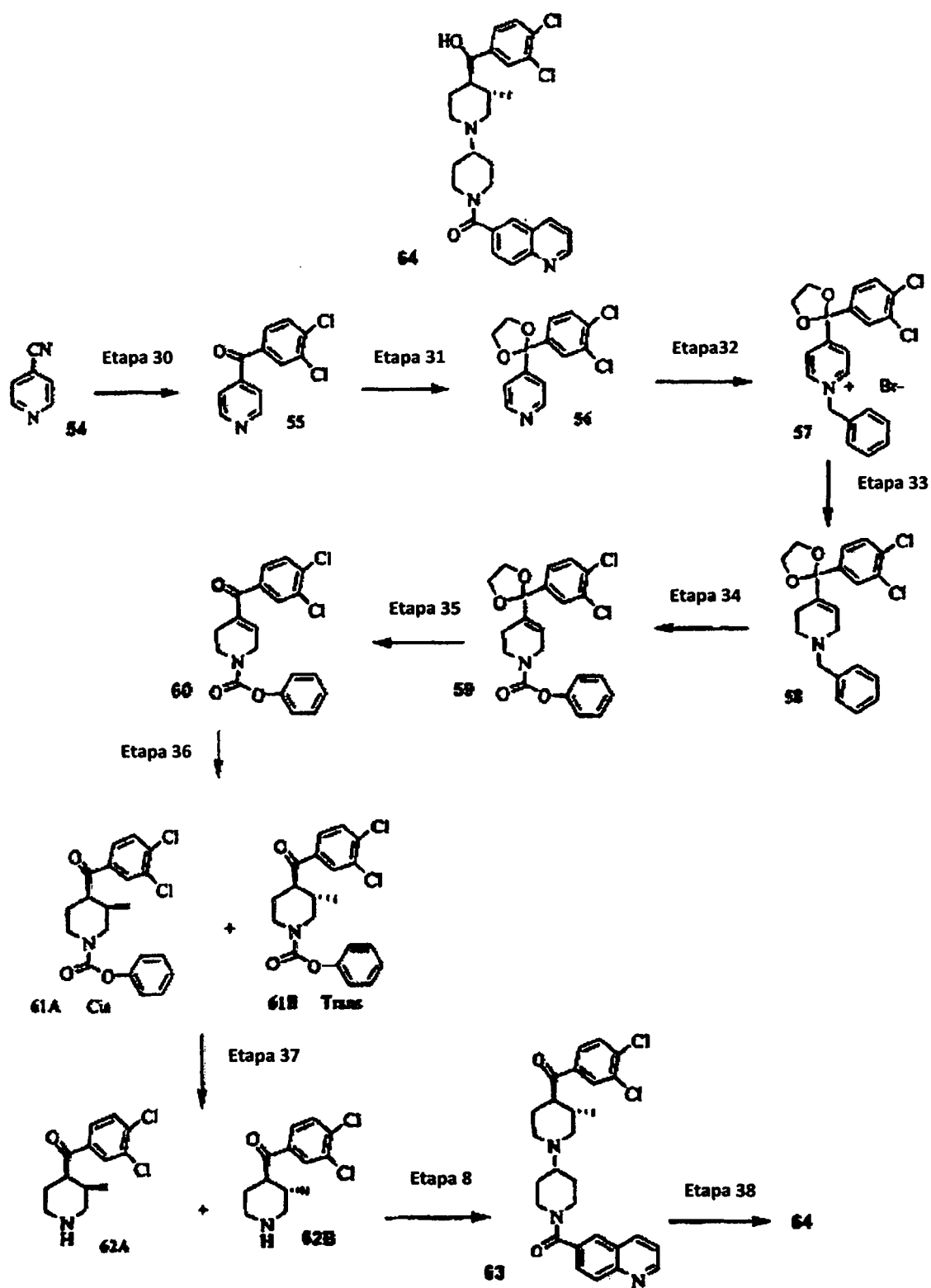


Se disolvió compuesto 51 (0'20 g, 0'39 mmoles) en THF seco (10 ml), y se añadieron Et_3N (0'12 g, 0'17 ml, 1'17 mmoles) e isocianato de isopropilo (0'075 g, 0'086 ml, 0'89 mmoles). Se puso la mezcla a reflujo durante 16 hr, después se añadió NaOH 0'5N (20 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 3% con NH_3 - CH_2Cl_2) dio 0'22 g (0'37 mmoles, 95%) del producto 53 (Ej. 8-B) como espuma blanca. MS (FAB para M+1): m/e 597.

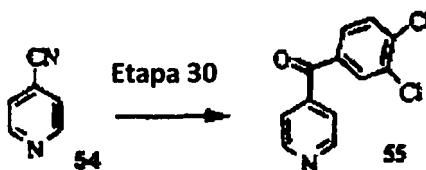
Conforme a un procedimiento similar, se prepararon los compuestos siguientes:

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
8-C		572
8-D		568

Ejemplo 9

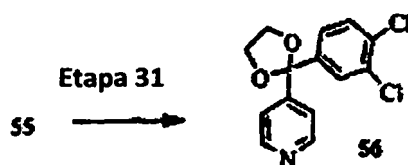


Etapa 30



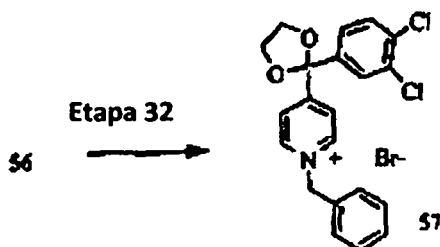
15 Una solución de 1-bromo-3,4-diclorobenceno (16'92 g, 0'074 moles) en Et₂O (100 ml) fue añadida a una suspensión de virutas de magnesio en Et₂O (60 ml), y se puso la mezcla a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a 23°C y se añadió rápidamente, con agitación vigorosa, una solución de 4-cianopiridina 54 (7'80 g, 0'075 moles) en Et₂O:THF 1:1 (150 ml). Se puso la mezcla a reflujo durante 24 hr, después se enfrió a 23°C. Se añadió hielo (100 g), seguido por SO₄H₂ al 50% (50 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hr. Se añadió Et₂O (100 ml), se separó la capa acuosa, se basificó con NaOH al 10%, y se extrajo con EtOAc (2x250 ml). La capa orgánica combinada fue desecada (SO₄Na₂), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30%:CH₂Cl₂) dio 12 g (0'047 moles, 64%) del producto 55 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 252.

Etapa 31



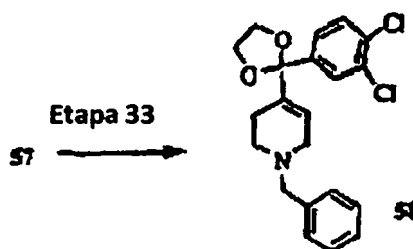
30 Una mezcla de compuesto 55 (10 g, 40 mmoles), etilenglicol (25 ml) y ácido paratoluensulfónico (8'56 g, 45 mmoles) en tolueno (200 ml) fue puesta a reflujo durante 36 hr, utilizando una trampa Dean-Stark para eliminar agua. La reacción fue enfriada a 23°C y basificada con CO₃Na₂ al 10%. La reacción fue extraída con Et₂O, y la capa orgánica desecada (SO₄Mg), filtrada y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30%:CH₂Cl₂) dio 11 g (37 mmoles, 100%) del producto 56 como aceite incoloro. MS (FAB para M+1): m/e 296.

Etapa 32



50 Se añadió bromuro de bencilo (7 ml, 58'5 mmoles) a una solución de compuesto 56 (9 g, 30'5 mmoles) en acetona (250 ml) a 23°C, después se agitó durante 16 hr. Se añadió Et₂O (300 ml), y el precipitado filtrado, lavado con Et₂O (100 ml), y desecado para dar 9 g (23'3 mmoles, 76%) del producto 57 como sólido blanco. MS (FAB para M+1): m/e 386.

Etapa 33

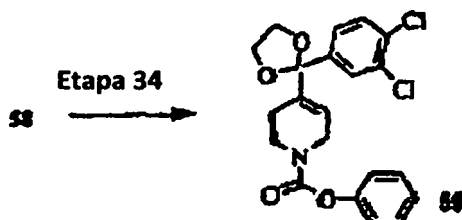


65 Se añadió NaBH₄ (1 g, 27 mmoles) a una solución de compuesto 57 (4 g, 10'33 mmoles) en MeOH (80 ml) a 0°C, después se calentó a 23°C y se agitó durante 4 hr. Se evaporó el disolvente, se añadió CO₃HNa (100 ml), y se

ES 2 324 224 T3

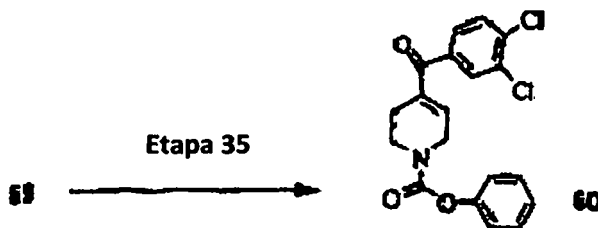
extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (300 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO_4Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 20%- CH_2Cl_2) dio 3'5 g (8'97 mmoles, 87%) del producto 58 como aceite. MS (FAB para M+1): m/e 391.

Etapa 34



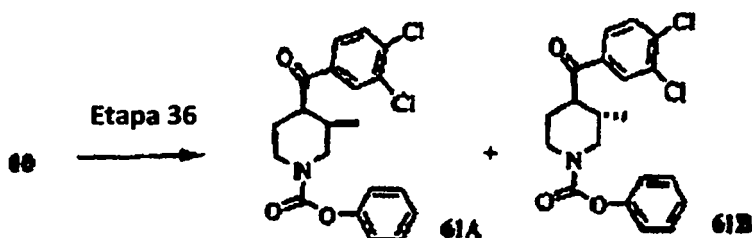
Se añadió cloroformiato de fenilo (3 ml, 23'8 mmoles) a una solución de compuesto 58 (4'0 g, 10'2 mmoles) y Et_3N (2 ml, 14'4 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a 23°C , después se puso a reflujo durante 1 hr. La reacción fue enfriada, concentrada, se añadió agua, la mezcla extraída con CH_2Cl_2 , desecada (SO_4Mg), filtrada y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 30%-hexano) dio 4'1 g (9'78 mmoles, 76%) del producto 59 como aceite blanco. MS (FAB para M+1): m/e 420.

Etapa 35



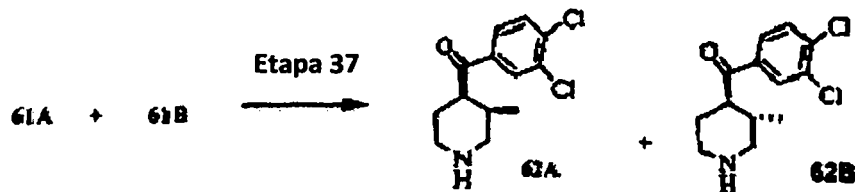
Se añadió p-TSA (0'70 g, 3'67 mmoles) a una solución de compuesto 59 (1'0 g, 2'38 mmoles) en acetona:agua 3:1 (20 ml), después se puso a reflujo durante 3 hr. Se enfrió la mezcla y se añadió CO_3Na_2 al 5% (50 ml). La mezcla fue extraída con EtOAc, desecada (SO_4Na_2), filtrada y concentrada para dar 0'80 g (2'13 mmoles, 89%) del producto 60. MS (FAB para M+1): m/e 376.

Etapa 36



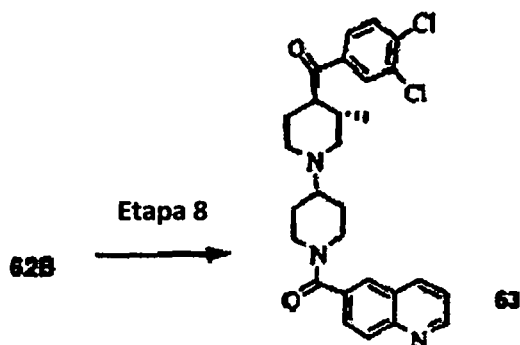
Se añadió CH_3Li (1'6 ml, 1'6 mmoles) a una suspensión de CuI (99%, 304 mg, 1'6 mmoles) en Et_2O seco (5 ml) a 10°C , después se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se enfrió la reacción a -50°C , y se añadió una solución de compuesto 60 (200 mg, 0'533 mmoles) en Et_2O (5 ml). Se agitó la reacción a -50°C durante 1 hr, después se calentó a 0°C por encima de un periodo de 1 hr. La reacción fue apagada por la adición de agua (3 ml) y CO_3Na_2 al 10% (10 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 25%-hexano) dio 100 mg (0'256 mmoles, 48%) de compuesto 61A como sólido blanco, (FAB para M+1): m/e 391; y 45 mg (0'115 mmoles, 22%) de compuesto 61B como sólido blanco (FAB para M+1): m/e 391.

Etapa 37



15 Durante 4 hr se puso a reflujo una solución de compuestos 61A y 61B (mezcla 2:1, 500 mg, 1'28 mmoles) en SO_4H_2 al 50% (20 ml), después se enfrió a 23°C, se diluyó con agua, y se lavó con CH_2Cl_2 (30 ml). La capa acuosa fue basificada con NaOH al 10%, y extraída con CH_2Cl_2 (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados y concentrados para dar 345 mg (1'27 mmoles, 99%) de los productos 62A:62B (proporción 1:9) como sólido blanco. MS (FAB para M+1): m/e 272.

