



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 686**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 221/16 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01968188 .1**

86 Fecha de presentación : **28.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1313725**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Compuestos antitumorales tricíclicos que son inhibidores de la proteína transferasa de farnesilo.**

30 Prioridad: **30.08.2000 US 229183 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US
PHARMACOPEIA, Inc.

72 Inventor/es: **Njoroge, F., George;**
Vibulbhan, Bancha;
Cooper, Alan, B.;
Guzi, Timothy;
Rane, Dinanath, F.;
Minor, Keith, P.;
Doll, Ronald, J.;
Girijavallabhan, Viyyoor, Moopil;
Santhanam, Bama;
Pinto, Patrick, A.;
Zhu, Hugh, Y.;
Keertikar, Kartik, M.;
Alvarez, Carmen, S.;
Baldwin, John, J.;
Li, Ge;
Huang, Chia-Yu;
James, Ray, A.;
Bishop, Robert, W.;
Wang, James y
Desai, Jagdish, A.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 284 686 T3

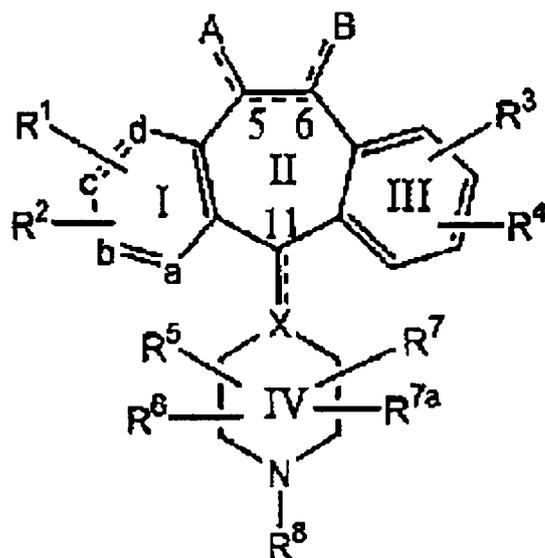
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos antitumorales tricíclicos que son inhibidores de la proteína transferasa de farnesilo.

5 **Síntesis de la invención**

Esta invención provee compuestos útiles para la inhibición de la proteína transferasa de farnesilo (FPT, por sus siglas en inglés). Los compuestos de esta invención se representan por medio de la fórmula:



(1.0)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, o solvato, de dichos compuestos, donde:

uno de a, b, c y d representa N o N⁺O⁻, y los grupos restantes a, b, c y d representan carbono, donde cada carbono tiene un grupo R¹ o R² enlazado a dicho carbono; o

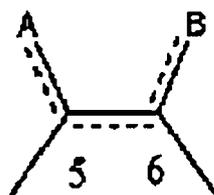
cada a, b, c y d es carbono, donde cada carbono tiene un grupo R¹ o R² enlazado a dicho carbono;

la línea de puntos (---) representa enlaces opcionales;

X representa N o CH cuando el enlace opcional (a C11) está ausente, y representa C cuando el enlace opcional (a C11) está presente;

cuando se presenta el enlace opcional entre el átomo de carbono 5 (es decir, C-5) y el átomo de carbono 6 (es decir, C-6) (esto es, hay doble enlace entre C-5 y C-6), entonces hay solo un sustituyente A enlazado a C-5, y hay solo un sustituyente B enlazado a C-6, y A o B es diferente de H;

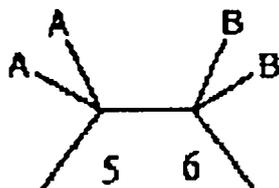
cuando no se presenta el enlace opcional entre el átomo de carbono 5 y el átomo de carbono 6 (es decir, hay enlace simple entre C-5 y C-6), entonces hay dos sustituyentes A enlazados a C-5, donde cada sustituyente A se selecciona de modo independiente, y hay dos sustituyentes B enlazados a C-6, donde cada sustituyente B se selecciona de modo independiente; esto es:



ES 2 284 686 T3

en la fórmula 1.0, representa

5



10

15 cuando hay un enlace simple entre C-5 y C-6, y cada A y cada B se seleccionan de modo independiente, y donde por lo menos uno de los dos sustituyentes A, o uno de los dos sustituyentes B es H; y donde por lo menos uno de los dos sustituyentes A o uno de los dos sustituyentes B es diferente de H (es decir, cuando hay un enlace simple entre C-5 y C-6, uno de los cuatro sustituyentes (A, A, B y B) es H, y otro es diferente de H);

20 A y B se seleccionan de manera independiente de:

(1) -H;

(2) -R⁹;

25

(3) -R⁹-C(O)-R⁹;

(4) -R⁹-CO₂-R^{9a};

30

(5) -C(O)NHR⁹;

(6) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂;

(7) -C(O)NHR²⁶;

35

(8) -(CH₂)_p(R⁹)₂, donde cada R⁹ es igual o diferente;

(9) -(CH₂)_pC(O)R⁹;

40

(10) -(CH₂)_pC(O)R^{27a};

(11) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂, donde cada R⁹ es igual o diferente;

(12) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹);

45

(13) -(CH₂)_pNHC(O)R⁵⁰;

(14) -(CH₂)_pNHC(O)₂R⁵⁰;

50

(15) -(CH₂)_pN(C(O)R^{27a})₂, donde cada R^{27a} es igual o diferente;

(16) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)R²⁷, o R⁵¹ y R²⁷ tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R⁵¹ y R²⁷ forman un anillo, R⁵¹ no sea H;

55

(17) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)NR²⁷, o R⁵¹ y R²⁷ tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R⁵¹ y R²⁷ forman un anillo, R⁵¹ no sea H;

(18) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)N(R^{27a})₂, donde cada R^{27a} es igual o diferente;

60

(19) -(CH₂)_pNHSO₂N(R⁵¹)₂, donde cada R⁵¹ es igual o diferente;

(20) -(CH₂)_pNHCO₂R⁵⁰;

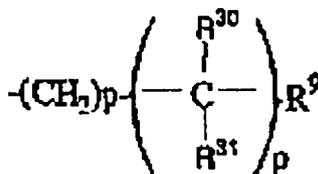
65

(21) -(CH₂)_pCO₂R⁵¹;

(22) -NHR⁹;

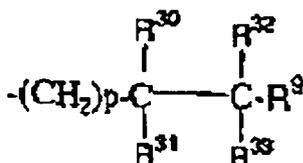
ES 2 284 686 T3

(23)



donde R³⁰ y R³¹ son iguales o diferentes; y

(24)



donde R³⁰, R³¹, R³² y R³³ son iguales o diferentes;

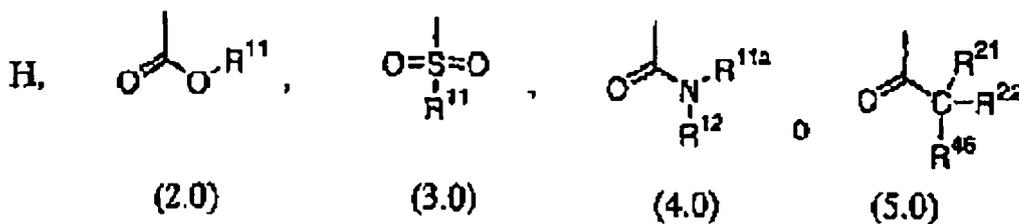
p es 0; 1; 2; 3; ó 4;

cada R¹ y R² se seleccionan de modo independiente de H, halo, -CF₃, -OR¹⁰, COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵ donde t es 0; 1 ó 2; -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -OC(O)R¹⁰, CO₂R¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CN, -NR¹⁰COOR¹⁵, -SR¹⁵C(O)OR¹⁵, -SR¹⁵N(R¹³)₂, siempre que R¹⁵ en -SR¹⁵N(R¹³)₂ no sea -CH₂, y donde cada R¹³ se selecciona de manera independiente de H o -C(O)OR¹⁵; benzotriazol-1-iloxi, tetrazol-5-iltio o tetrazol-5-iltio sustituido, alquinilo, alquenilo o alquilo, donde dichos grupos alquilo o alquenilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, -OR¹⁰ o -CO₂R¹⁰;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y cada uno representa de manera independiente H, y cualquiera de los sustituyentes de R¹ y R²;

R⁵, R⁶, R⁷ y R^{7a} representan, de modo independiente, H, -CF₃, -COR¹⁰, alquilo o arilo, donde dichos alquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵, -NR¹⁰COOR¹⁵, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -C(O)R¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹⁵, -CO₂R¹⁰, OPO₃R¹⁰ o R⁵ se combina con R⁶ a fin de representar =O o =S;

R⁸ se selecciona de:



R⁹ se selecciona de:

- (1) heteroarilo;
- (2) heteroarilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilo;
- (4) heterocicloalquilo sustituido;
- (5) heterocicloalquilalquilo;
- (6) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (7) heteroarilalquilo;

ES 2 284 686 T3

(8) heteroarilalquilo sustituido;

(9) heteroarilalqueno;

5 (10) heteroarilalqueno sustituido;

(11) heteroarilalquino; y

10 (12) heteroarilalquino sustituido;

donde dichos grupos R^9 sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3) seleccionados de:

15 (1) -OH;

(2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

20 (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;

(4) halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F);

(5) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);

25 (6) amino;

(7) tritilo;

(8) heterocicloalquilo;

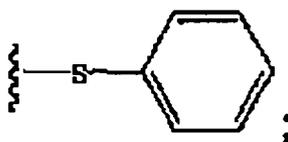
30 (9) cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo);

(10) arilalquilo;

35 (11) heteroarilo;