Etapa 8



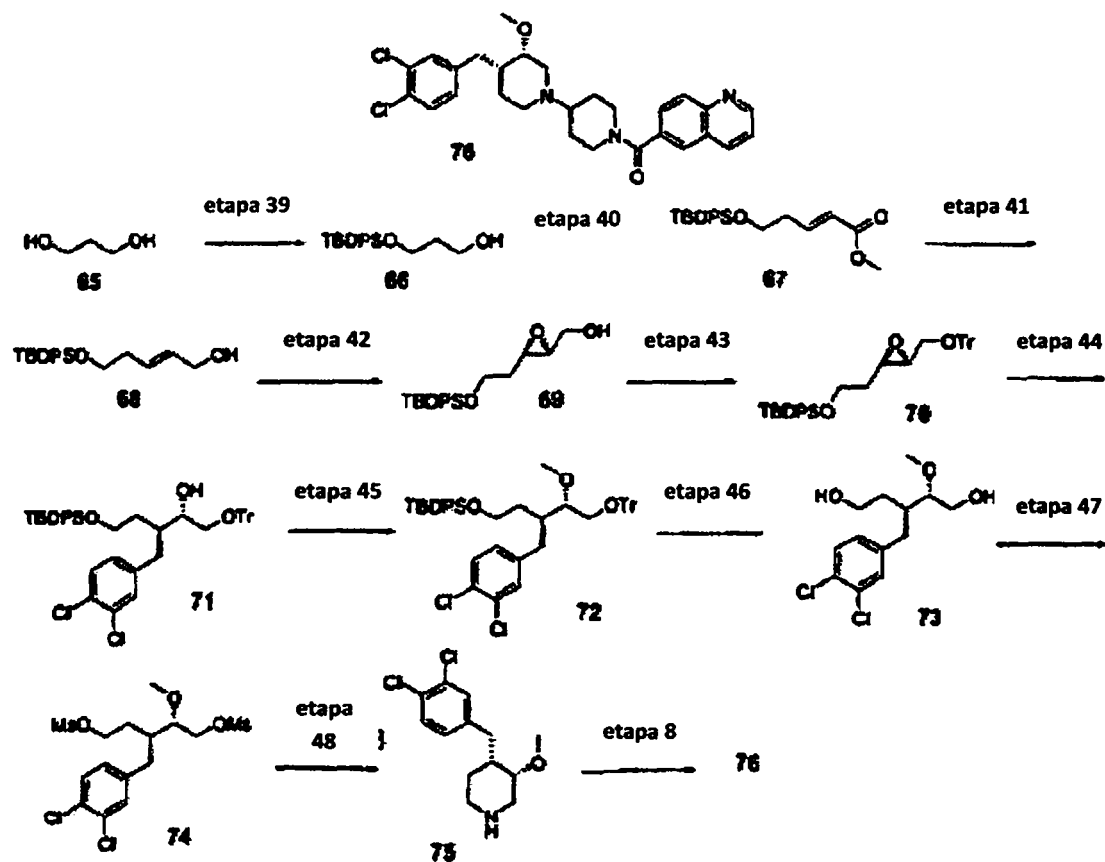
40 Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó compuesto 63 a partir de compuesto 62B. MS (FAB para M+1): m/e 510.

Etapa 38

45 Se añadió NaBH_4 (15 mg, 0'40 mmoles) a una solución de compuesto 63 (150 mg, 0'29 mmoles) en EtOH (5 ml) a 0°C, después se agitó a 23°C durante 16 hr. La mezcla resultante fue concentrada y se añadieron CH_2Cl_2 (100 ml), agua (50 ml) y NaOH al 10% (2 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5% con $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) dio 130 mg (0'25 mmoles, 86%) del producto 64 como mezcla de isómeros. MS (FAB para M+1): m/e 512.

55 (Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 10

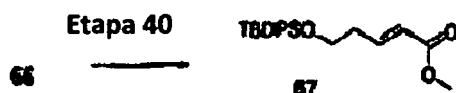


Etapa 39



Se suspendió NaH (5'26 g, 0'131 moles) en THF (300 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente compuesto 65 (10 g, 0'131 moles) a 0°C, después se agitó durante 30 minutos. Se disolvió TBDPS-Cl (17'0 ml, 0'065 moles) en THF (100 ml), y se añadió gota a gota a la reacción. La reacción fue agitada a 23°C durante 16 hr, apagada con agua, después se lavó la capa orgánica con CO₃HNa acuoso, salmuera, desecó (SO₄Na₂), filtró, y concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 10%-hexano) dio 18'31 g (0'058 moles, 89%) del producto 66. MS (M+1): m/e 315.

Etapa 40



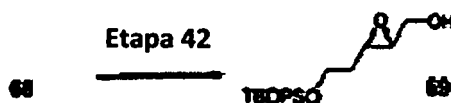
Se disolvió cloruro de oxalilo (0'416 ml, 4'77 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml), y se enfrió a -78°C. Se añadió DMSO (0'338 ml, 4'77 mmoles) gota a gota, y se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se disolvió compuesto 66 (1'0 g, 3'18 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml), y se añadió gota a gota. La mezcla fue agitada a -78°C durante 20 minutos. Se añadió Et₃N (1'33 ml, 9'54 mmoles) gota a gota, y se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se disolvió (trifenilfosforaniliden) acetato de metilo (1'59 g, 4'77 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml), y se añadió gota a gota, y la mezcla fue agitada a -78°C durante 10 minutos, después a 23°C durante 16 hr. La mezcla de reacción fue diluida con Et₂O (100 ml), y se filtró el precipitado. El filtrado fue lavado con agua, después salmuera, desecado (SO₄Na₂), filtrado, y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 3%-hexano) dio 0'65 g (55%) del producto 67. MS (M+1): 369.

Etapa 41



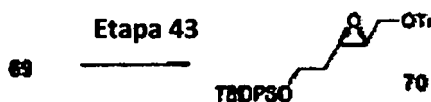
Se disolvió compuesto 67 (0'65 g, 1'67 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) bajo N_2 , y se enfrió a 0°C . Se añadió DIBAL-H (4'53 ml, 1'0M en hexano, 4'53 mmoles) gota a gota, y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 hr. Se añadió SO_4Na_2 acuoso saturado (10 ml), y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celita. El filtrado fue lavado con salmuera, desecado (SO_4Na_2), filtrado, y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 15%-hexano) dio 420 mg (1'23 mmoles, 70%) del producto 68. MS (LCMS para M+1) = 341.

Etapa 42



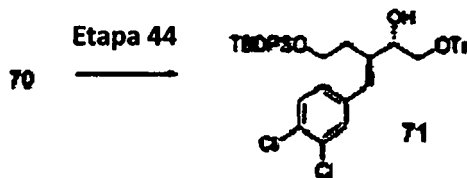
Se disolvió compuesto 68 (6'0 g, 17'6 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 ml) bajo N_2 . Se añadieron tamices moleculares (7 g, 4A), y se enfrió a -20°C . Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (5'2 ml, 17'6 mmoles), seguido por diisopropilo D(-)-tartrato (4'49 ml, 21'1 mmoles), y se agitó la mezcla a -20°C durante 40 minutos. Se añadió terc-butilhidroperóxido (5'3 ml, 5'0-6'0M en decano, 26'5-31'8 mmoles) lentamente, después se agitó a -10°C durante 4 días. Se añadió, gota a gota, una solución recién fabricada de $\text{SO}_4\text{Fe}\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /ácido cítrico (18 ml de 16'5 g/5'5 g en 50 ml de agua), y se agitó a -10°C durante 1 hr. La mezcla fue calentada a 23°C y filtrada a través de una almohadilla de celita. El filtrado fue lavado con salmuera dos veces, desecado (SO_4Na_2), filtrado, y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 10%-hexano hasta EtOAc al 20%-hexano) dio 1'49 g (4'18 mmoles, puro) y 8'08 (10'7 mmoles, 47% en mezcla con diisopropilo D(-)-tartrato) del producto 69 (rendimiento combinado del 84%). MS (M+1): 357.

Etapa 43



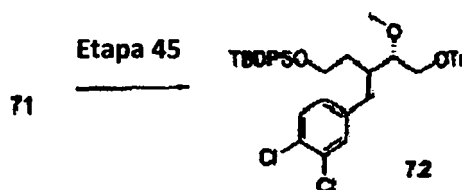
Se disolvió compuesto 69 (6'62 g, 47%, 8'73 mmoles) en CH_2Cl_2 (300 ml). Se añadió Et_3N (7'3 ml, 52'4 mmoles), seguido por cloruro de trifenilmetilo (7'3 g, 26'2 mmoles), y DMAP (cantidad catalítica). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr, después la solución fue lavada con agua dos veces, luego con salmuera, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 3%-hexano) dio 4'83 g (8'1 mmoles, 92%) del producto 70. MS (LCMS para M+1): 599.

Etapa 44



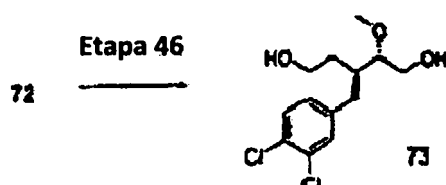
Se suspendió Mg (1'93 g, 79'4 mmoles) en Et_2O (50 ml). Se añadió un pedacito de I_2 , después se calentó a 45°C . Se añadió lentamente cloruro de 3,4-diclorobencilo (5'50 ml, 39'7 mmoles) en Et_2O (50 ml), y se agitó la mezcla a 45°C durante 2 hr, después se enfrió a 23°C . En un segundo matraz, se suspendió CuCN (71 mg, 0'79 mmoles) en Et_2O (20 ml), después se enfrió a -30°C bajo N_2 . El reactivo de Grignard fue canulado hacia el segundo matraz, calentado después a -15°C . Se añadió gota a gota compuesto 70 (4'75, 7'94 mmoles) en Et_2O (50 ml). La mezcla fue agitada a -15°C durante la noche, calentada después a 23°C , y agitada durante 24 hr. La mezcla de reacción fue apagada con citrato sódico acuoso al 25% a 0°C , y el producto extraído con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, desecados (SO_4Na_2), filtrados, y concentrados. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 3% hasta el 6%-hexano) dio 3'73 g (4'9 mmoles, 62%) del producto 71. MS (M+1): 759.

Etapa 45



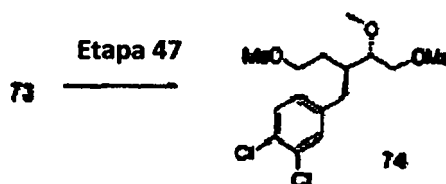
Se disolvió compuesto 71 (1'5 g, 2'0 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml), y se enfrió a 0°C . Se añadió 2,6-di-terc-butilpiridina (1'35 ml, 6 mmoles) seguido por triflato de metilo, y se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 , lavada con agua, salmuera, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 3%-hexano) dio 1'35 g (87%) del producto 72. MS ($M+23$): 795.

Etapa 46



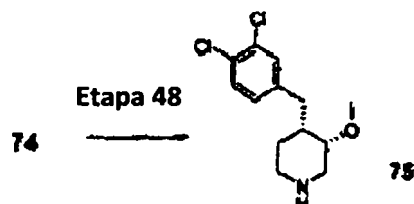
Se disolvió compuesto 72 (1'35 g, 1'7 mmoles) en MeOH (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió ClH en 1,4-dioxano (20 ml, 4M). La mezcla fue agitada a 23°C durante 30 minutos, después concentrada, redisoluelta en EtOAc, lavada con CO_3HNa acuoso, salmuera, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:hexano 1:1, después MeOH al 5% - CH_2Cl_2) dio 0'261 g (0'89 mmoles, 52%) del producto 73. MS ($M+1$): 293.

Etapa 47



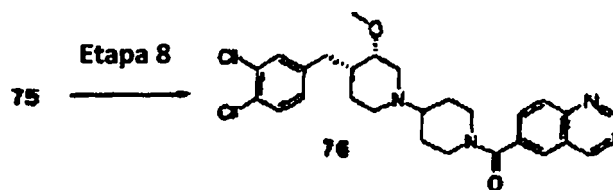
Se disolvió compuesto 73 (0'261 g, 0'89 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió Et_3N (0'5 ml, 3'56 mmoles), y se enfrió la mezcla a 0°C . Se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0'21 ml, 2'67 mmoles) gota a gota. La mezcla fue agitada a 0°C durante 1 hr, calentada después a 23°C , diluida con CH_2Cl_2 , lavada con ClH 1N dos veces, salmuera, desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada para dar 0'391 g (0'87 mmoles, 98%) del producto 74. MS ($M+23$): 471.

Etapa 48



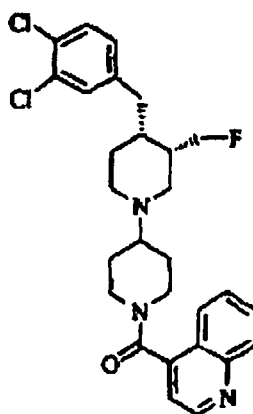
Se disolvió compuesto 74 (0'391 g, 0'87 mmoles) en CH_3CN (15 ml), en un tubo cerrado. Se añadió $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (15 ml, 30%). El tubo fue cerrado y la mezcla agitada a 23°C durante 3 días. Se eliminó el CH_3CH a vacío, la mezcla resultante fue extraída con CH_2Cl_2 , desecada (SO_4Na_2), filtrada, y concentrada. La purificación mediante TLC preparativa en gel de sílice (eluyente: MeOH al 10% con NH_3 - CH_2Cl_2) dio 76 mg (0'28 mmoles, 32%) del producto 75. MS ($M+1$): 274.

Etapa 8

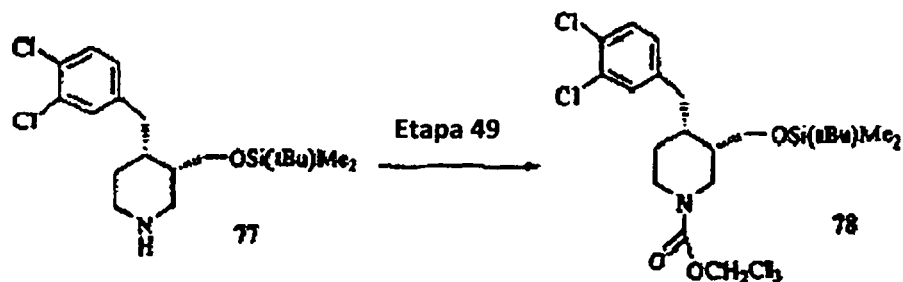


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó compuesto 76 a partir de compuesto 75. MS (M+1): m/e 513.

Ejemplo 11-A

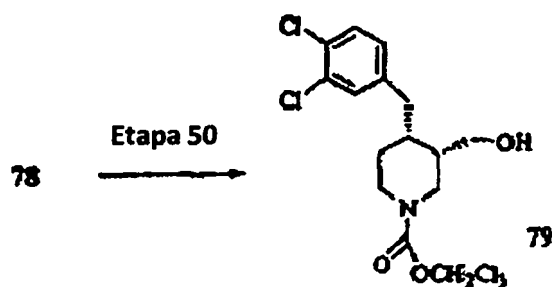


Etapa 49



Se añadió Et₃N (4 ml, 28.8 mmoles) a una solución de compuesto 77 (4.0 g, 10.3 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 23°C. Se añadió cloroformato de tricloroetilo (4 ml, 29.1 mmoles), y se agitó la reacción a 23°C durante 16 hr. Se añadieron agua (130 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO₄Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 20% v/v:CH₂Cl₂) dio 4.0 g (68%) del producto 78 como aceite. MS (FAB para M+1): m/e 564.

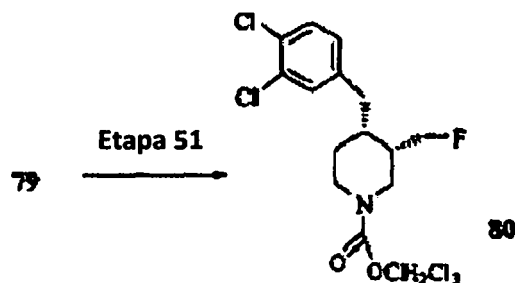
Etapa 50



ES 2 324 224 T3

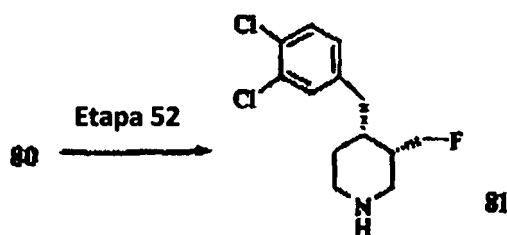
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1'0M en THF, 15 ml, 15 mmoles) a una solución de compuesto 78 (4'0 g, 7'10 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), y se agitó a 23°C durante 16 hr. Se añadieron agua (100 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO₄Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona al 20% v/v:CH₂Cl₂) dio 2'5 g (94%) del producto 79 como aceite.

Etapa 51



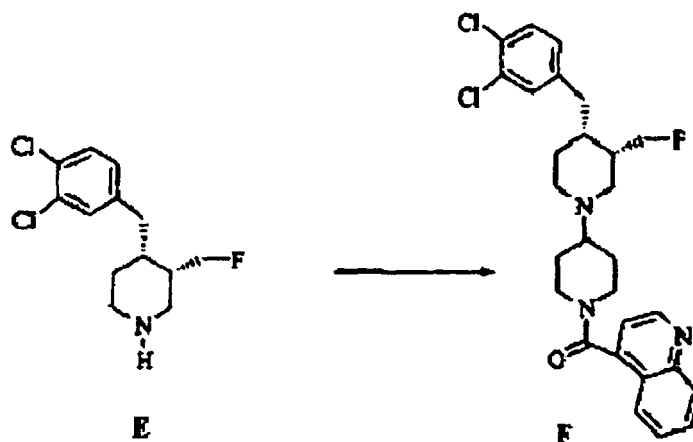
Se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (1'0 ml, 5'4 mmoles) a una solución de compuesto 79 (1'0 g, 2'65 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C, y después se agitó la mezcla a 23°C durante 16 hr. Se añadieron agua (10 ml) y CO₃Na₂ al 10% (10 ml), y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO₄Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetona:CH₂Cl₂:hexanos 1:5:5) dio 0'60 g (1'33 mmoles, 50%) del producto 80 como aceite. MS (FAB para M+1): m/e 450.

Etapa 52



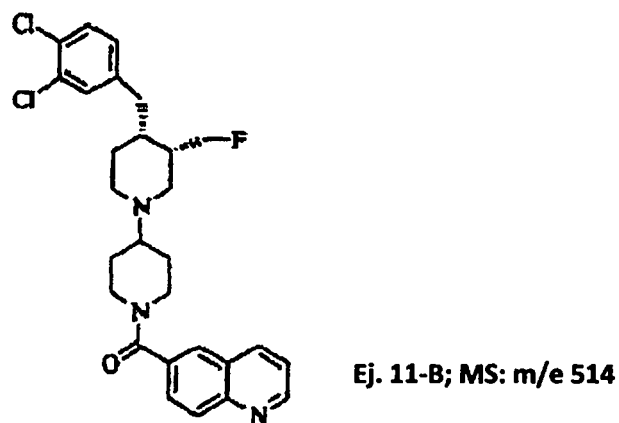
Una suspensión de compuesto 80 (300 mg, 0'668 mmoles) y zinc metal (250 mg, 3'83 mmoles) en AcOH glacial (5 ml) fue agitada a 70°C durante 1 hr. La reacción se enfrió y concentró. Se añadieron agua (50 ml) y NaOH al 10% (5 ml), y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica fue separada, desecada (SO₄Mg), filtrada, y concentrada para dar 150 mg (0'54 mmoles, 81%) del producto 81. MS (FAB para M+1): m/e 276.

Etapa 8

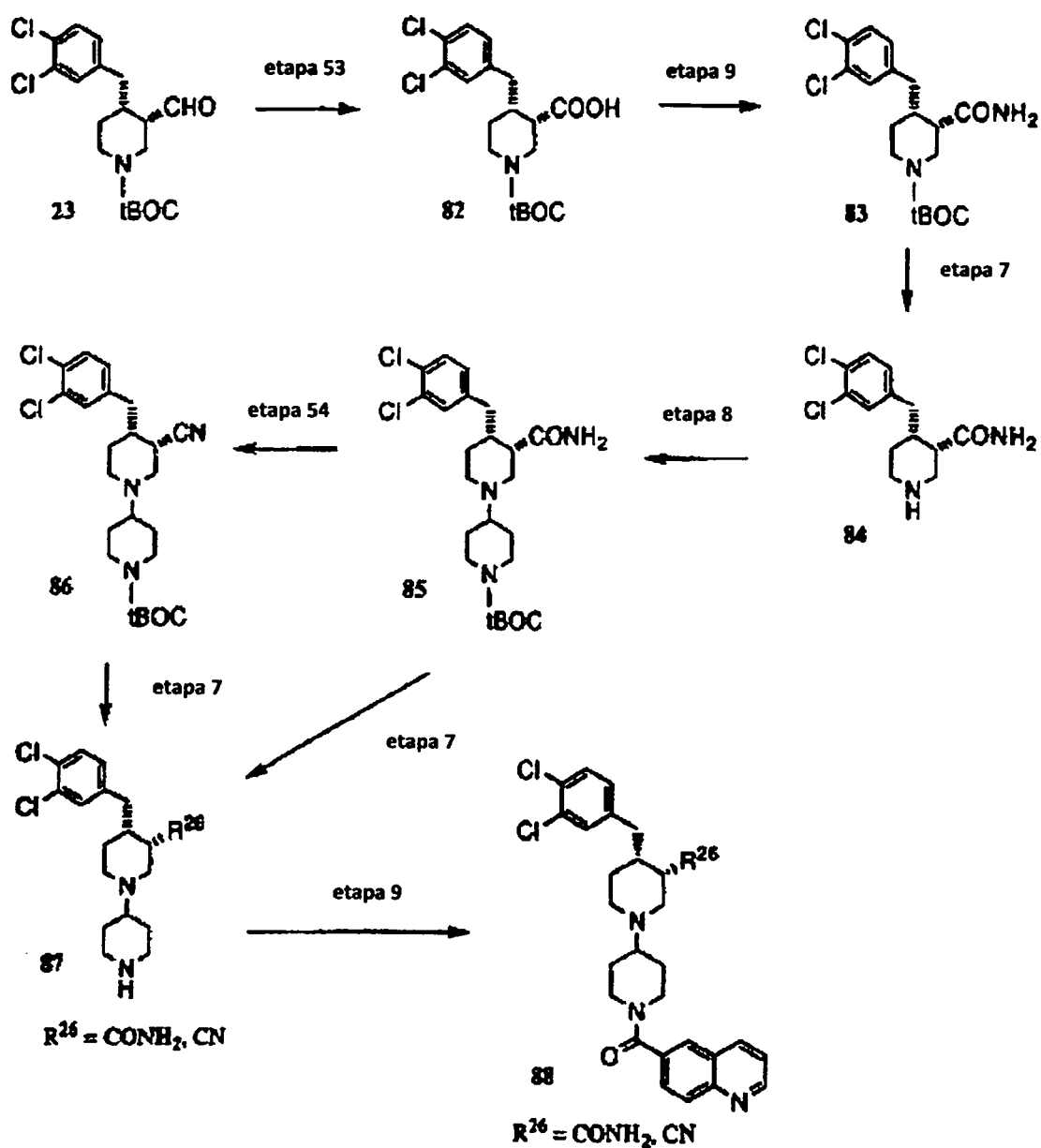


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó el compuesto del Ejemplo 11-A. MS: m/e 514.

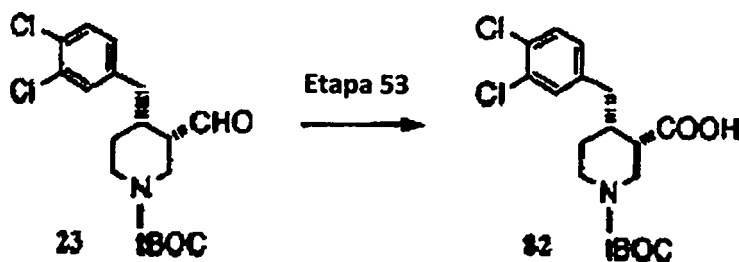
Utilizando un procedimiento similar, se preparó el compuesto del Ejemplo 11-B:



Ejemplo 12

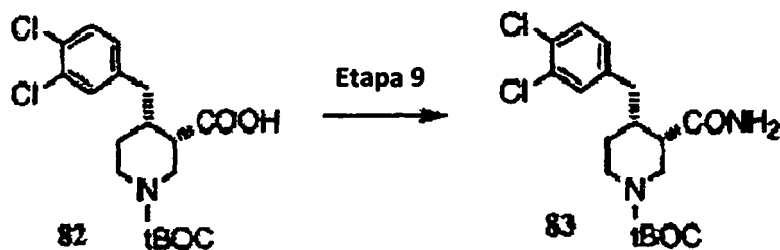


Etapa 53



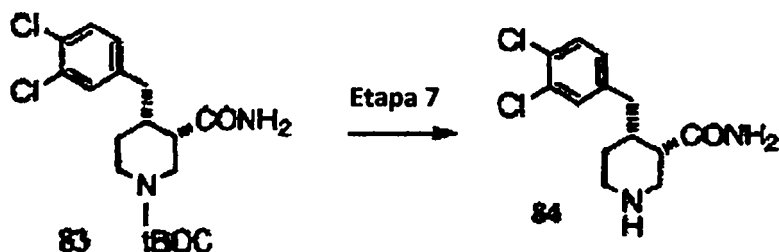
Se disolvió compuesto 23 (5'00 g, 13'5 mmoles) en acetona (60 ml), y se añadió permanganato potásico (4'50 g, 28'5 mmoles) en agua (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 3 hr. Se añadió bisulfato sódico (50 g) hasta que se obtuviese una solución incolora. La mezcla resultante fue filtrada, el sólido fue lavado con agua, y se extrajo el filtrado con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO₄Mg), filtrados, y concentrados para dar 4'60 g (11'9 mmoles) 88% del producto 82 como sólido blanco. MS (ES para M+1): m/e 388.

Etapa 9



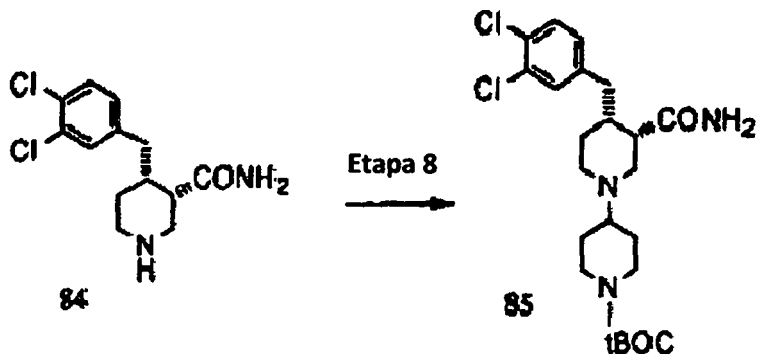
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 9, se preparó el compuesto 83. MS (ES para M+1): m/e 387.

Etapa 7



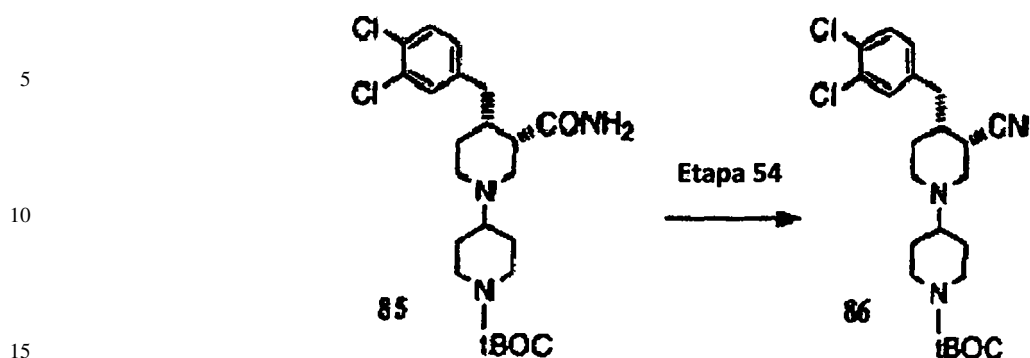
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se preparó el compuesto 84. MS (ES para M+1): m/e 287.

Etapa 8



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se preparó el compuesto 85. MS (ES para M+1): m/e 470.