(12) heteroarilalquilo; y

40 (13)



50 donde R^{14} se selecciona de modo independiente de: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R^{9a} se selecciona de: alquilo o arilalquilo;

55 R^{10} se selecciona de: H, alquilo, arilo o arilalquilo;

R^{11} se selecciona de:

60 (1) alquilo;

(2) alquilo sustituido;

(3) arilo;

65 (4) arilo sustituido;

(5) cicloalquilo;

ES 2 284 686 T3

(6) cicloalquilo sustituido;

(7) heteroarilo;

5 (8) heteroarilo sustituido;

(9) heterocicloalquilo; y

(10) heterocicloalquilo sustituido;

10

donde dichos grupos R¹¹ sustituidos tienen uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3) seleccionados de:

(1) -OH;

15

(2) halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F) y

(3) alquilo;

20

R^{11a} se selecciona de:

(1) H;

25

(2) OH;

(3) alquilo;

(4) alquilo sustituido;

30

(5) arilo;

(6) arilo sustituido;

35

(7) cicloalquilo;

(8) cicloalquilo sustituido;

(9) heteroarilo;

40

(10) heteroarilo sustituido;

(11) heterocicloalquilo; y

45

(12) heterocicloalquilo sustituido;

donde dichos grupos R^{11a} sustituidos tienen uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3) seleccionados de:

50

(1) -OH;

(2) -CN;

(3) -CF₃;

55

(4) halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F);

(5) alquilo;

60

(6) cicloalquilo;

(7) heterocicloalquilo;

(8) arilalquilo;

65

(9) heteroarilalquilo;

(10) alquenilo; y

ES 2 284 686 T3

(11) heteroalqueniilo;

R^{12} se selecciona de H o alquilo;

5 R^{15} se selecciona de alquilo o arilo;

R^{21} , R^{22} y R^{46} se seleccionan, de modo independiente, de:

10 (1) -H;

(2) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);

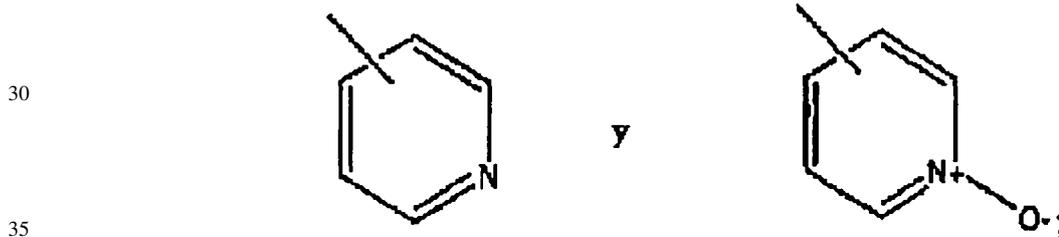
15 (3) arilo (por ejemplo, fenilo);

(4) arilo sustituido, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo, halógeno, CF_3 u OH;

20 (5) cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo);

(6) cicloalquilo sustituido, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo, halógeno, CF_3 u OH;

25 (7) heteroarilo de la fórmula:



(8) heterocicloalquilo de la fórmula:



55 donde R^{44} se selecciona de:

(1) -H;

(2) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);

60 (3) alquilcarbonilo (por ejemplo, $CH_3C(O)-$);

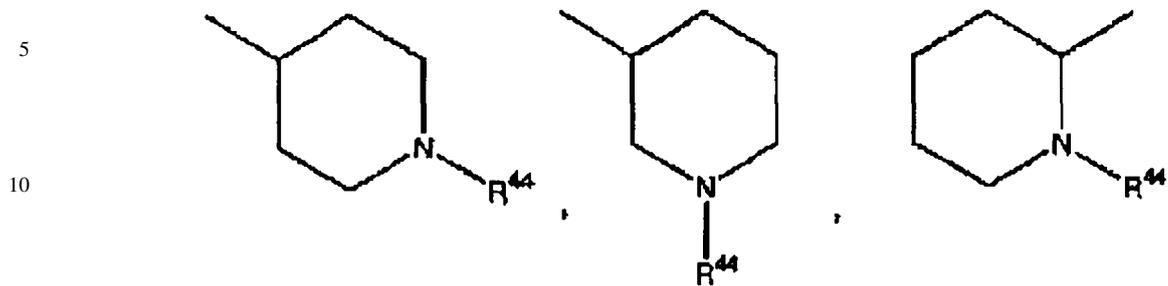
(4) alquiloxi carbonilo (por ejemplo, $-C(O)O-t-C_4H_9$, $-C(O)OC_2H_5$ y $-C(O)OCH_3$);

65 (5) haloalquilo (por ejemplo, trifluormetilo); y

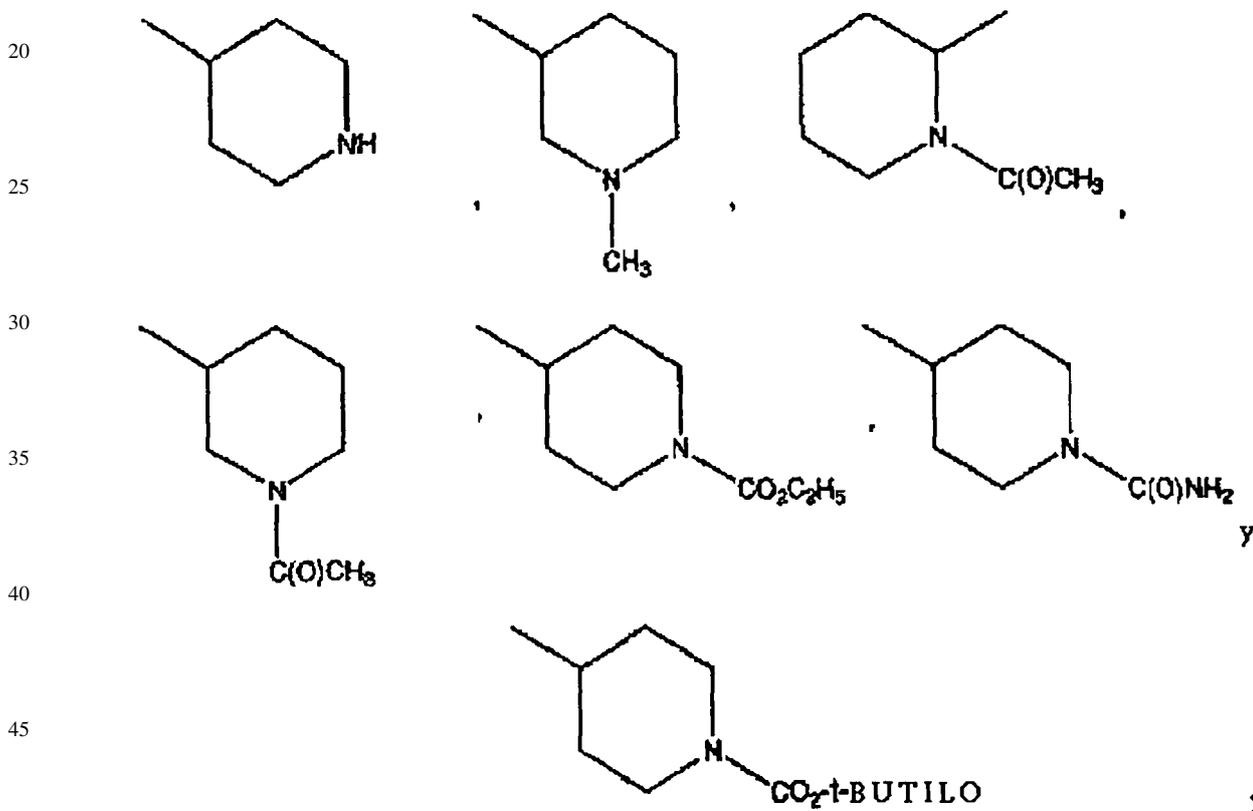
(6) $-C(O)NH(R^{51})$;

ES 2 284 686 T3

cuando R^{21} , R^{22} o R^{46} es el heterocicloalquilo de la fórmula anterior (es decir, Anillo V), el Anillo V incluye:



15 ejemplos de Anillo V incluyen:



50 R^{26} se selecciona de:

- (1) -H;
55 (2) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);
(3) alcoxilo (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi);
(4) $-CH_2-CN$;
60 (5) R^9 ;
(6) $-CH_2CO_2H$;
65 (7) $-C(O)$ alquilo; y
(8) CH_2CO_2 alquilo;

ES 2 284 686 T3

R²⁷ se selecciona de:

(1) -H;

5 (2) -OH;

(3) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo); y

10 (4) alcoxi;

R^{27a} se selecciona de:

15 (1) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo); y

(2) alcoxi;

R³⁰, R³¹, R³² y R³³ se seleccionan independientemente de:

20

(1) -H;

(2) -OH;

25 (3) =O;

(4) alquilo;

(5) arilo (por ejemplo, fenilo); y

30

(6) arilalquilo (por ejemplo, bencilo);

R⁵⁰ se selecciona de:

35

(1) alquilo;

(2) heteroarilo;

40 (3) heteroarilo sustituido; y

(4) amino;

45 donde dichos sustituyentes en dichos grupos R⁵⁰ sustituidos se seleccionan, de modo independiente, de: alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo); halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F); y -OH;

R^{50a} se selecciona de:

50 (1) heteroarilo;

(2) heteroarilo sustituido; y

(3) amino;

55

R⁵¹ se selecciona de: -H o alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo).