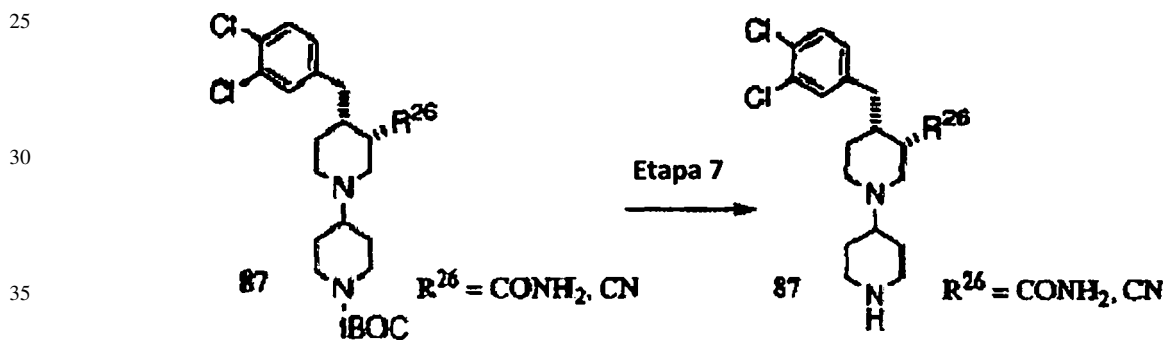
Etapa 54



Se disolvió compuesto 85 (1'00 g, 2'13 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió reactivo de Burgess (1'78 g, 7'45 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 16 hr. Se evaporó el disolvente, y el producto bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 3%- CH_2Cl_2) para dar el producto 86 como aceite. MS (M+1): m/e 452.

20

Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los siguientes intermedios.

40

45

50

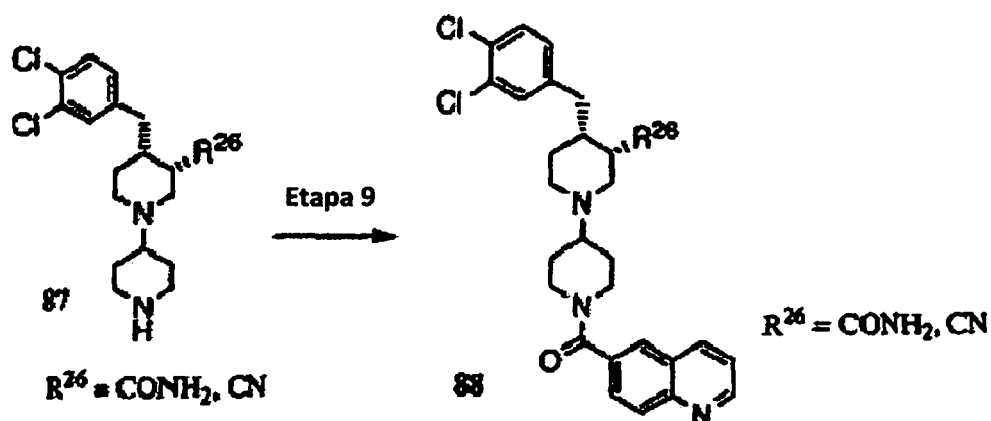
55

60

65

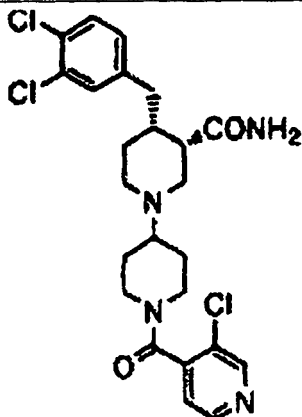
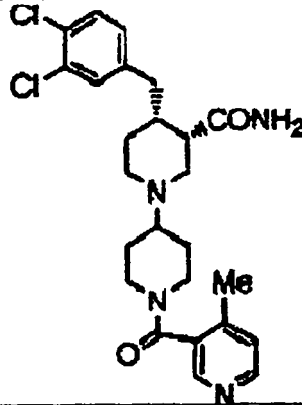
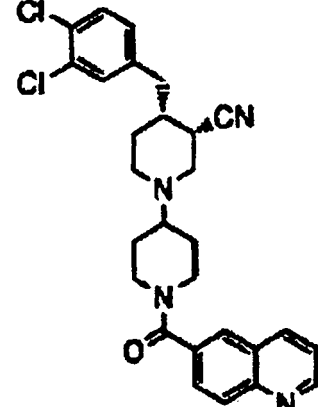
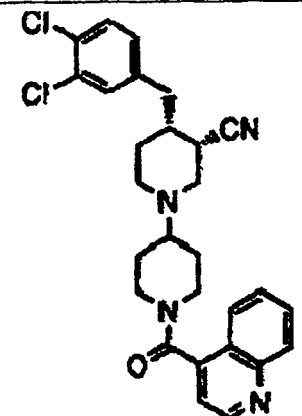
Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	370
	352

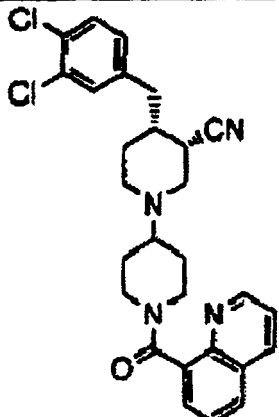
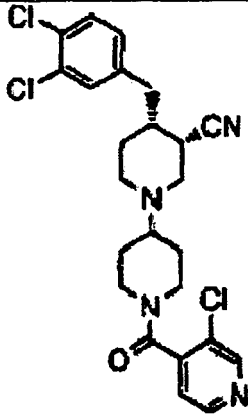
Etapa 9



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 9, se prepararon los siguientes compuestos.

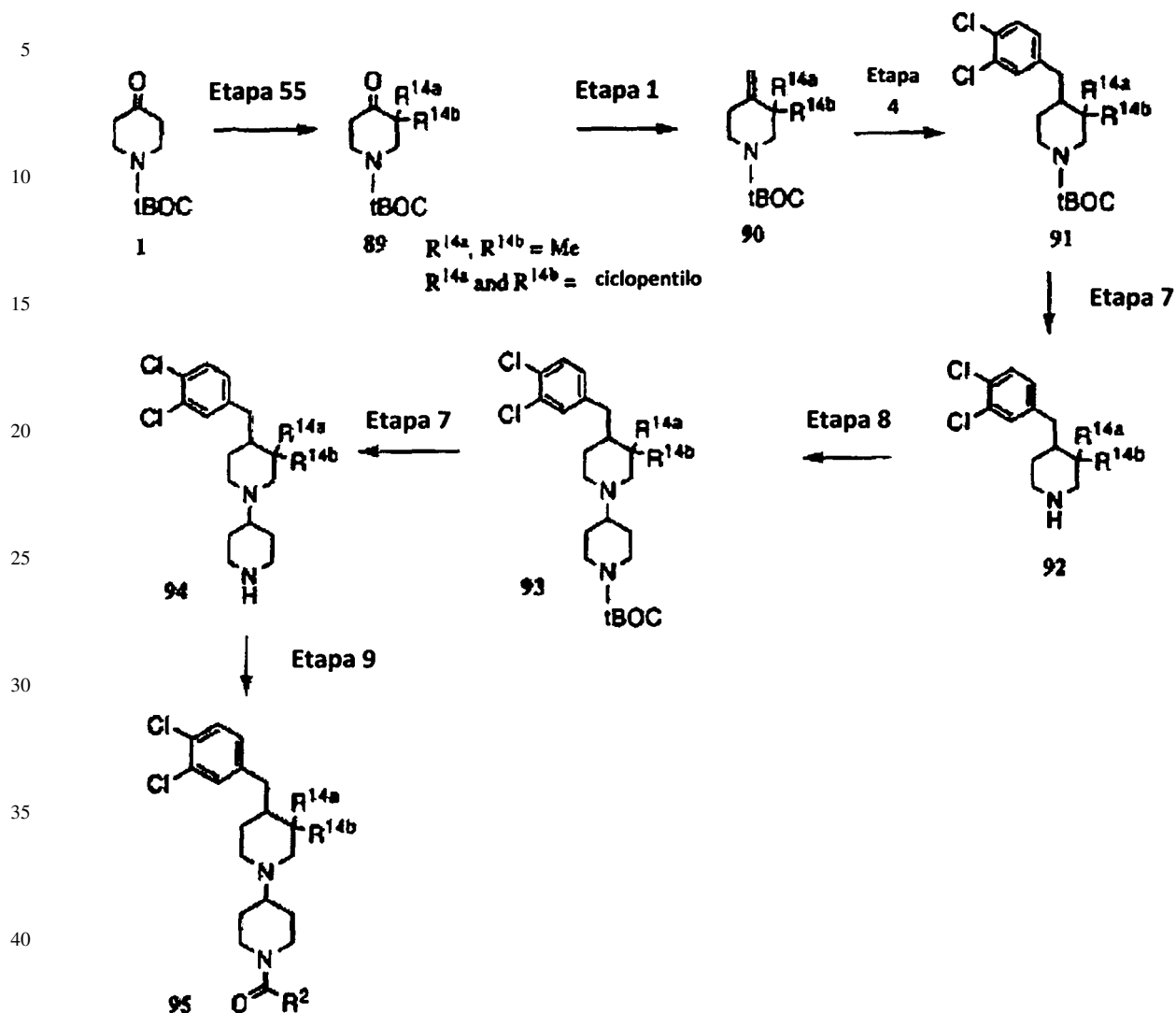
Ej.	Compuesto	MS (Cl, FAB o ES)
12-A		525
12-B		525
12-C		525

12-D		509
12-E		489
12-F		507
12-G		507

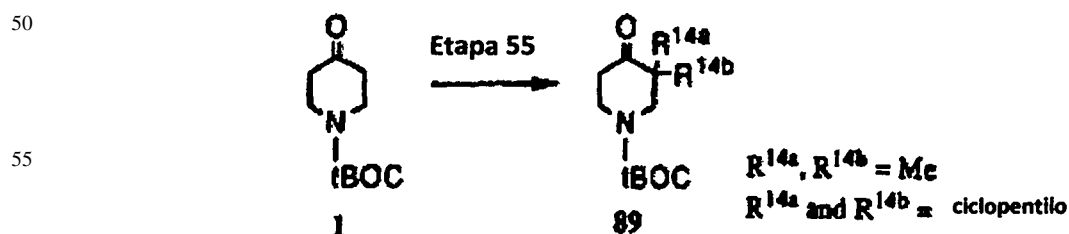
12-H		491
12-I		491

(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplo 13

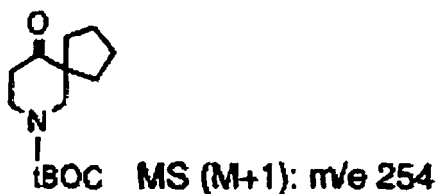


Etapa 55

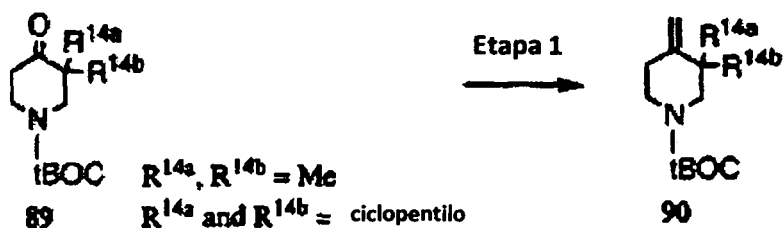


60 Se disolvió compuesto 1 (15'95 g, 0'080 moles) en THF (400 ml) bajo una atmósfera de N_2 , y se enfrió a $0^\circ C$. Se añadió NaH (6'72 g, 60% en aceite, 0'168 moles) en porciones, y se agitó la mezcla de reacción a $0^\circ C$ durante 30 minutos. Se añadió CH_3I (28'5 g, 12'5 ml, 0'201 moles), y se agitó la mezcla de reacción a $23^\circ C$ durante 48 hr. El disolvente fue eliminado, se añadió agua, y la mezcla resultante fue extraída con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron desecados (SO_4Mg), filtrados, y concentrados. El producto bruto fue recrystalizado dos veces en pentano para dar 8'97 g (0'039 moles, 49%) del producto 89 como sólido blanco. La purificación del líquido madre mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 5%-hexano hasta EtOAc al 20%-hexano) dio un adicional de 5'00 g (0'022 moles, 27%) del producto 89 como sólido blanco. MS (M+1): m/e 228.

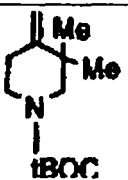
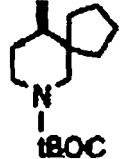
Utilizando un procedimiento similar, se preparó el siguiente intermedio:



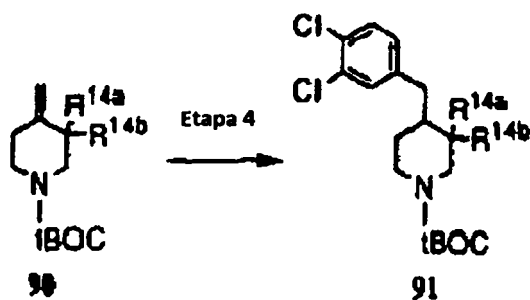
Etapa 1



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 1, se prepararon los siguientes intermedios.

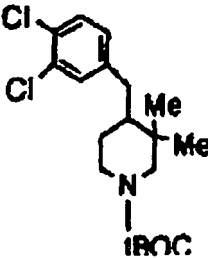
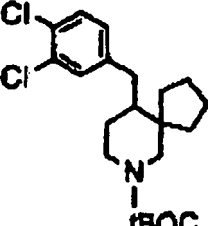
Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	226
	252

Etapa 4

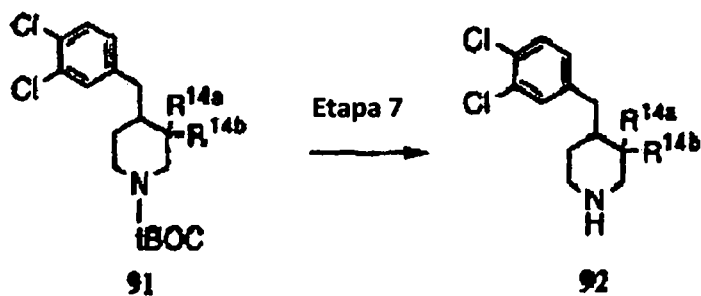


ES 2 324 224 T3

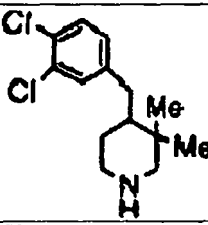
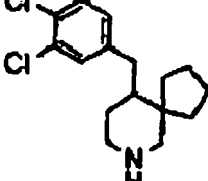
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 4, se prepararon los siguientes intermedios:

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	M+2-tBu(57) = 316
	398

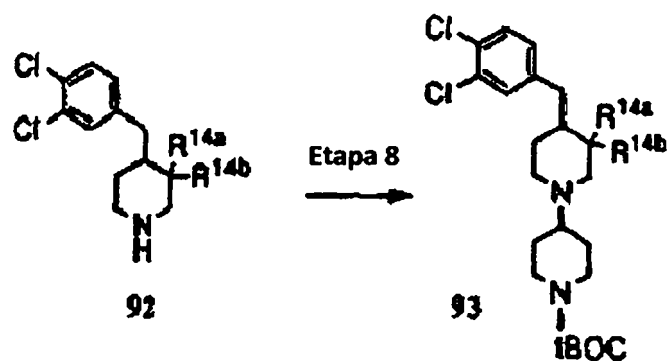
Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los siguientes intermedios:

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	272
	298

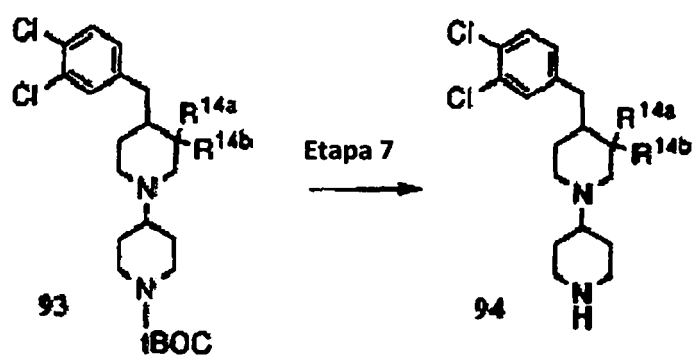
Etapa 8



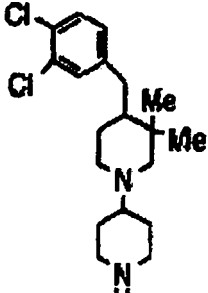
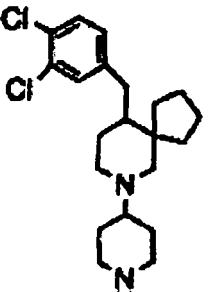
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se prepararon los siguientes intermedios.

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	455
	481

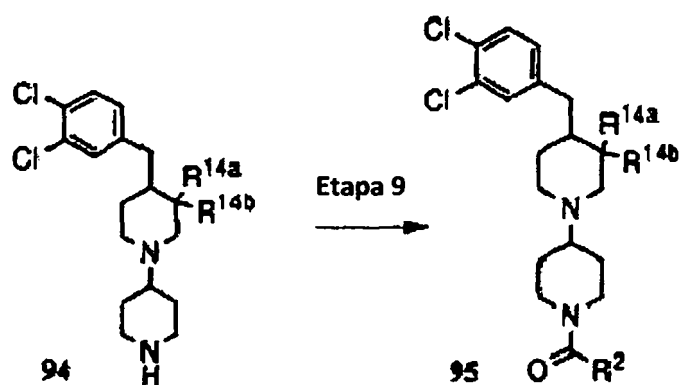
Etapa 7



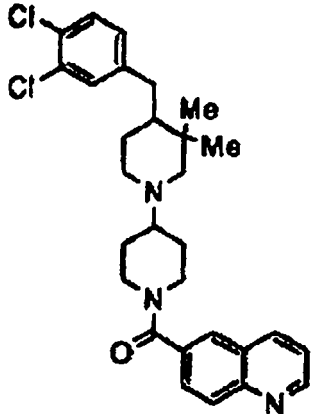
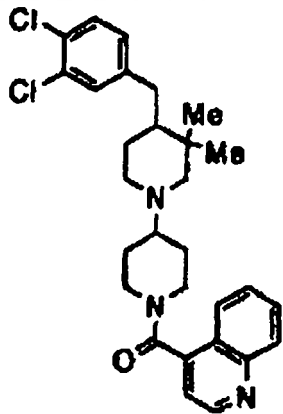
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los siguientes intermedios.

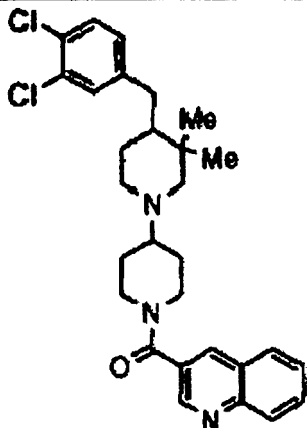
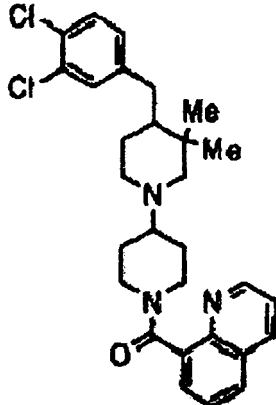
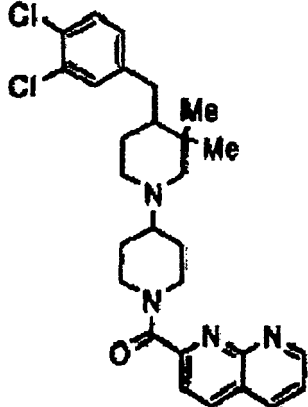
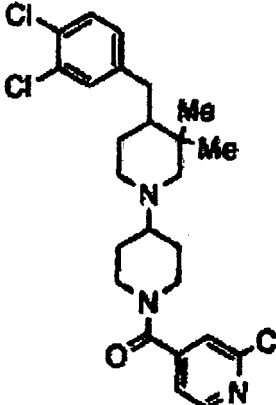
Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	355
	381

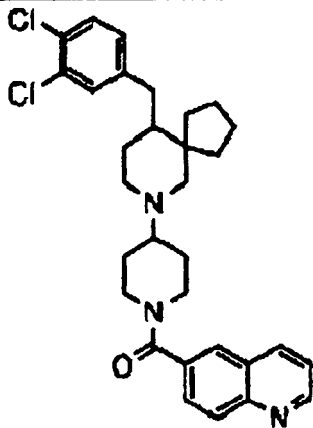
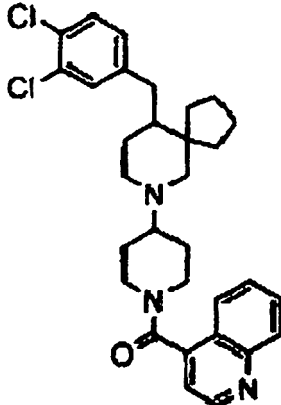
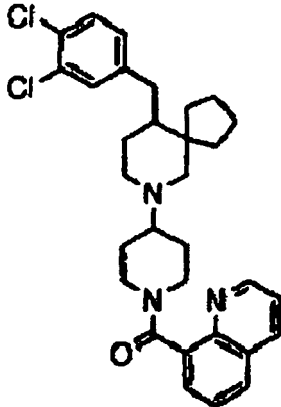
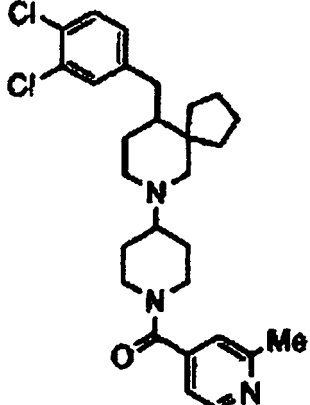
Etapa 9

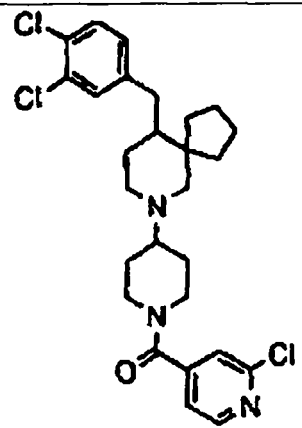
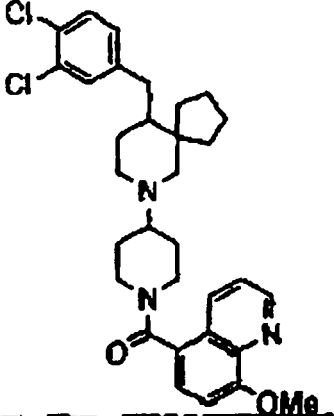


Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 9, se prepararon los siguientes compuestos.

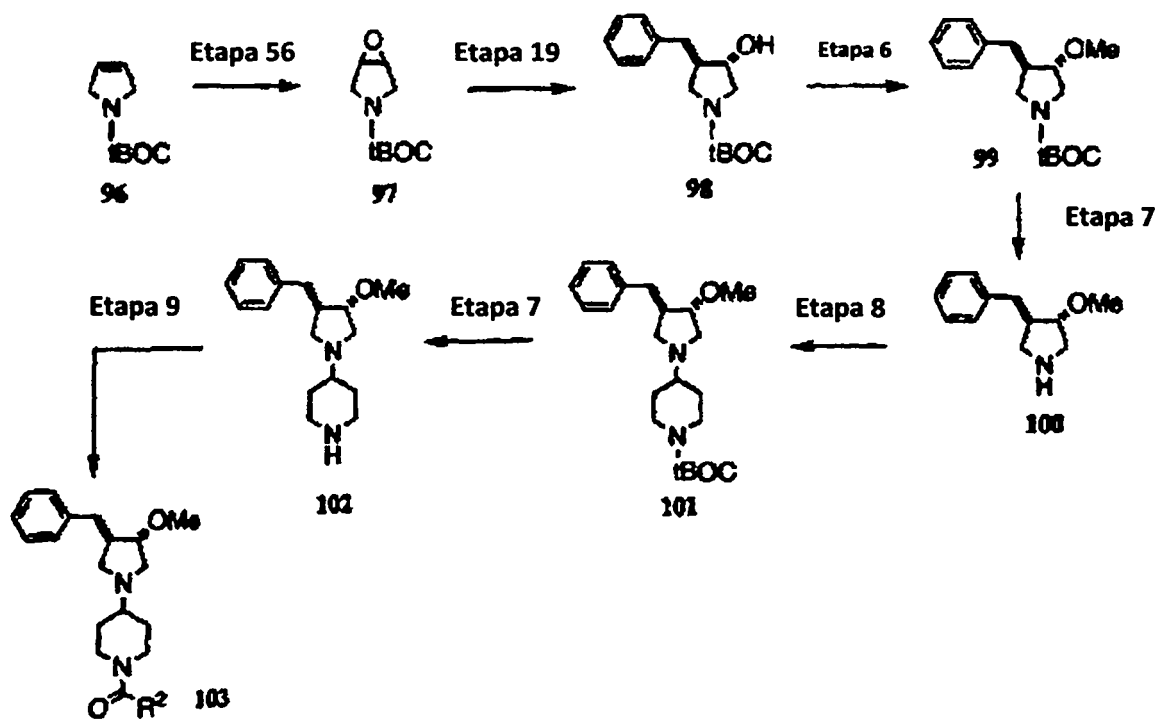
Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
13-A		510
13-B		510

13-C		510
13-D		510
13-E		511
13-F		494

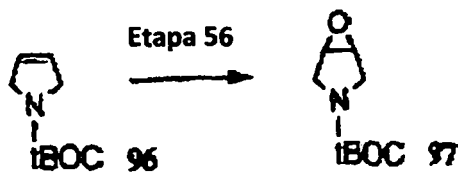
5 10 15	13-G		536
20 25 30	13-H		536
35 40 45	13-I		536
50 55 60 65	13-J		500

13-K		520
13-L		566

Ejemplo 14

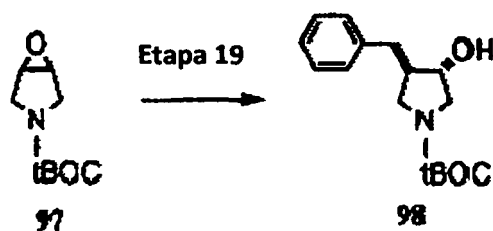


Etapa 56



15 Se disolvió compuesto 96 (7'28 g, 43'0 mmoles) en CH_2Cl_2 (170 ml), y se enfrió a 0°C . Se añadió MCPBA (11'87 g de MCPBA al 75%, 51'6 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 16 hr. Se añadió CH_2Cl_2 (150 ml) y la solución orgánica fue lavada tres veces con NaOH 1N, una vez con agua, y una vez con salmuera. La solución orgánica fue desecada (SO_4Mg), filtrada, y concentrada. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc:PHCH₃ 1:5) dio 3'89 g (20'4 mmoles, 47%) del producto 97 como aceite incoloro.

Etapa 19



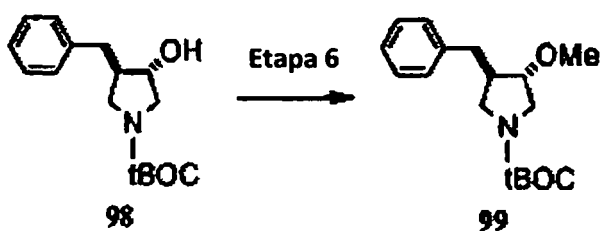
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-B, Etapa 19, se prepararon los siguientes intermedios.

35

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
40	278
45	346

50

Etapa 6

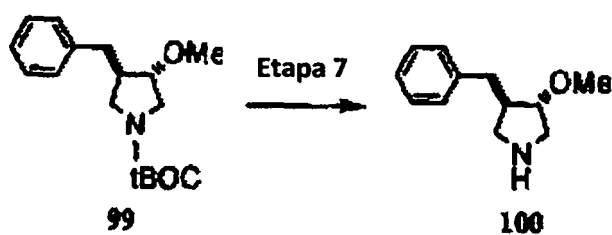


ES 2 324 224 T3

Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 6, se prepararon los siguientes intermedios.