60 Los compuestos de esta invención: (i) inhiben potentemente la proteína transferasa de farnesilo, aunque no inhiben la proteína transferasa de geranilgeranilo I, *in vitro*; (ii) bloquean el cambio fenotípico inducido por una forma de Ras transformante que es un aceptor de farnesilo, pero no por una forma de Ras transformante diseñada para ser un aceptor de geranilgeranilo; (iii) bloquean el procesamiento intracelular de Ras que es un aceptor de farnesilo, pero no de Ras diseñada para ser un aceptor de geranilgeranilo; y (iv) bloquean el crecimiento celular anormal en cultivo, inducido por Ras transformante.

65 Los compuestos de esta invención inhiben la proteína transferasa de farnesilo y la farnesilación de la proteína Ras oncogénica. En consecuencia, esta invención además provee un método para la inhibición de la proteína transferasa de farnesilo (por ejemplo, proteína transferasa de farnesilo ras) en mamíferos, en especial, en seres humanos, mediante la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de los compuestos tricíclicos.

cos descritos con anterioridad. La administración de los compuestos de esta invención a los pacientes, a fin de inhibir la proteína transferasa de farnesilo, es útil en el tratamiento de los tipos de cáncer que se describen a continuación.

Esta invención provee un método para la inhibición o el tratamiento del crecimiento anormal de células, que incluyen células transformadas, por medio de la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de esta invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento de células independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén Ras activado; (2) células tumorales en las cuales la proteína Ras se activa como consecuencia de la mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales se produce la activación Ras aberrante.

Esta invención además provee un método para la inhibición o el tratamiento del crecimiento tumoral, mediante la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de los compuestos tricíclicos descritos en esta solicitud, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento. En particular, esta invención provee un método para la inhibición o el tratamiento del crecimiento de tumores que expresan un oncogén Ras activado, mediante la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de los compuestos descritos con anterioridad.

La presente invención además provee un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en especial, cáncer (tumores), que comprende la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de la invención descrito en esta solicitud, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento, en combinación con (2) una cantidad eficaz de por lo menos un agente antineoplásico, es decir, un agente quimioterapéutico o radiación).

La presente invención provee además un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en especial, cáncer (tumores), que comprende la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de la invención descrito en esta solicitud, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento, en combinación con (2) una cantidad eficaz de por lo menos un inhibidor de la transducción de señal.

Ejemplos de enfermedades proliferativas (tumores) que pueden ser inhibidas o tratadas incluyen, sin limitación, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma pulmonar), cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático, tal como carcinoma pancreático exocrino), cáncer de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés)), cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Se cree que esta invención además provee un método para la inhibición o el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, donde se activan en forma aberrante las proteínas Ras como consecuencia de la mutación oncogénica en otros genes -es decir, el gen Ras en sí mismo no es activado por mutación a una forma oncogénica- donde dicha inhibición o dicho tratamiento se llevan a cabo mediante la administración de una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) de los compuestos tricíclicos que se describen en esta solicitud, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita dicho tratamiento. Por ejemplo, el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales se activa Ras debido a la mutación o sobreexpresión de oncogenes de tirosina quinasa (por ejemplo, neu, src, abl, lck y fyn), pueden ser inhibidos o tratados por los compuestos tricíclicos que se describen en esta solicitud.

Los compuestos tricíclicos útiles en los métodos de esta invención inhiben o tratan el crecimiento anormal de células. Sin intención de limitación a ninguna teoría, se cree que estos compuestos pueden funcionar a través de la inhibición de la función de proteína G, tal como Ras p21, mediante el bloqueo de la isoprenilación de proteína G, para tornarlos útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como crecimiento tumoral y cáncer. Sin intención de limitación a la teoría, se cree que estos compuestos inhiben la proteína transferasa de farnesilo ras, y en consecuencia, muestran actividad antiproliferativa contra las células transformadas ras.

55 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con esta solicitud, los siguientes términos se usan conforme a lo descrito a continuación, a menos que se indique lo contrario.

60 MH⁺ representa el ion molecular más hidrógeno de la molécula en el espectro de masa;

BOC representa ter-butiloxicarbonilo;

65 CBZ representa -C(O)OCH₂C₆H₅ (es decir, benciloxicarbonilo);

CH₂Cl₂ representa diclorometano;

CIMS representa espectro de masa de ionización química;

ES 2 284 686 T3

- DBU representa 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
- DEAD representa dietilazodicarboxilato;
- 5 DEC representa EDCI, que representa hidrocloreuro de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- DMF representa N,N-dimetilformamida;
- Et representa etilo;
- 10 EtOAc representa acetato de etilo;
- EtOH representa etanol;
- 15 HOBT representa hidrato de 1-hidroxibenzotriazol;
- IPA representa isopropanol;
- i-PrOH representa isopropanol;
- 20 Me representa metilo;
- MeOH representa metanol;
- 25 MS representa espectroscopia de masa;
- FAB representa FABMS, que representa espectroscopia de masa de bombardeo atómico veloz;
- HRMS representa espectroscopia de masa de alta resolución;
- 30 NMM representa N-metilmorfolina;
- PPh₃ representa trifenilfosfina;
- 35 Ph representa fenilo;
- Pr representa propilo;
- SEM representa 2,2-(Trimetilsilil)etoximetilo;
- 40 TBDMS representa ter-butildimetilsililo;
- Et₃N representa TEA, que representa trietilamina;
- 45 t-BUTILO representa -C-(CH₃)₃;
- TFA representa ácido trifluoracético;
- THF representa tetrahidrofurano;
- 50 Tr representa tritilo;
- Tf representa SO₂CF₃;
- 55 por lo menos un - representa uno o más - (por ejemplo, 1-6), más preferentemente, 1-4; con mayor preferencia, 1; 2 ó 3;
- alquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas, y contiene desde uno hasta veinte átomos de carbono; preferentemente, uno a seis átomos de carbono; más preferentemente, uno a cuatro átomos de carbono; aún con más preferencia, uno a dos átomos de carbono;
- 60 arilalquilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo arilo, como se define a continuación, de modo que el enlace desde otro sustituyente sea a la porción alquilo;
- 65 alcoxi representa una porción alquilo, donde alquilo se define según lo descrito con anterioridad, enlazada covalentemente a un elemento estructural adyacente a través de un átomo de oxígeno; por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares;

ES 2 284 686 T3

fenoxi representa una porción alcoxi, como se define con anterioridad, donde la porción enlazada covalentemente es un grupo arilo, como se define a continuación; por ejemplo, -O-fenilo;

5 alqueno representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen por lo menos un doble enlace de carbono a carbono, y que contienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente, de 2 a 6 átomos de carbono, y con mayor preferencia, de 3 a 6 átomos de carbono;

10 alquino representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen por lo menos un triple enlace de carbono a carbono, y que contienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente, de 2 a 6 átomos de carbono, y con mayor preferencia, de 2 a 4 átomos de carbono;

amino representa una porción -NH₂;

15 arilo (incluyendo la porción arilo de arilalquilo y heteroarilalquilo) representa un grupo carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono, y que tiene por lo menos un anillo aromático (por ejemplo, arilo es un anillo fenilo), donde todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carbocíclico se proponen como posibles puntos de unión; donde dicho grupo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, CF₃, -C(O)N(R¹⁸)₂, -SO₂R¹⁸, -SO₂N(R¹⁸)₂, amino, alquilamino, dialquilamino, -COOR²³ o -NO₂, donde R¹⁸ representa H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o cicloalquilo, y R²³ representa alquilo o arilo;

25 cicloalquilo representa anillos carbocíclicos saturados que tienen desde 3 hasta 20 átomos de carbono, preferentemente, de 3 a 7 átomos de carbono, donde dicho anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos alquilo iguales o diferentes (por ejemplo, metilo o etilo);

cicloalquilalquilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo ciclo, como se define con anterioridad, de manera que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

30 heterocicloalquilalquilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo heterocicloalquilo, como se define a continuación, de modo que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

halo representa halógeno, esto es, flúor, cloro, bromo y yodo;

35 haloalquilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo halo, como se define con anterioridad, de manera que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

40 heteroarilalquilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo heteroarilo, como se define a continuación, de manera que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

heteroarilalqueno representa un grupo alqueno, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo heteroarilo, como se define a continuación, de manera que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

45 heteroalquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que contienen de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente, uno a seis átomos de carbono, interrumpidas por 1 a 3 heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -N-;

heteroalqueno representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen por lo menos un doble enlace de carbono a carbono, y que contienen de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente, uno a seis átomos de carbono, interrumpidas por 1 a 3 heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -N-;

50 heteroalquino representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen por lo menos un triple enlace de carbono a carbono, y que contienen de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente, uno a seis átomos de carbono, interrumpidas por 1 a 3 heteroátomos seleccionados de -O-, -S- y -N-;

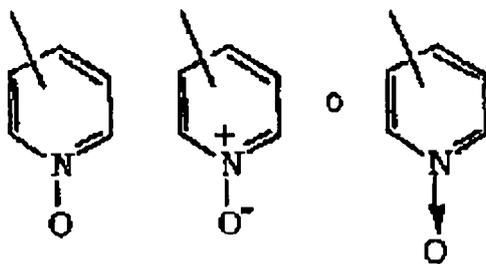
55 arilheteroalquilo representa un grupo heteroalquilo, como se define con anterioridad, sustituido con un grupo arilo, como se define con anterioridad, de manera que el enlace desde otro sustituyente es a la porción alquilo;

60 alquilcarbonilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, enlazado covalentemente a una porción carbonilo (-CO-), por ejemplo, -COCH₃;

alquiloxicarbonilo representa un grupo alquilo, como se define con anterioridad, enlazado covalentemente a una porción carbonilo (-CO-) a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, -C(O)-OC₂H₅;