Compuesto	MS (Cl, FAB o ES)
	292
	360

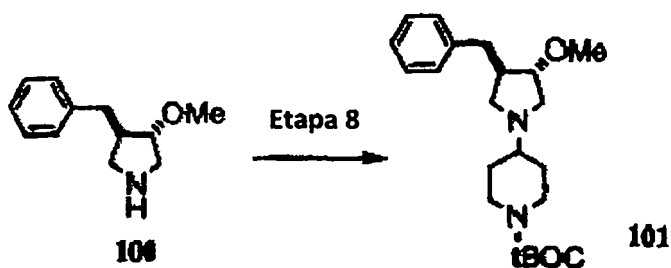
Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los siguientes intermedios.

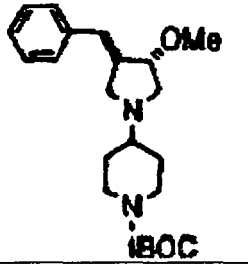
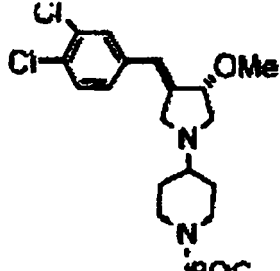
Compuesto	MS (Cl, FAB o ES)
	192
	260

Etapa 8

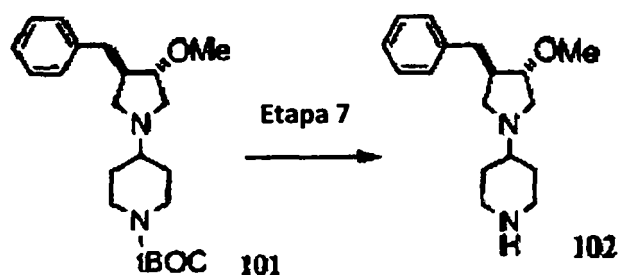


ES 2 324 224 T3

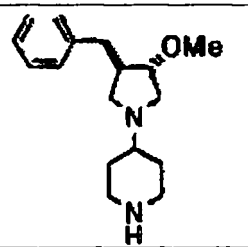
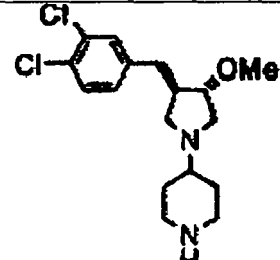
Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 8, se prepararon los siguientes intermedios.

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	375
	443

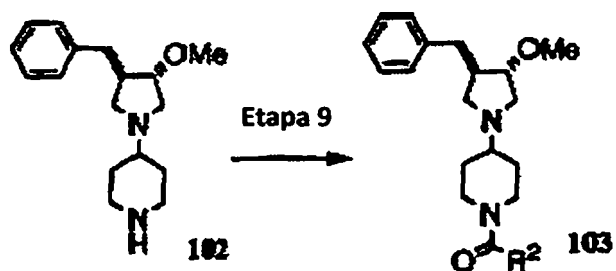
Etapa 7



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 7, se prepararon los siguientes intermedios.

Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
	275
	343

Etapa 9



Utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapa 9, se prepararon los siguientes compuestos:

15

Ej.	Compuesto	MS (CI, FAB o ES)
20 25 30 14-A		430
35 40 14-B		430
45 50 55 14-C		498
60 65 14-D		498

Los ensayos siguientes se pueden utilizar para determinar la actividad inhibitoria y antagonística CCR3 de los compuestos de la invención.

Ensayo de Unión a los Receptores CCR3 Basado en SPA

El procedimiento utilizado fue revelado en Dairaghi y col., J. Biol. Chem., 272 (1997), págs. 28.206-28.209, y está descrito detalladamente abajo.

La fuente de receptores CCR3 para este ensayo fue membranas purificadas de una línea celular Y3 transfectada con CCR3 humano. Las membranas fueron preparadas por MDS Pharma Services (Bothell, WA) como sigue. Se cultivaron células bajo selección (1 mg/ml de G418) en biorreactores con 50 cubos apilados, con mínima recirculación de medio. Las células fueron recolectadas con tripsina y lavadas una vez con PBS. Las células fueron resuspendidas en 20 volúmenes de TRIS-CIH 2'5 mM enfriado con hielo, pH 7'4, conteniendo inhibidores de proteasas (0'3 mM de PMSF, 3 µg/ml de aprotinina, 3 µg/ml de leupeptina) e incubadas en hielo durante 15 minutos. Las células hinchadas fueron lisadas mediante vigorosa agitación con remolino, y se eliminó un gran detritus por centrifugación (1.200 rpm, 5 minutos, 4°C). El lisado limpiado fue sometido a ultracentrifugación (100.000xg, 1 hr, 4°C) para granular la fracción de membrana, y se resuspendió la fracción de membrana en HEPES 25 mM, pH 7'6, ClNa 75 mM, EDTA 1 mM. Se añadieron inhibidores de proteasas como se describió antes, después se sacó una muestra para determinación de proteínas. La preparación de membranas fue llevada a una concentración final de 6 a 10 mg/ml, y se añadió BSA al 0'5%. Las membranas fueron almacenadas en alícuotas de 1 ml (-70°C).

Todos los compuestos a ensayar fueron disueltos en DMSO al 100%, hasta una concentración de 10 mM, con sonicación si fuese necesario. Se utilizó eotaxina no marcada (R&D Systems, Minneapolis, MN) para generar curvas estándar. Se preparó una existencia primaria en tampón de unión (BB; HEPES 25 mM, pH 7'6, ClNa 75 mM, Cl₂Ca 1 mM, Cl₂Mg 5 mM, 0'5% de BSA, ajustado a un pH final de 7'6), y almacenada en pequeñas alícuotas (-70°C). Se resuspendió [¹²⁵I]-eotaxina (NEN Life Science Products, Boston, MA) en agua (25 uCi/ml), y se almacenó a -20°C.

Cuentas SPA de aglutinina de germen de trigo-PVT (cuentas SPA-WGA-PVT; Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) fueron resuspendidas en BB (20 mg/ml). Las cuentas SPA-WGA-PVT y las membranas fueron combinadas en BB, y hechas rotar lentamente a 4°C durante 1 hr. Para 100 reacciones de unión, se combinó 1 mg de membranas con 20 mg de cuentas SPA-WGA-PVT en 10 ml de BB. Para reacciones adicionales, se combinaron las adecuadas cantidades de membranas y cuentas en 10 ml de BB. Se recolectaron por centrifugación (1.500 rpm, 10 minutos, 4°C) las membranas unidas a las cuentas, se resuspendieron en BB y se combinaron con [¹²⁵I]-eotaxina. Para 100 reacciones, se añadió 5x10⁶ cpm de [¹²⁵I]-eotaxina a 1 mg de membranas sobre 20 mg de cuentas, en un total de 18 ml de BB.

Se iniciaron las reacciones de unión por competición añadiendo a cada pocillo, de una placa de 96 pocillos (Wallac Oy, Turku, Finlandia), 180 µl de [¹²⁵I]-eotaxina/membranas/cuentas. Para las pruebas de compuestos, se añadió 20 µl a cada uno de los pocillos triplicados (100µM hasta 10pM de concentración final). Para las curvas estándar, se añadió 20 µl de eotaxina no marcada a cada uno de los pocillos triplicados (3nM hasta 1pM de concentración final). Cada pocillo contenía 0'05 nM de [¹²⁵I]-eotaxina, 10 µg de membranas y 200 µg de cuentas SPA-WGA-PVT, en un volumen total de 200 µl. Las placas fueron sacudidas brevemente e incubadas a temperatura ambiente durante 5 hr, antes del conteo en un contador de centelleo.

Se interpoló un valor de IC₅₀ a partir de la serie de diluciones para cada compuesto, y se utilizó para calcular un valor K_i utilizando la ecuación siguiente:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{ligando}] / K_d)$$

Ensayo de Calcio Intracelular

Cultivo Celular

Se cultivaron células CREM3, en las que el receptor CCR3 humano es expresado establemente en la línea celular Y3 de rata, en DMEM rico en glucosa conteniendo 10% de FBS, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin, 2 mM de L-glutamina, 1 mg/ml de G418 (Gemini Bioproducts), en las que el receptor CCR3 humano está establemente expresado en la línea celular Y3 de rata. Las células fueron cultivadas en medio reciente cada 2 días.

Procedimiento de ensayo

Se midieron los niveles de calcio intracelular utilizando un lector de placas por imagen fluorométrica (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale CA) como se describe por el fabricante. Las células CREM3 fueron cultivadas durante la noche a 20.000 células/pocillo, en placas de 96 pocillos con fondo transparente y paredes negras (Packard), prerrevestidas con 100 µg/ml de bromhidrato de poli-D-lisina (Sigma). Se cargaron células CREM3 adherentes con 4 µM de Fluo-3 AM (Molecular Probes, Eugene, OR), en HBSS pH 7'4 sin rojo de fenol, conteniendo 20 mM de HEPES, 0'5% de FBS, 2'5 mM de probenecid (Sigma), 0'04% de ácido plurónico (Molecular Probes), durante 1 hr a 37°C. Las células adherentes se lavaron con tampón de lavado/diluyente (HBSS pH 7'4 sin rojo de fenol, conteniendo 20 mM de HEPES, 0'5% de BSA, 2'5 mM de probenecid) mediante un CellWasher Denley automatizado (LabSystemes

Oy, Helsinki, Finlandia); después del lavado final, se aspiró el fluido hasta un nivel de 100 μ l. Se diluyeron quimioquinas en tampón de lavado/diluyente a 4 veces la concentración final, y se añadieron en un volumen de 50 μ l/pocillo. Los compuestos fueron resuspendidos en dimetilsulfóxido (DMSO) y diluidos en tampón de lavado/diluyente hasta 3 veces la concentración final. Cada compuesto fue titulado en diluciones semilogarítmicas por encima de logaritmos de 3'5. Se incluyeron grupos de control con DMSO, los cuales contenían concentraciones de disolvente equivalentes a la de la más alta concentración de compuestos. Las células y las quimioquinas fueron mantenidas a 37°C durante todas las mediciones de calcio. Se hicieron adiciones de fluido según las recomendaciones del FLIPR para células adherentes (CREM3). Se recogieron datos de fluorescencia a intervalos de 1 segundo durante 60 segundos, seguido por la recogida a intervalos de 2 segundos durante 60 segundos. Se cuantificó la fluorescencia de fondo en los pocillos conteniendo células, pero no en las quimioquinas, y se restó de todas las muestras del experimento. Todas las condiciones fueron hechas por cuadruplicado. Se utilizó análisis de regresión no lineal empleando GraphPad Prism (Graphpad Software Inc., San Diego, CA) para calcular valores EC_{50} para quimioquinas o valores IC_{50} para compuestos.

En el ensayo para determinar la unión al receptor CCR3, los compuestos de la invención varían en actividad desde un K_i de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 nM, con los compuestos preferidos teniendo un intervalo de actividad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 nM, más preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 nM. En el ensayo del flujo de calcio, los isómeros preferidos de la invención oscilan en actividad desde una IC_{50} de aproximadamente 3 nM hasta aproximadamente 500 nM, con los compuestos preferidos teniendo un intervalo de actividad desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 100 nM, más preferentemente desde unos 3 hasta unos 50 nM. El Ejemplo 2-EE tiene un K_i de 2'8 nM y una IC_{50} de 3'6 nM.

Comparados con los antagonistas CCR3 revelados en WO 01/77101, los compuestos de la presente invención exhiben valores K_i inferiores en el ensayo de unión, y valores IC_{50} inferiores en el ensayo del flujo de calcio.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de compuestos antagonistas CCR3 descritos por esta invención, los soportes inertes farmacéuticamente admisibles pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida abarcan polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. En la técnica se conocen soportes sólidos apropiados, por ejemplo, carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral. En A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, se pueden encontrar ejemplos de soportes farmacéuticamente admisibles y métodos para fabricar diversas composiciones.

Las preparaciones en forma líquida abarcan soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar soluciones acuosas o de agua-propilenglicol para inyección parenteral, o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden abarcar soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden abarcar soluciones y sólidos en forma de polvo, las cuales pueden estar en combinación con un soporte farmacéuticamente admisible, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

También abarcadas están las preparaciones en forma sólida que sean pretendidas para ser transformadas, próximamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas abarcan soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden ser liberables transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones, y pueden estar incluidas en un parche transdérmico tipo matriz o depósito, como son convencionales en la técnica para este fin.

Preferentemente, el compuesto es administrado oralmente.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosis unitaria. En tal forma, la preparación está dividida en dosis unitarias de tamaño apropiado conteniendo cantidades de principio activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

La cantidad de principio activo en una dosis unitaria de preparación puede ser variada o ajustada desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferentemente desde unos 25 mg hasta aproximadamente 300 mg, más preferentemente desde unos 50 mg hasta aproximadamente 250 mg, y muy preferentemente desde unos 55 mg hasta aproximadamente 200 mg, según la aplicación concreta.

La dosificación real de compuesto CCR3 empleado puede variar dependiendo de las necesidades del paciente y de la gravedad del estado a tratar. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la destreza de la técnica. Por comodidad, la dosis diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día, según se necesite.

ES 2 324 224 T3

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos CCR3 de la invención y/o sales farmacéuticamente admisibles de los mismos serán reguladas conforma al criterio del médico encargado, considerando factores tales como la edad, estado y tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas a tratar. Un típico régimen de dosificación diario recomendado para administración oral puede variar desde aproximadamente 100 mg/día hasta 5 aproximadamente 300 mg/día, preferentemente 150 mg/día hasta 250 mg/día, más preferentemente unos 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Aunque la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las formas de realización específicas expuestas anteriormente, para aquellos especializados en la técnica serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y varia- 10 ciones de la misma. Se pretende que tales alternativas, modificaciones y variaciones entren dentro del espíritu y campo de aplicación de la presente invención.

15

20

25

30

35

40

45

50

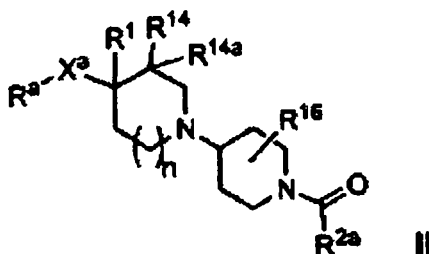
55

60

65

REIVINDICACIONES

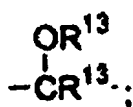
1. Un compuesto representado por la fórmula estructural II:



o una sal del mismo farmacéuticamente admisible, en donde

n es 0 ó 1;

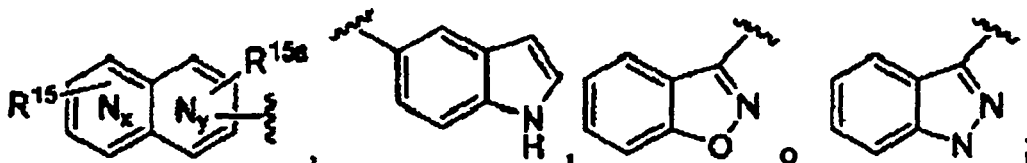
X^a es -C(R¹³)₂-, -C(O)- o



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

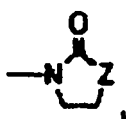
R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi o alcóxialquilo;

R^{2a} es



X es 0-2 e y es 0-2, siempre que la suma de x e y sea 1-4;

R^{6a} es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, -NHCOCF₃, CH₃SO₂-, heteroarilo de 5 miembros y



en donde Z es -O-, -NH- o -N(CH₃)-;

R¹³ y R¹⁶ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

ES 2 324 224 T3

R^{14} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, $-\text{CN}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{O}$ -alquilo, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}_3$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})$ -alquilo, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})$ -fenilo, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{COOR}^{20}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{R}^{23}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ o $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo; o

R^{14} y R^{14a} juntos forman $=\text{O}$ o $=\text{NOR}^{20}$; o

R^{14} y R^{14a} , junto con el carbono del anillo al que están unidos, forman un anillo espirociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

q es 0, 1, 2 ó 3;

R^{15} y R^{15a} son cada uno 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{COOR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{CF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$, fenilo y heterocicloalquilo; o dos sustituyentes R^{15} o dos R^{15a} en átomos de carbono contiguos del anillo, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros fusionado;

R^{20} y R^{21} son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H y alquilo;

R^{23} es alquilo o fenilo; y

R^{24} es H, alquilo o R^{12} -fenilo; siempre que cuando R^{14} sea $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_q-\text{NR}^{20}\text{R}^{24}$ y R^{24} sea H, R^{20} es alquilo;

y en donde

“alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprendiendo 1 a 20 átomos de carbono en la cadena;

“alquenilo” significa un grupo hidrocarburo alifático conteniendo al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, y comprendiendo 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;

“cicloalquilo” significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos comprendiendo 3 a 10 átomos de carbono;

“haloalquilo” significa un alquilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo está reemplazado por un grupo halo;

“hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquil- en el que alquilo es como se definió anteriormente;

“alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente;

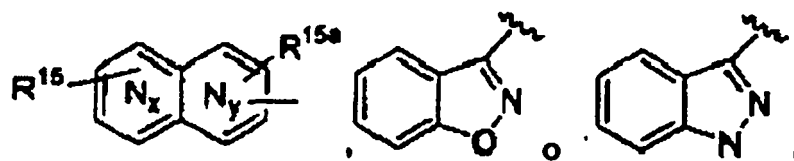
“heterocicloalquilo” significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos, saturados no aromáticos, constando de 3 a 10 átomos en el anillo, en los que uno o más átomos en el sistema de anillos es un elemento que no sea carbono, y en donde no existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos; y

“heteroarilo” representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos teniendo 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S o N, dicho heteroátomo(s) interrumpiendo una estructura de anillos carbocíclicos y teniendo un número suficiente de electrones pi deslocalizados para suministrar carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde n es 1, R^1 es hidrógeno, R^{16} es hidrógeno, R^a es R^{6a} -fenilo, R^{6a} es uno o dos sustituyentes halógeno, y X^a es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})-$.

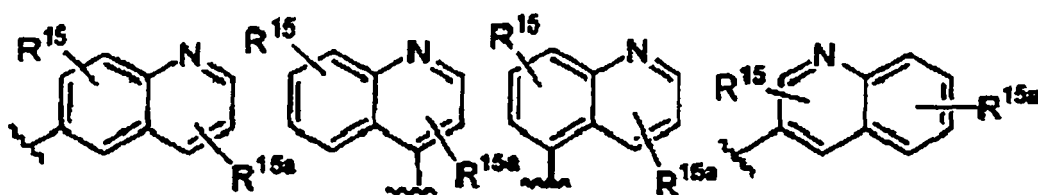
3. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{14} es alquilo, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxialquilo, y R^{14a} es hidrógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R^{2a} es

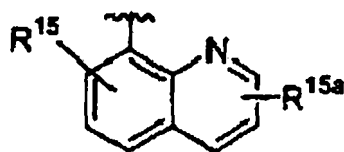


en donde la suma de x e y es 1 ó 2.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en donde R^{2a} es seleccionado del grupo que se compone de



y

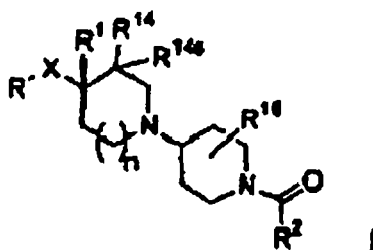


y R^{15} y R^{15a} son sustituyentes sencillos seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi y CF_3 .

6. Una composición farmacéutica comprendiendo una cantidad eficaz de un antagonista CCR3 de la reivindicación 1, en combinación con un soporte farmacéuticamente admisible.

7. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma.

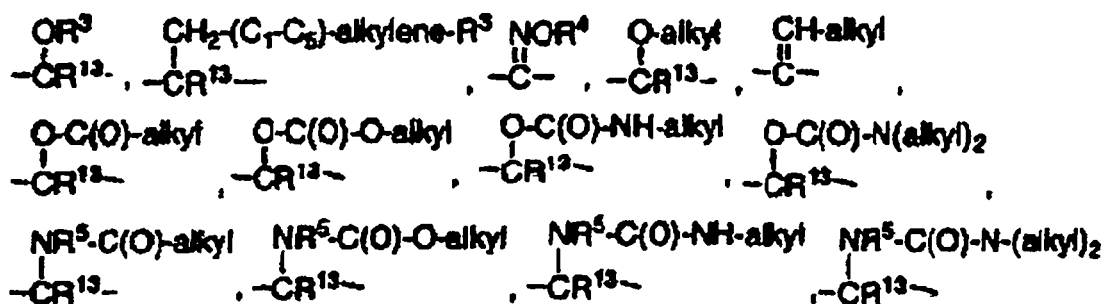
8. El uso de un compuesto de fórmula I



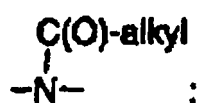
o una sal farmacéuticamente admisible del mismo, en donde

n es 0 ó 1;

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



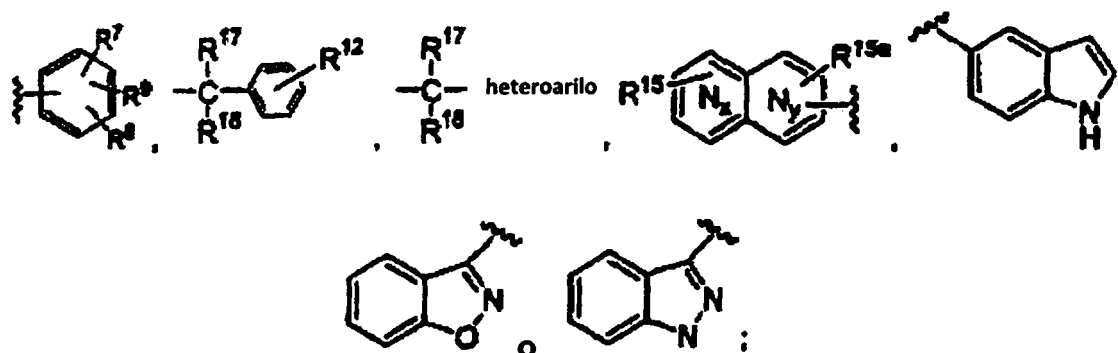
O



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

R^1 es hidrógeno, halógeno, $-\text{OH}$, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxialquilo;

R^2 es heteroarilo de 6 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; N-óxido de heteroarilo de 6 miembros sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ; heteroarilo de 5 miembros sustituido con R^{10} y R^{11} ; R^{12} -naftilo; fluorenilo; difenilmetilo,



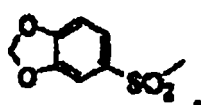
x es 0-2 y y es 0-2, siempre que la suma de x e y sea 1-4;

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

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

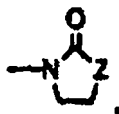
R^5 y R^{11} son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

R^6 es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O-}$, $\text{CH}_3\text{C(O)-}$, $-\text{CN}$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{16} -fenilo, R^{16} -bencilo, $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_3\text{)-}$, $\text{CH}_3\text{C(=NOCH}_2\text{CH}_3\text{)-}$,



ES 2 324 224 T3

-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH-alquilo, -NHCO-alquilo, -NHSO₂-alquilo, heteroarilo de 5 miembros y



en donde Z es -O-, -NH- o -N(CH₃)₂;

R⁷ y R⁸ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de alquilo, halógeno, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-acilo, y -OCF₃;

R⁹ es R⁷, hidrógeno, fenilo, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(cloroalquilo), -NHCONH-cicloalquilalquilo, -NHCO-alquilo, -NHCOCF₃, -NHSO₂N(alquilo)₂, -NHSO₂-alquilo, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂-alquilo, cicloalquilo, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH-alquilo, -OSO₂-alquilo, -OSO₂CF₃, hidroxialquilo, -CONR²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH-alquilo, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ o -B(OC(CH₃)₂)₂;

R¹⁰ es alquilo, -NH₂ o R¹²-fenilo;

R¹² es 1 a 3 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, alquilo, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, alcoxi y halógeno;

R¹³ y R¹⁶ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo;

R¹⁴ es alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, -CN, -(CR²⁰R²¹)_q-O-alquilo, -(CR²⁰R²¹)_q-NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-N₃, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)-alquilo, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)-fenilo, -(CR²⁰R²¹)_q-COOR²⁰, -(CR²⁰R²¹)_q-C(O)NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-S(O)₀₋₂-R²³, -(CR²⁰R²¹)_q-N(R²⁰)-C(O)NR²⁰R²⁴, -(CR²⁰R²¹)_q-N(R²⁰)-C(O)OR²³ o -(CR²⁰R²¹)_q-O-C(O)R²³;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo; o

R¹⁴ y R^{14a} juntos forman =O o =NOR²⁰; o

R¹⁴ y R^{14a}, junto con el carbono del anillo al que están unidos, forman un anillo espirociclo de 3 a 6 átomos de carbono;

q es 0, 1, 2 ó 3;

R¹⁵ y R^{15a} son cada uno 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -CN, -C(O)R²⁵, -COOR²⁵, -S(O)₀₋₂R²⁵, -S(O)₀₋₂CF₃, -NR²⁰R²⁴, fenilo y heterocicloalquilo; o dos sustituyentes R¹⁵ o dos R^{15a} en átomos de carbono contiguos del anillo, junto con los carbonos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5-6 miembros fusionado;

R¹⁷ y R¹⁸ son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno y alquilo, o R¹⁷ y R¹⁸ juntos son un grupo alqueno C₂-C₅ y con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R¹⁹ es R⁶-fenilo, R⁶-heteroarilo, R⁶-naftilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo;

R²⁰, R²¹ y R²² son seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de H y alquilo;

R²³ es alquilo o fenilo; y

R²⁴ es H, alquilo o R¹²-fenilo;

y en donde

“alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y comprendiendo 1 a 20 átomos de carbono en la cadena;

“alqueno” significa un grupo hidrocarburo alifático conteniendo al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, y comprendiendo 2 a 15 átomos de carbono en la cadena;

“cicloalquilo” significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos comprendiendo 3 a 10 átomos de carbono;

“haloalquilo” significa un alquilo como se definió antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo está reemplazado por un grupo halo;

“hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquil- en el que alquilo es como se definió anteriormente;

“alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describió previamente;

“heterocicloalquilo” significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos, saturados no aromáticos, constando de 3 a 10 átomos en el anillo, en los que uno o más átomos en el sistema de anillos es un elemento que no sea carbono, y en donde no existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos;

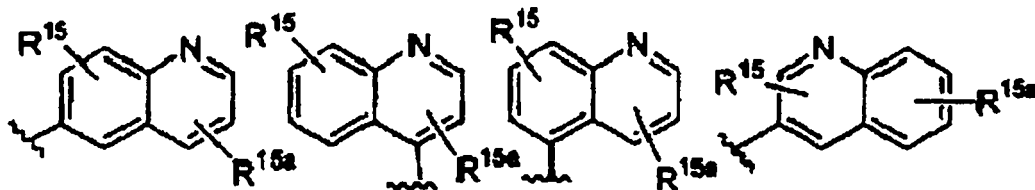
“heteroarilo” representa grupos aromáticos cíclicos de 5 ó 6 átomos o grupos bicíclicos de 11 a 12 átomos teniendo 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, S o N, dicho heteroátomo(s) interrumpiendo una estructura de anillos carbocíclicos y teniendo un número suficiente de electrones pi deslocalizados para suministrar carácter aromático, siempre que los anillos no contengan átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes;

“alquilenos” significa un grupo bifuncional obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se definió antes; y

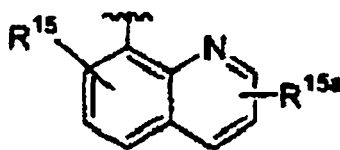
“acilo” significa un radical de un ácido carboxílico teniendo la fórmula alquil-C(O)-, aril-C(O)-, aralquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquilalquil-C(O)-, y heteroaril-C(O)-, en donde alquilo y heteroarilo con como se definió antes; arilo es R¹²-fenilo o R¹²-naftilo; y aralquilo es arilalquilo, en donde arilo es como se definió antes;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma.