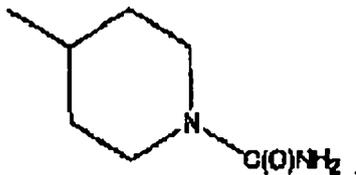
65 heteroarilo representa grupos cíclicos, opcionalmente sustituidos con R³ y R⁴, que tienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, donde dicho heteroátomo interrumpe una estructura de anillo carbocíclico y tiene un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, donde los grupos heterocíclicos aromáticos preferentemente contienen de 2 a 14 átomos de carbono; por ejemplo, 2 ó 3-furilo; 2- ó 3-tienilo; 2-, 4- ó 5-tiazolilo; 2-, 4- ó 5-imidazolilo; 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo; 3- ó 4-piridazinilo; 3-, 5- ó 6-[1,2,4-

triazinilo]; 3- ó 5-[1,2,4-tiadiazolilo]; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzofuranilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo; 3-, 4- ó 5-pirazolilo; 2-, 4- ó 5-oxazolilo; triazolilo; 2-, 3- ó 4-piridilo; o N-óxido de 2-, 3- ó 4-piridilo, donde N-óxido de piridilo puede representarse como:

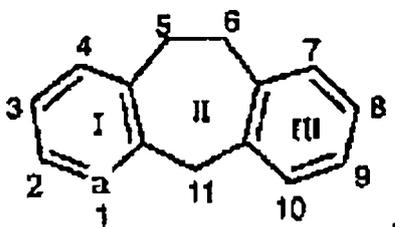


; y

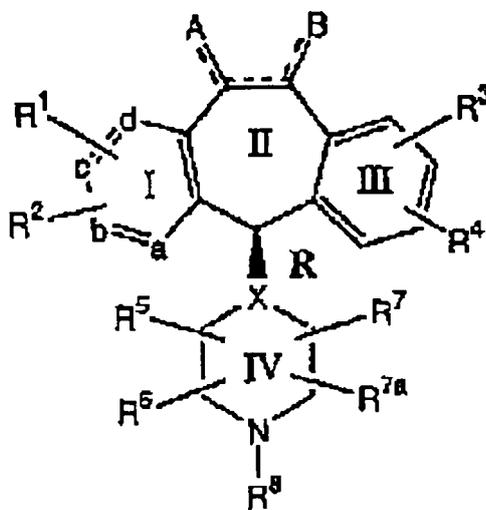
heterocicloalquilo representa un anillo carbocíclico, ramificado o no ramificado, saturado, que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferentemente, de 4 a 6 átomos de carbono, donde dicho anillo carbocíclico está interrumpido por 1 a 3 grupos hetero seleccionados de -O-, -S- o -NR²⁴ (por ejemplo, -NC(O)-NH₂) donde R²⁴ representa alquilo, arilo, -C(O)N(R¹⁸)₂ donde R¹⁸ se define conforme a lo descrito con anterioridad; los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen 2- ó 3-tetrahydrofuranilo; 2- ó 3-tetrahidrotienilo; 2-, 3- ó 4-piperidino; 2- ó 3-pirrolidino; 1-, 2-, 3- ó 4-piperizino; 2- ó 4-dioxano; morfolino y



Las posiciones en el sistema de anillo tricíclico son:



Los compuestos de la fórmula 1.0 incluyen el isómero R preferido:

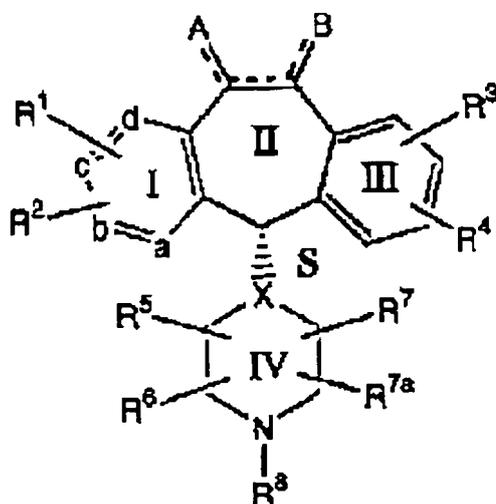


(1.0A)

X = N o CH;

a = N o C;

5 donde el enlace opcional entre C-5 y C-6 está presente, y B es H; o el enlace opcional entre C-5 y C-6 está ausente, y cada B es H; y el isómero S preferido:



(1.0B)

X = N o CH;

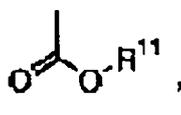
a = N o C;

35 donde el enlace opcional entre C-5 y C-6 está presente, y A es H; o el enlace opcional entre C-5 y C-6 está ausente, y cada A es H.

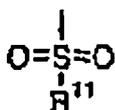
40 Preferentemente, R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de manera independiente de H o halo, más preferentemente, H, Br, F o Cl, y aún con más preferencia, H o Cl. Los compuestos representativos de la fórmula 1.0 incluyen compuestos dihalo- (por ejemplo, 3,8-dihalo) y monohalo- (por ejemplo, 8-halo) sustituidos, tales como: (3-bromo, 8-cloro), (3,8-dicloro), (3-bromo) y (3-cloro).

El sustituyente a preferentemente es C o N, con mayor preferencia, N.

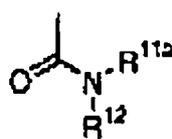
45 Preferentemente, R⁸ se selecciona de:



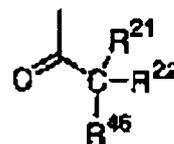
(2.0)



(3.0)



(4.0)



(5.0)

55 Más preferentemente, R⁸ es 2.0 ó 4.0; y con mayor preferencia, R⁸ es 4.0.

60 Preferentemente, R^{11a} se selecciona de: alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; donde dichos grupos R^{11a} arilo, heteroarilo y cicloalquilo sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados de modo independiente de: halo (preferentemente, F o Cl), ciano, -CF₃ o alquilo; y donde dichos grupos R^{11a} alquilo sustituido están sustituidos con sustituyentes seleccionados de halo (preferentemente, F o Cl), ciano o CF₃. Con mayor preferencia, R^{11a} se selecciona de: alquilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, donde dichos grupos arilo sustituido y cicloalquilo sustituido están sustituidos con sustituyentes seleccionados de manera independiente de: halo (preferentemente, F o Cl), CN o CF₃. Más preferentemente, R^{11a} se selecciona de metilo, t-butilo, fenilo, cianofenilo, clorofenilo, fluorfenilo o ciclohexilo. Aún más preferentemente, R^{11a} se selecciona de: t-butilo, cianofenilo, clorofenilo, fluorfenilo o ciclohexilo. Aún más preferentemente, R^{11a} se selecciona de cianofenilo, aún más preferentemente, p-cianofenilo.

ES 2 284 686 T3

Preferentemente, R^{11} se selecciona de alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, donde dicho grupo cicloalquilo sustituido está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de: halo (preferentemente, cloro o flúor) o alquilo (preferentemente, metilo o t-butilo). Ejemplos de grupos R^{11} incluyen: metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciclohexilo o ciclohexilo sustituido. Más preferentemente, R^{11} se selecciona de metilo, t-butilo, ciclohexilo, clorociclohexilo (preferentemente, p-clorociclohexilo) o fluorociclohexilo (preferentemente, p-fluorociclohexilo). Con mayor preferencia, R^{11} se selecciona de: metilo, t-butilo, o ciclohexilo, aún más preferentemente, t-butilo o ciclohexilo.

Preferentemente, R^{12} se selecciona de H o metilo. Con mayor preferencia, R^{12} es H. R^5 , R^6 , R^7 y R^{7a} son, preferentemente, H.

Preferentemente, R^9 se selecciona de:

- (1) heteroarilo;
- (2) heteroarilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilo;
- (4) heterocicloalquilo sustituido;
- (5) heterocicloalquilalquilo;
- (6) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (7) heteroarilalquilo;
- (8) heteroarilalquilo sustituido;
- (9) heteroarilalquenilo; y
- (10) heteroarilalquenilo sustituido;

donde dichos grupos R^9 sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3) seleccionados independientemente de:

- (1) -OH;
- (2) $-\text{CO}_2R^{14}$;

donde R^{14} se selecciona de H o alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), preferentemente, alquilo; con mayor preferencia, metilo o etilo;

(3) alquilo, sustituido con uno o más grupos -OH (por ejemplo, 1; 2 ó 3; preferentemente, 1), por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, donde q es 1-4, preferentemente, q = 1;

(4) halo (por ejemplo, Br, F, I o Cl);

(5) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo (con preferencia, isopropilo o t-butilo));

(6) amino;

(7) tritilo;

(8) heterocicloalquilo;

(9) arilalquilo (por ejemplo, bencilo);

(10) heteroarilo (por ejemplo, piridilo); y

(11) heteroarilalquilo (piperidina- CH_3).

ES 2 284 686 T3

Con mayor preferencia, R⁹ se selecciona de:

- (1) heterocicloalquilo;
- 5 (2) heterocicloalquilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilalquilo;
- 10 (4) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (5) heteroarilalquilo;
- (6) heteroarilalquilo sustituido;
- 15 (7) heteroarilalquenilo; y
- (8) heteroarilalquenilo sustituido;

20 donde dichos grupos R⁹ sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de:

- (1) -OH;
- 25 (2) -CO₂R¹⁴;

donde R¹⁴ se selecciona de H o alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), preferentemente, alquilo; con mayor preferencia, metilo o etilo;

30 (3) alquilo, sustituido con uno o más grupos -OH (por ejemplo, 1; 2 ó 3; preferentemente, 1), por ejemplo, -(CH₂)_qOH, donde q es 1-4, preferentemente, q = 1;

(4) halo (por ejemplo, Br o Cl);

35 (5) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo, con mayor preferencia, t-butilo);

- (6) amino;
- 40 (7) tritilo;
- (8) heterocicloalquilo;
- (9) arilalquilo;
- 45 (10) heteroarilo; y
- (11) heteroarilalquilo.

50 Más preferentemente, R⁹ se selecciona de:

- (1) heterocicloalquilo;
- 55 (2) heterocicloalquilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilalquilo;
- (4) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- 60 (5) heteroarilalquilo;
- (6) heteroarilalquilo sustituido;
- 65 (7) heteroarilalquenilo; y
- (8) heteroarilalquenilo sustituido;

ES 2 284 686 T3

donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos están seleccionados independientemente de:

(1) halo (por ejemplo, Br o Cl);

5 (2) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo, con mayor preferencia, t-butilo);

(3) alquilo sustituido con uno o más (es decir, 1; 2 ó 3, preferentemente, 1) grupos OH (por ejemplo, -(CH₂)_qOH donde q es 1-4, preferentemente, q = 1);

10 (4) amino;

(5) tritilo;

15 (6) arilalquilo; y

(7) heteroarilalquilo.

20 Aún más preferentemente, R⁹ se selecciona de:

(1) heterocicloalquilalquilo;

(2) heterocicloalquilalquilo sustituido;

25 (3) heteroarilalquilo; y

(4) heteroarilalquilo sustituido;

30 donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos están seleccionados independientemente de:

(1) halo (por ejemplo, Br o Cl);

35 (2) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo, con mayor preferencia, t-butilo);

(3) amino; y

(4) tritilo.

40

Aún más preferentemente, R⁹ se selecciona de:

(1) heterocicloalquilalquilo;

45 (2) heterocicloalquilalquilo sustituido;

(3) heteroarilalquilo; y

50 (4) heteroarilalquilo sustituido;

donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos están seleccionados independientemente de:

55 (1) halo (por ejemplo, Br o Cl); y

(2) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo, con mayor preferencia, t-butilo).

60 Aún con mayor preferencia, R⁹ se selecciona de:

(1) piperidinilo;

(2) piperizinilo;

65 (3) -(CH₂)_p-piperidinilo;

(4) -(CH₂)_p-piperizinilo;

ES 2 284 686 T3

(5) $-(\text{CH}_2)_p$ -morfolinilo; y

(6) $-(\text{CH}_2)_p$ -imidazolilo;

5 donde p es 0 a 1, y donde la porción de anillo de cada grupo R^9 está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de:

(1) halo (por ejemplo, Br o Cl); y

10 (2) alquilo, habitualmente, alquilo C1-C6, preferentemente, alquilo C1-C4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o t-butilo, con mayor preferencia, t-butilo).

15 Aún con mayor preferencia, R^9 se selecciona de:

(1) piperizinilo;

(2) $-(\text{CH}_2)_p$ -piperidinilo;

20 (3) $-(\text{CH}_2)_p$ -imidazolilo; y

(4) $-(\text{CH}_2)_p$ -morfolinilo;

25 donde p es 1 a 4, y donde la porción de anillo de cada grupo R^9 está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de metilo, etilo e isopropilo.

Incluso más preferentemente, R^9 se selecciona de $-(\text{CH}_2)$ -Imidazolilo, donde dicho anillo imidazolilo está opcionalmente sustituido con 1; 2 ó 3 sustituyentes, preferentemente, 1, seleccionados de modo independiente de metilo o etilo.

30 Aún con más preferencia, R^9 se selecciona de $-(\text{CH}_2)$ -(2-metil)-imidazol.

35 Preferentemente, por lo menos uno de R^{21} , R^{22} y R^{46} es diferente de H o alquilo. Más preferentemente, R^{21} y R^{22} son H y R^{46} es diferente de H o alquilo. Con mayor preferencia, R^{21} y R^{22} son H, y R^{46} se selecciona de heteroarilo o heterocicloalquilo.

Preferentemente, dichos grupos heteroarilo para dichos R^{21} , R^{22} o R^{46} son 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridil-N-óxido o 4-piridil-N-óxido; más preferentemente, 4-piridilo o 4-piridil-N-óxido; con mayor preferencia, 4-piridil-N-óxido.

40 Preferentemente, dichos grupos heterocicloalquilo para dichos R^{21} , R^{22} o R^{46} son Anillo V piperidina:



donde R^{44} es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{51}$, y preferentemente, R^{51} es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Más preferentemente, el Anillo V piperidina es:



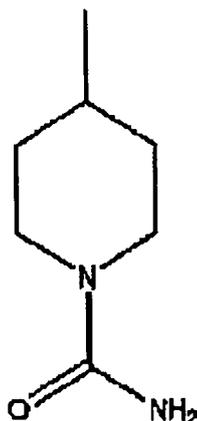
y con mayor preferencia, el Anillo V es:

5

10

15

20



25

30

Por lo tanto, R^{21} , R^{22} y R^{46} , preferentemente, se seleccionan de modo independiente de:

- (1) H;
- (2) arilo (con mayor preferencia, fenilo);
- (3) heteroarilo; y
- (4) heterocicloalquilo (esto es, Anillo V Piperidina),

35

donde por lo menos uno de R^{21} , R^{22} y R^{46} es diferente de H; y con mayor preferencia, R^{21} y R^{22} son H, y R^{46} es diferente de H; y más preferentemente, R^{21} y R^{22} son H y R^{46} se selecciona de heteroarilo o heterocicloalquilo; y aún con mayor preferencia, R^{21} y R^{22} son H, y R^{46} es Anillo V Piperidina; donde las definiciones preferidas de heteroarilo y Anillo Piperidina V se definen según lo descrito con anterioridad.

Como se describe anteriormente, en los compuestos de acuerdo con la invención, A y B se seleccionan de:

40

45

50

55

60

65

- (1) -H;
- (2) $-R^9$;
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$;
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$;
- (5) $-C(O)NHR^9$;
- (6) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$;
- (7) $-C(O)NHR^{26}$;
- (8) $-(CH_2)_p(R^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;
- (9) $-(CH_2)_pC(O)R^9$;
- (10) $-(CH_2)_pC(O)R^{27a}$;
- (11) $-(CH_2)_pC(O)N(R^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;
- (12) $-(CH_2)_pC(O)NH(R^9)$;
- (13) $-(CH_2)_pNHC(O)R^{50}$;
- (14) $-(CH_2)_pNHC(O)_2R^{50}$;
- (15) $-(CH_2)_pN(C(O)R^{27a})_2$, donde R^{27a} es igual o diferente;

ES 2 284 686 T3

(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, opcionalmente, R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H;

5 (17) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, opcionalmente, R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H;

(18) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{27a})_2$, donde cada R^{27a} es igual o diferente;

10

(19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{51})_2$, donde cada R^{51} es igual o diferente;

(20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCO}_2\text{R}^{50}$;

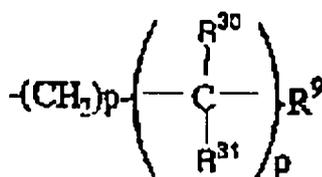
15

(21) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

(22) $-\text{NHR}^9$;

(23)

20

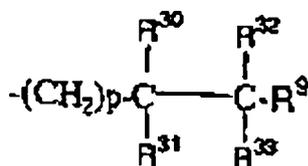


25

30 donde R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes; y

(24)

35



40

45 donde R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes.

Preferentemente, en los compuestos de la invención, A y B se seleccionan de manera independiente de:

(1) -H;

50

(2) $-\text{R}^9$;

(3) $-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$;

(4) $-\text{R}^9-\text{CO}_2-\text{R}^{9a}$;

55

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$;

(6) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;

60

(7) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(8) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;