9. Un uso de la reivindicación 8 en donde n es 1; R¹ es hidrógeno, R¹⁶ es hidrógeno, R es R⁶-fenilo, en donde R⁶ es uno o dos sustituyentes halógeno; X es -C(R¹³)(R¹³)-; R¹⁴ es alquilo, haloalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi o alcoxialquilo; R^{14a} es hidrógeno; R² es seleccionado del grupo que se compone de

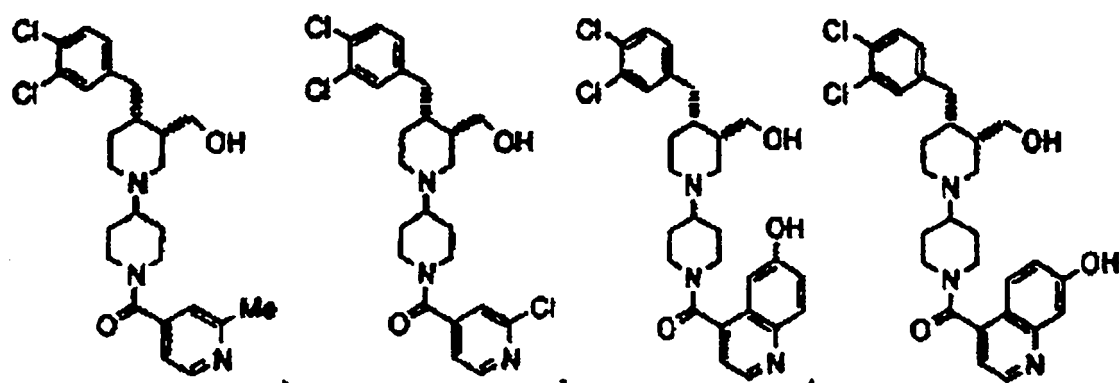
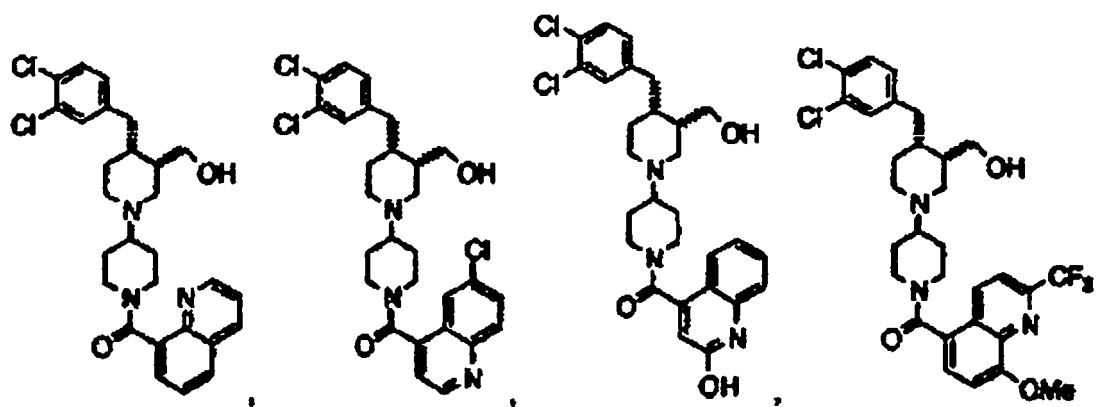
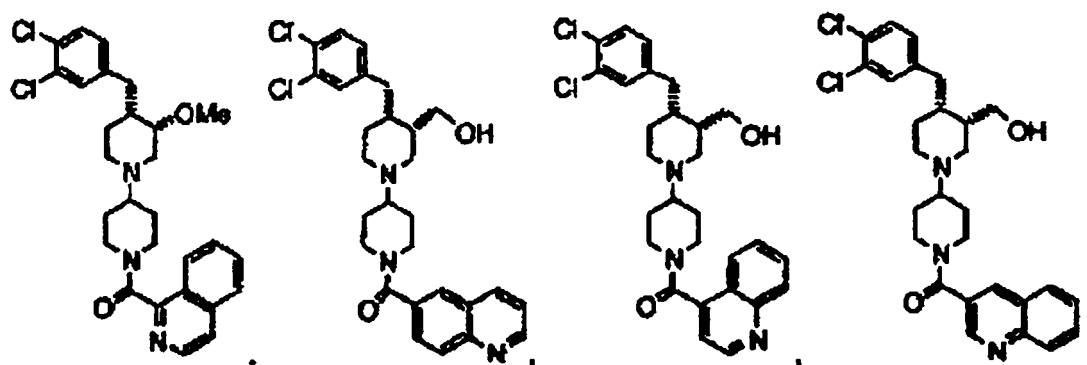
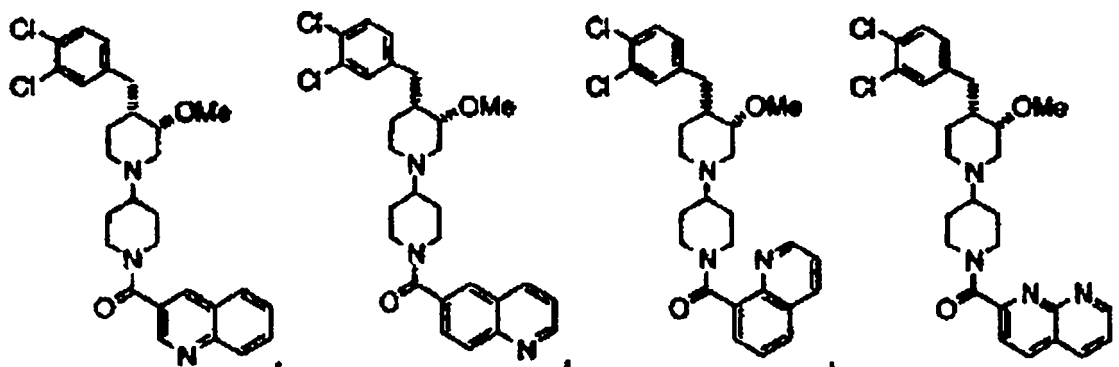


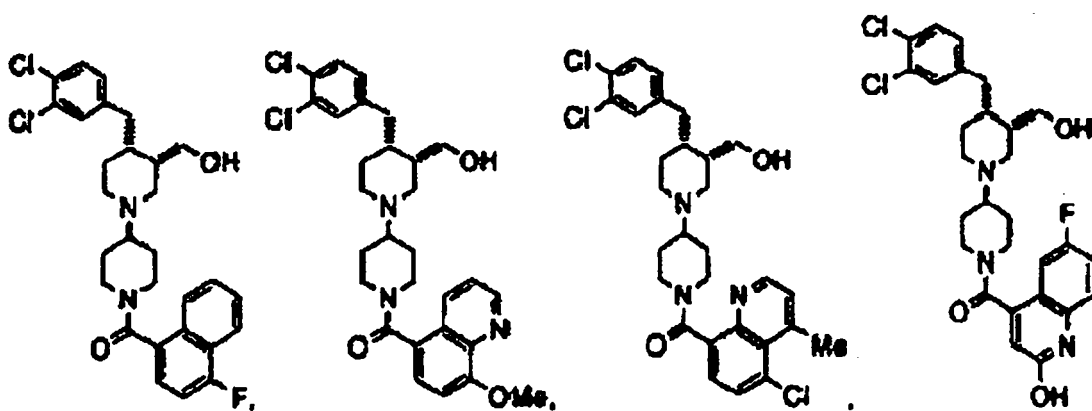
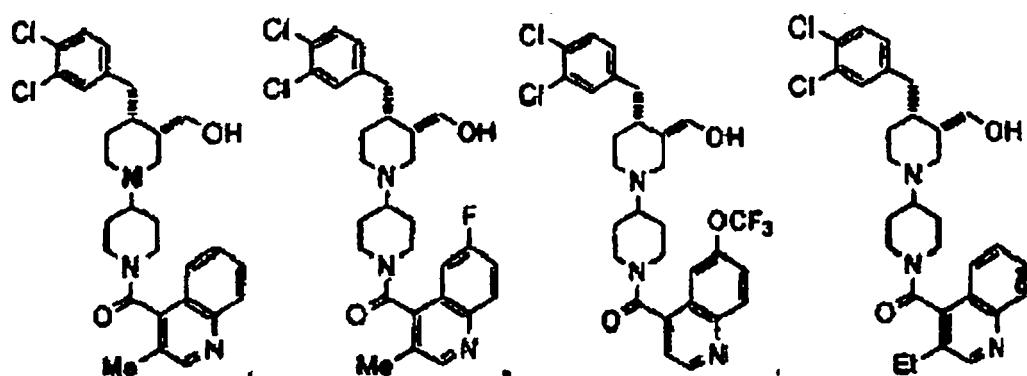
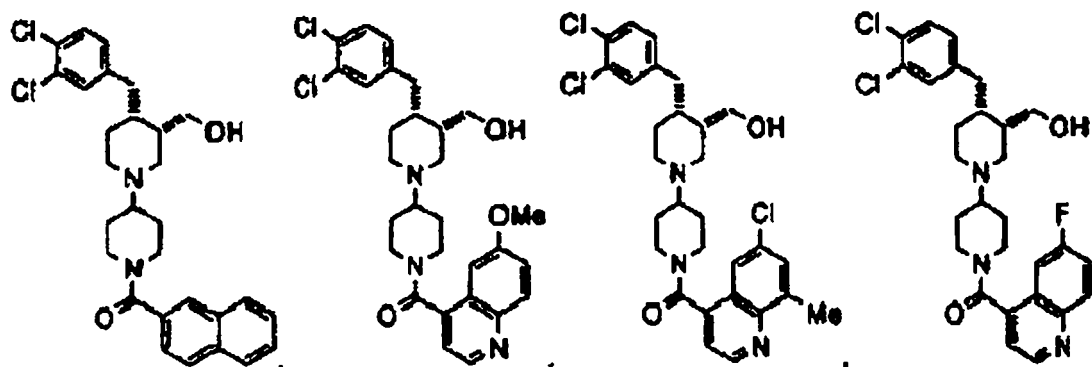
y

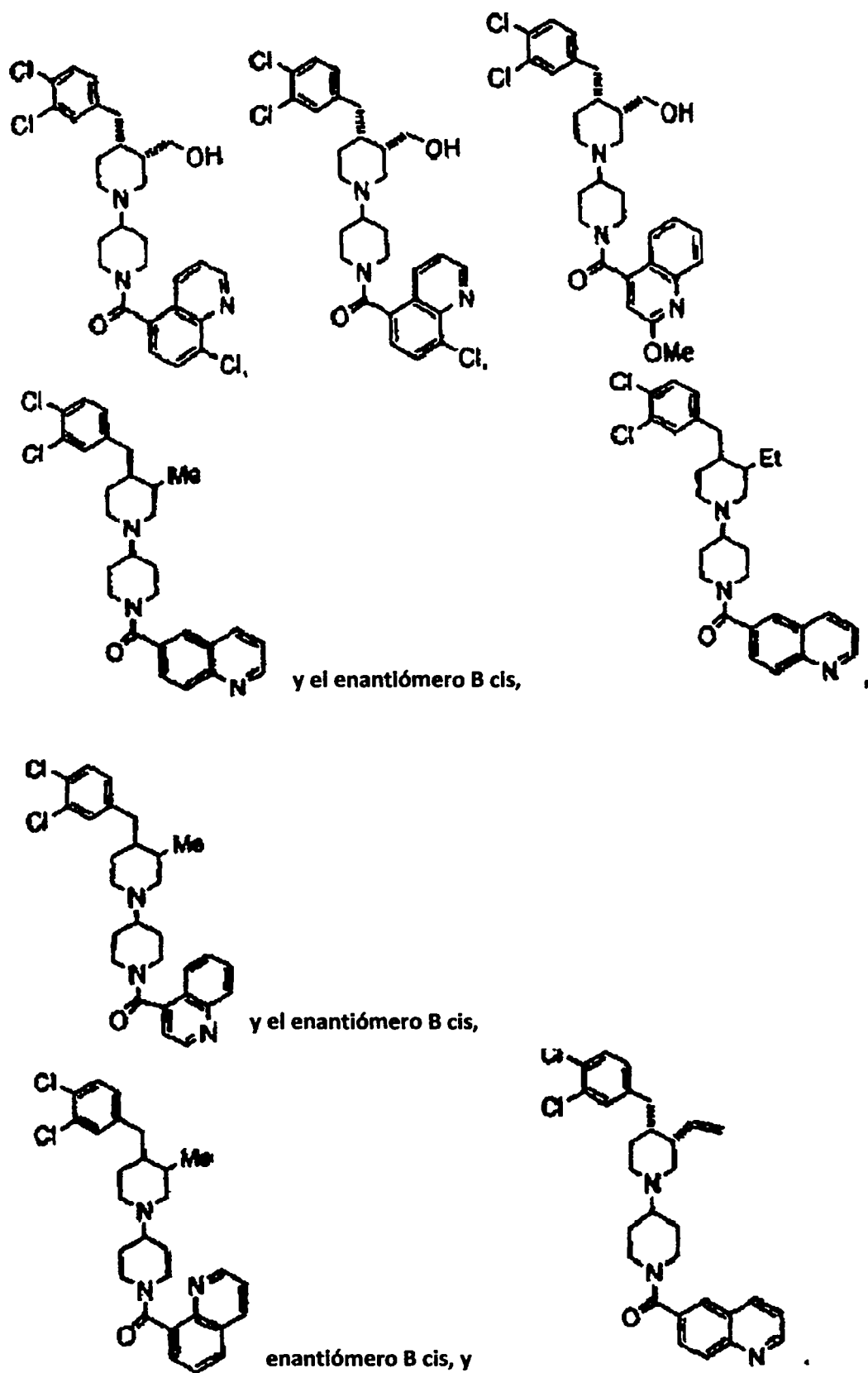


en donde R¹⁵ y R^{15a} son sustituyentes sencillos seleccionados, independientemente, del grupo que se compone de hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi y CF₃.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que se compone de







11. Un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 8, o una sal del mismo farmacéuticamente
admisible, para su uso en tratar el asma.