(9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

65

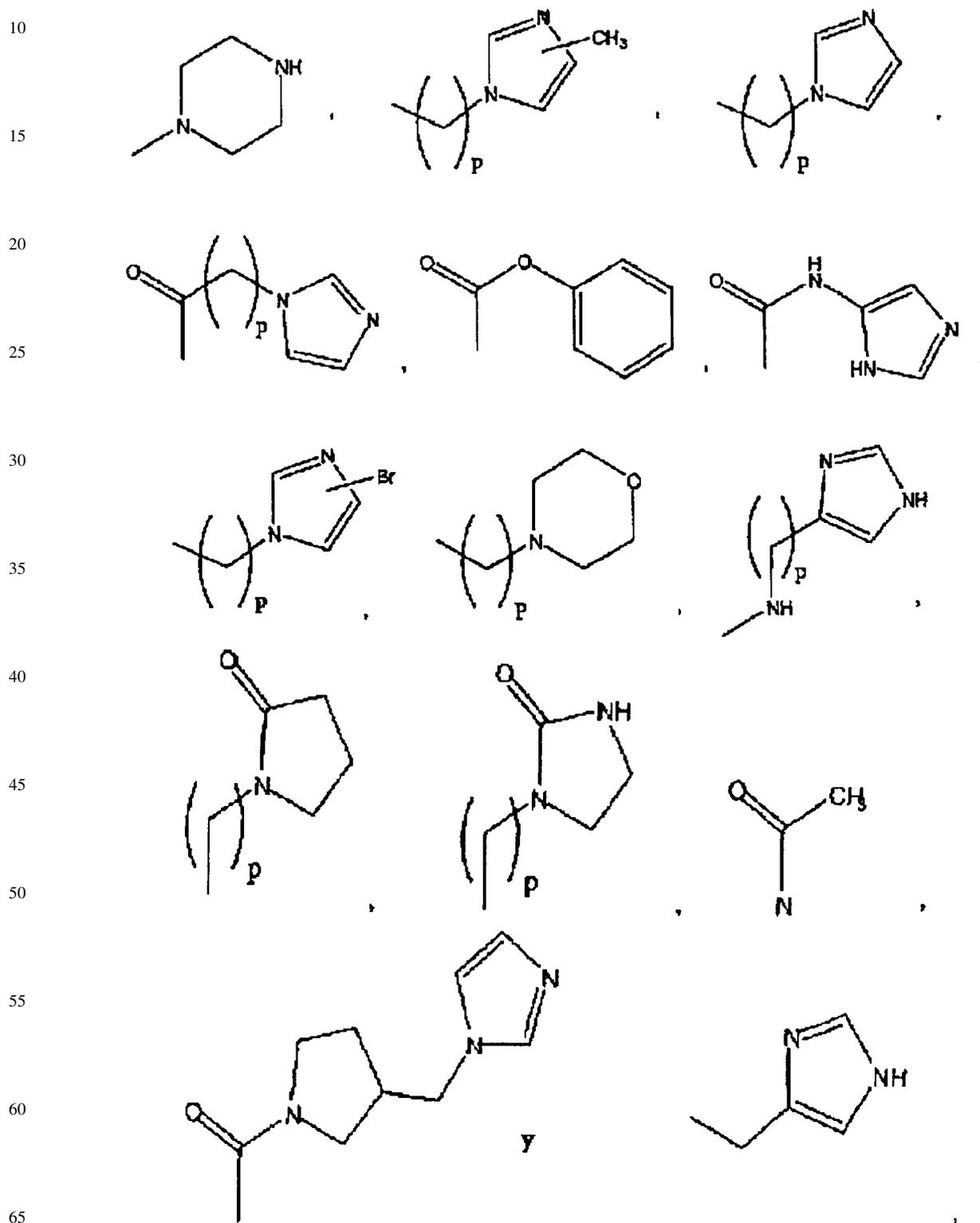
(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, opcionalmente, R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H;

ES 2 284 686 T3

(12) $-(CH_2)_pNR^{51}C(O)NR^{27}$, opcionalmente, R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H; y

5 (13) $-NHR^9$.

Ejemplos de A y B incluyen, sin limitación:



donde p es 0; 1; 2; 3; ó 4.

ES 2 284 686 T3

Cuando el enlace opcional entre C-5 y C-6 está presente (es decir, que hay un doble enlace entre C-5 y C-6), entonces, preferentemente, uno de A y B es H, y el otro es R⁹, y preferentemente, R⁹ se selecciona de:

- 5 (1) heteroarilo;
- (2) heteroarilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilo;
- 10 (4) heterocicloalquilo sustituido;
- (5) heterocicloalquilalquilo;
- (6) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- 15 (7) heteroarilalquilo;
- (8) heteroarilalquilo sustituido;
- 20 (9) heteroarilalquenilo; y
- (10) heteroarilalquenilo sustituido;

25 donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos se seleccionan de manera independiente de:

- (1) -OH;
- (2) -CO₂R¹⁴;
- 30 (3) -CH₂OR¹⁴;
- (4) halo;
- (5) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);
- 35 (6) amino;
- (7) tritilo;
- 40 (8) heterocicloalquilo;
- (9) arilalquilo;
- (10) heteroarilo; y
- 45 (11) heteroarilalquilo;

donde R¹⁴ se selecciona de modo independiente de: H, o alquilo, preferentemente, metilo o etilo.

50 Más preferentemente, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹. Con mayor preferencia, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹ donde R⁹ se selecciona de:

- (1) heterocicloalquilo;
- 55 (2) heterocicloalquilo sustituido;
- (3) heterocicloalquilalquilo;
- 60 (4) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (5) heteroarilalquilo;
- (6) heteroarilalquilo sustituido;
- 65 (7) heteroarilalquenilo; y
- (8) heteroarilalquenilo sustituido;

ES 2 284 686 T3

donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos se seleccionan de manera independiente de:

- (1) -OH;
- 5 (2) halo (preferentemente, Br);
- (3) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo);
- (4) amino; y
- 10 (5) tritilo.

15 Aún más preferentemente, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹, donde R⁹ se selecciona de:

- (1) heterocicloalquilalquilo;
- 20 (2) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (3) heteroarilalquilo; y
- (4) heteroarilalquilo sustituido;

25 donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos son grupos alquilo iguales o diferentes (por ejemplo, alquilo C1-C4).

30 Aún más preferentemente, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹, donde R⁹ se selecciona de:

- (1) heteroaril-alquilo(C1-C3) y
- 35 (2) heteroaril-alquilo(C1-C3) sustituido,

donde los sustituyentes para dicho grupo R⁹ sustituido se definen según lo descrito con anterioridad.

40 Incluso con mayor preferencia, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹, donde R⁹ se selecciona de:

- (1) heteroaril-alquilo(C1-C3), preferentemente, heteroaril-CH₂-; y
- 45 (2) heteroaril-alquilo(C1-C3) sustituido, preferentemente, heteroaril-CH₂- sustituido,

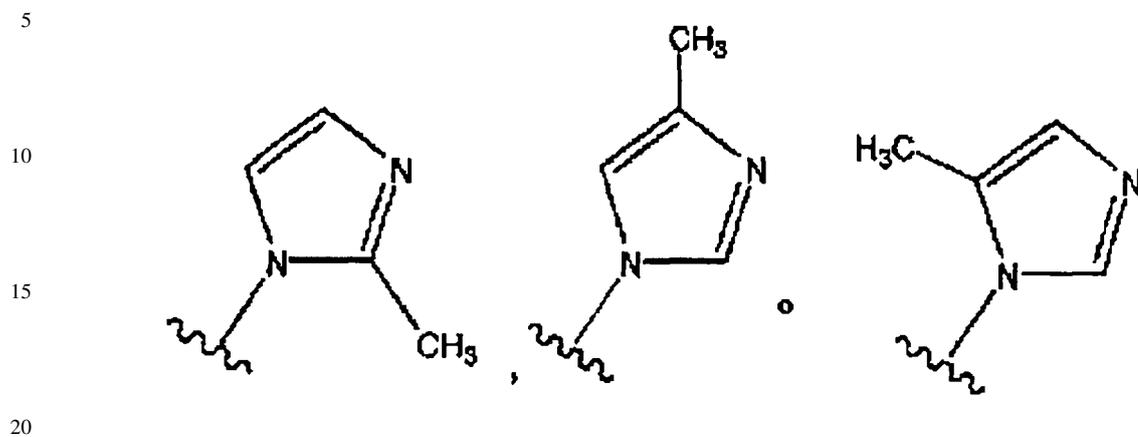
donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos se seleccionan de uno o más grupos alquilo iguales o diferentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3), preferentemente, 1 (por ejemplo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇), preferentemente, -CH₃.

50 Aún con mayor preferencia, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹, donde R⁹ se selecciona de:

- (1) -CH₂-imidazolilo;
- 55 (2) imidazolilo-CH₂- sustituido;
- (3) -(CH₂)₂-imidazolilo;
- (4) imidazolilo-(CH₂)₂- sustituido;
- 60 (5) -(CH₂)₃-imidazolilo;
- (6) imidazolilo-(CH₂)₃- sustituido;
- 65 (7) -CH₂-piperazinilo; y
- (8) -CH₂-morfolinilo;

ES 2 284 686 T3

donde los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos se seleccionan de uno o más grupos alquilo iguales o diferentes (por ejemplo, 1; 2 ó 3), preferentemente, 1 (por ejemplo, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₄), preferentemente, -CH₃; y donde se prefieren los grupos imidazolilo sustituidos:



más preferentemente,



40 Aún con mayor preferencia, cuando hay un doble enlace entre C-5 y C-6, A es H y B es R⁹, donde R⁹ es imidazolilo-CH₂- sustituido, preferentemente,



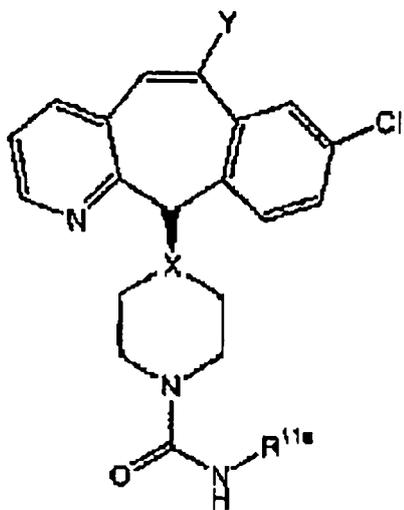
60 Cuando B es H y A es R⁹, y hay un doble enlace entre C-5 y C-6, los grupos R⁹ para A son aquellos descritos para B.

65 Cuando el enlace opcional entre C-5 y C-6 no está presente (es decir, que hay un enlace simple entre C-5 y C-6), cada A y cada B se seleccionan de manera independiente, y las definiciones de A y B son iguales a aquellas descritas anteriormente cuando se presenta el enlace opcional, siempre que cuando haya un enlace simple entre C-5 y C-6, entonces uno de los dos sustituyentes A o uno de los dos sustituyentes B sea H (es decir, cuando hay un enlace simple entre C-5 y C-6, uno de los cuatro sustituyentes (A, A, B y B) tiene que ser H).

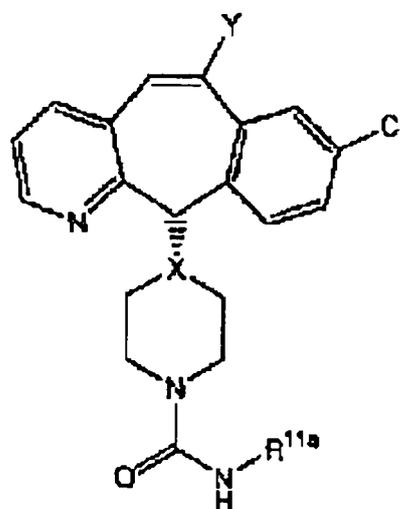
Preferentemente, se presenta un doble enlace entre C-5 y C-6.

Los compuestos de esta invención que tienen estereoquímica R y S C-11 incluyen:

5



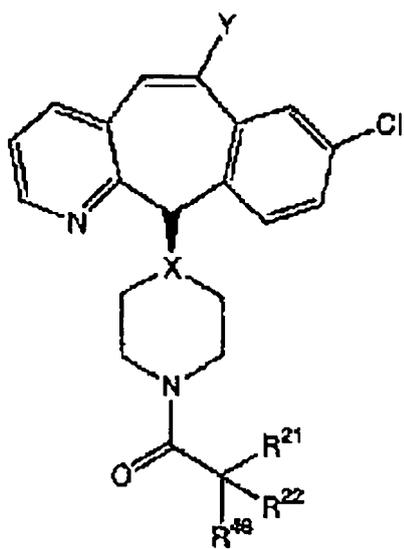
10



15

20

25

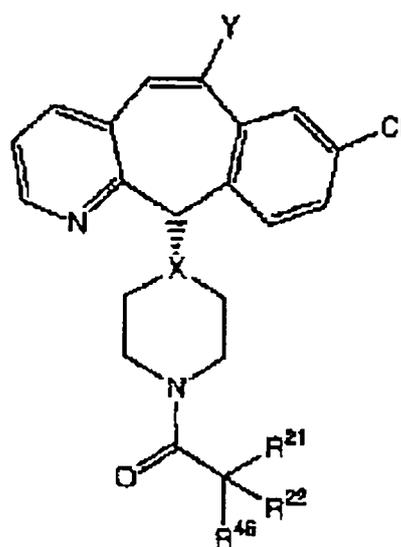


30

35

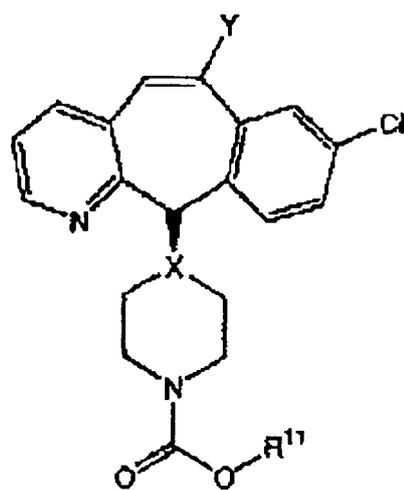
40

45



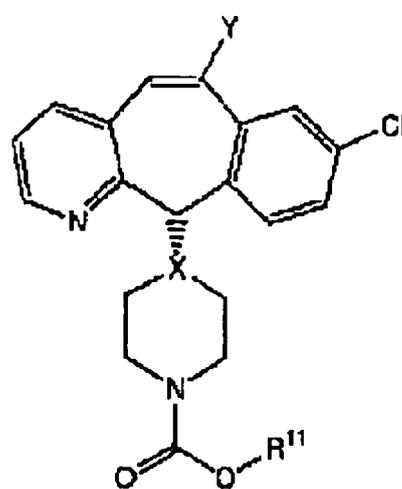
50

55

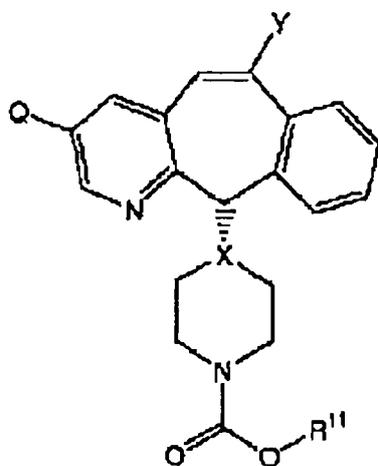
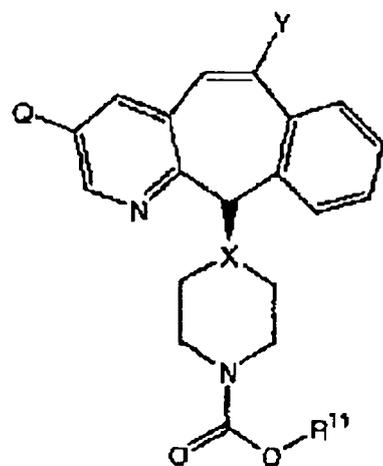
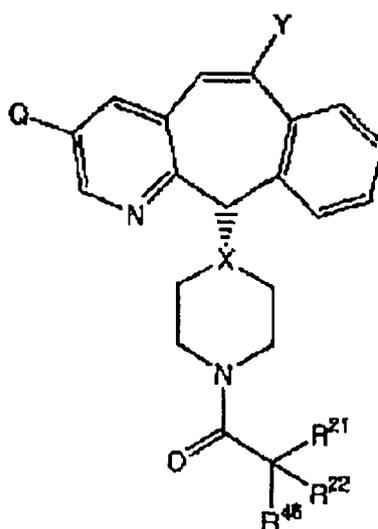
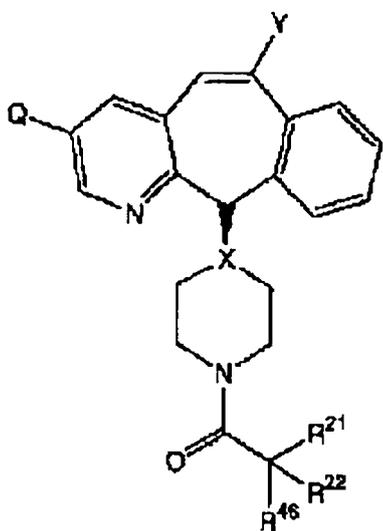
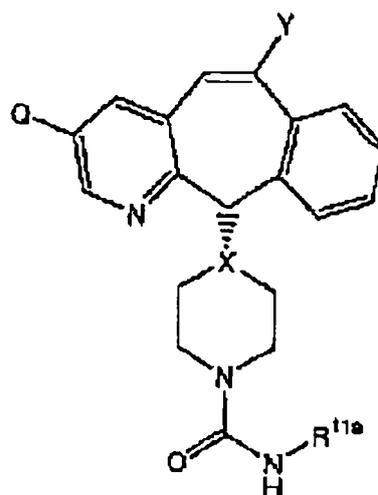
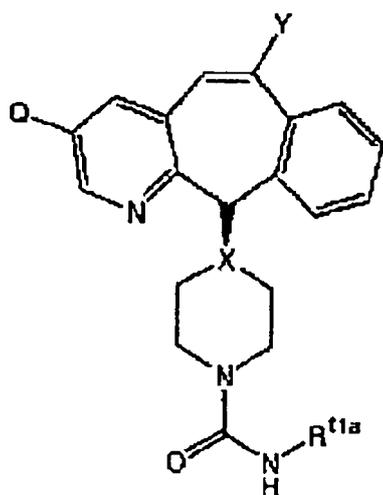


60

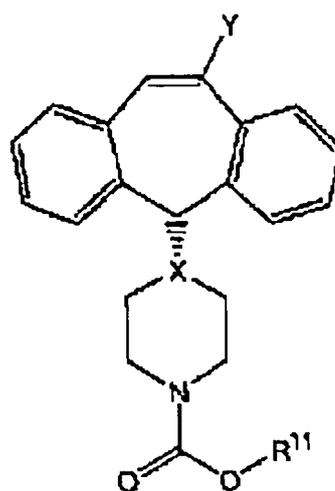
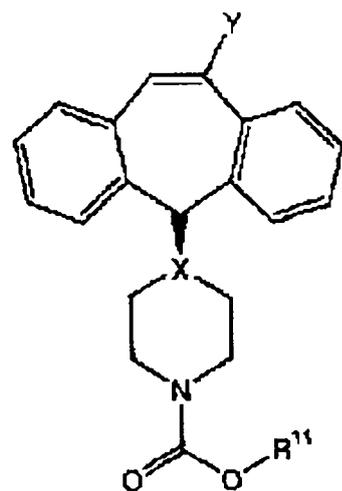
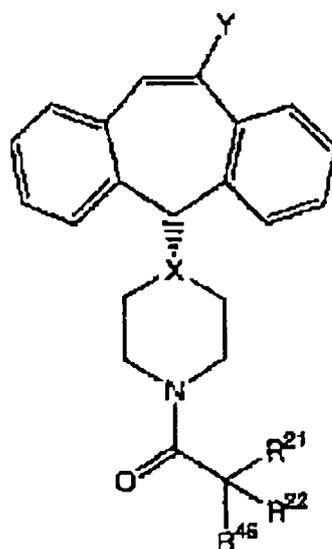
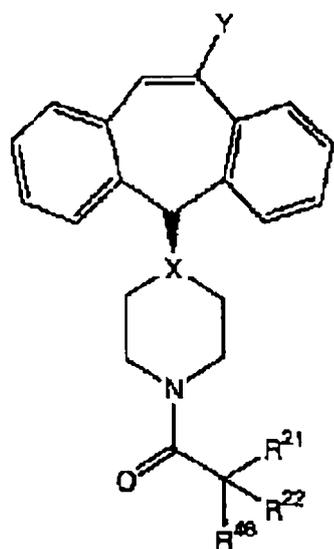
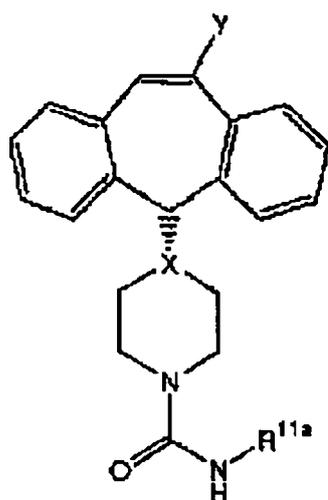
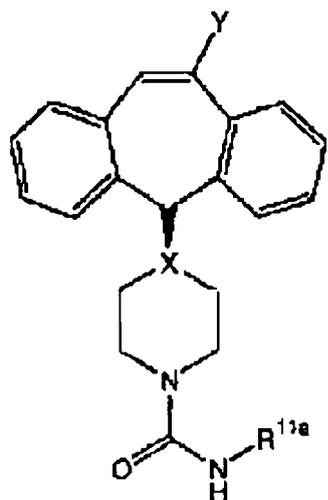
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



donde

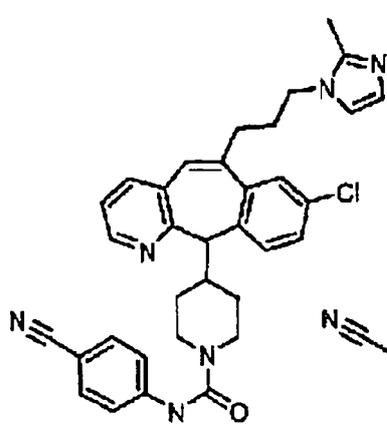
X = N o C;

Q = Br o Cl;

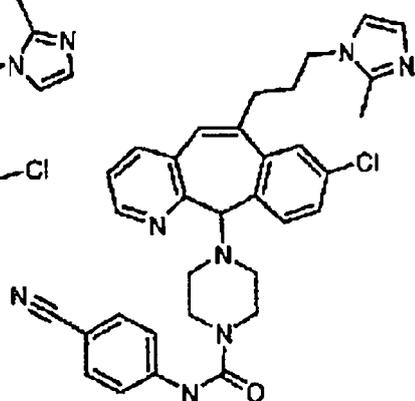
Y = alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.

A continuación se citan los compuestos preferidos de esta invención:

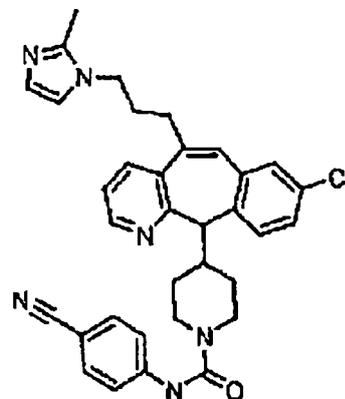
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



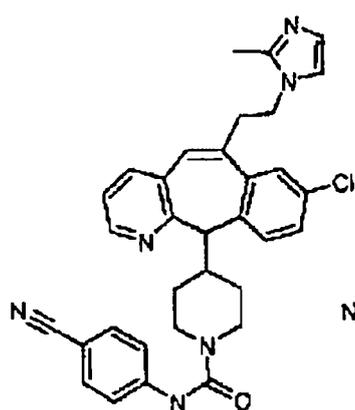
(139)



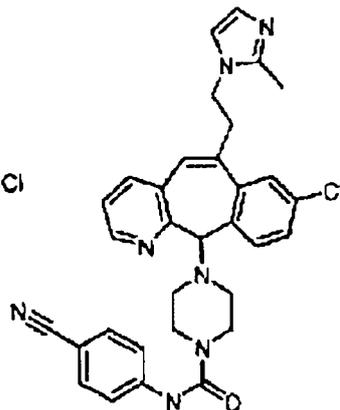
(628)



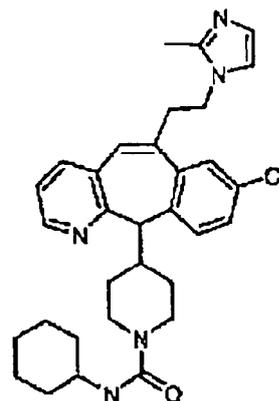
(699)



(326)

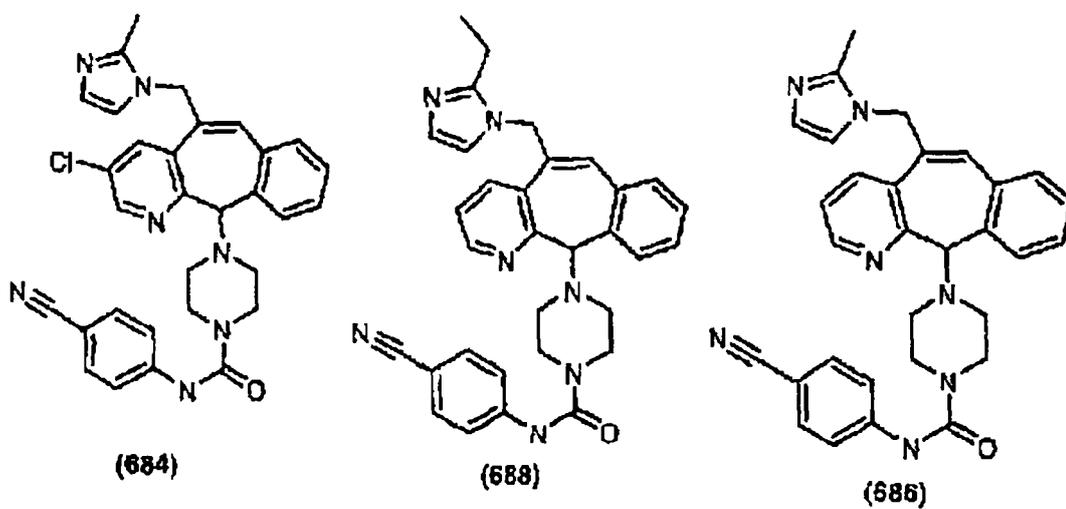
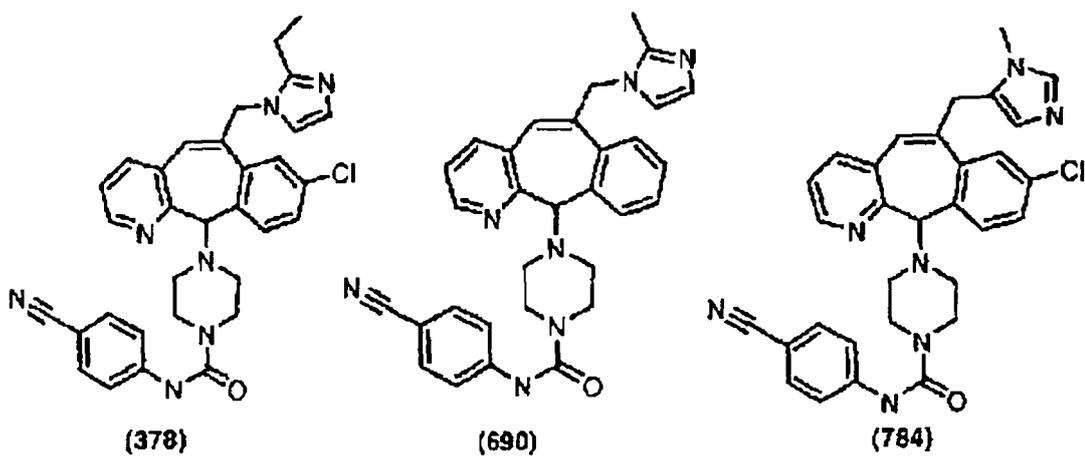
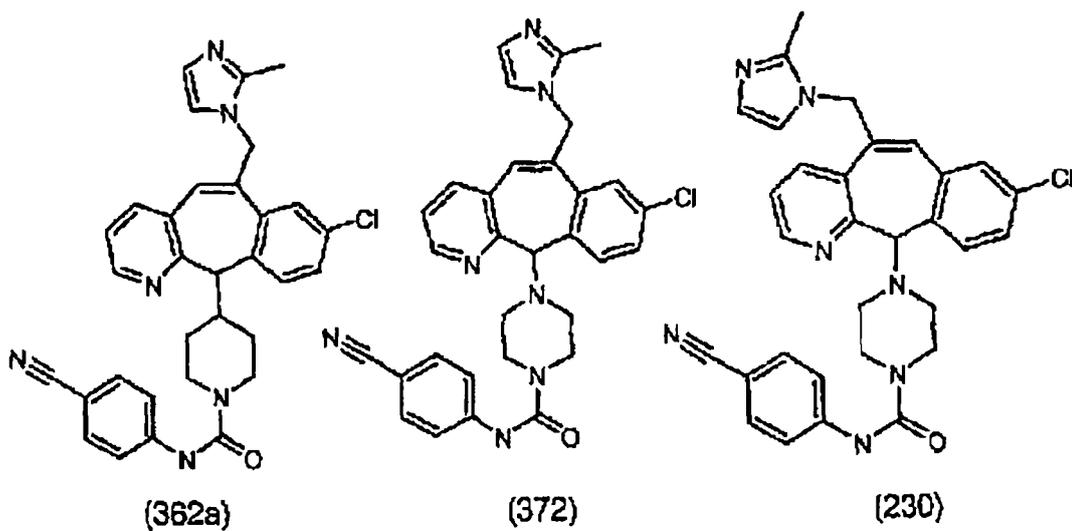


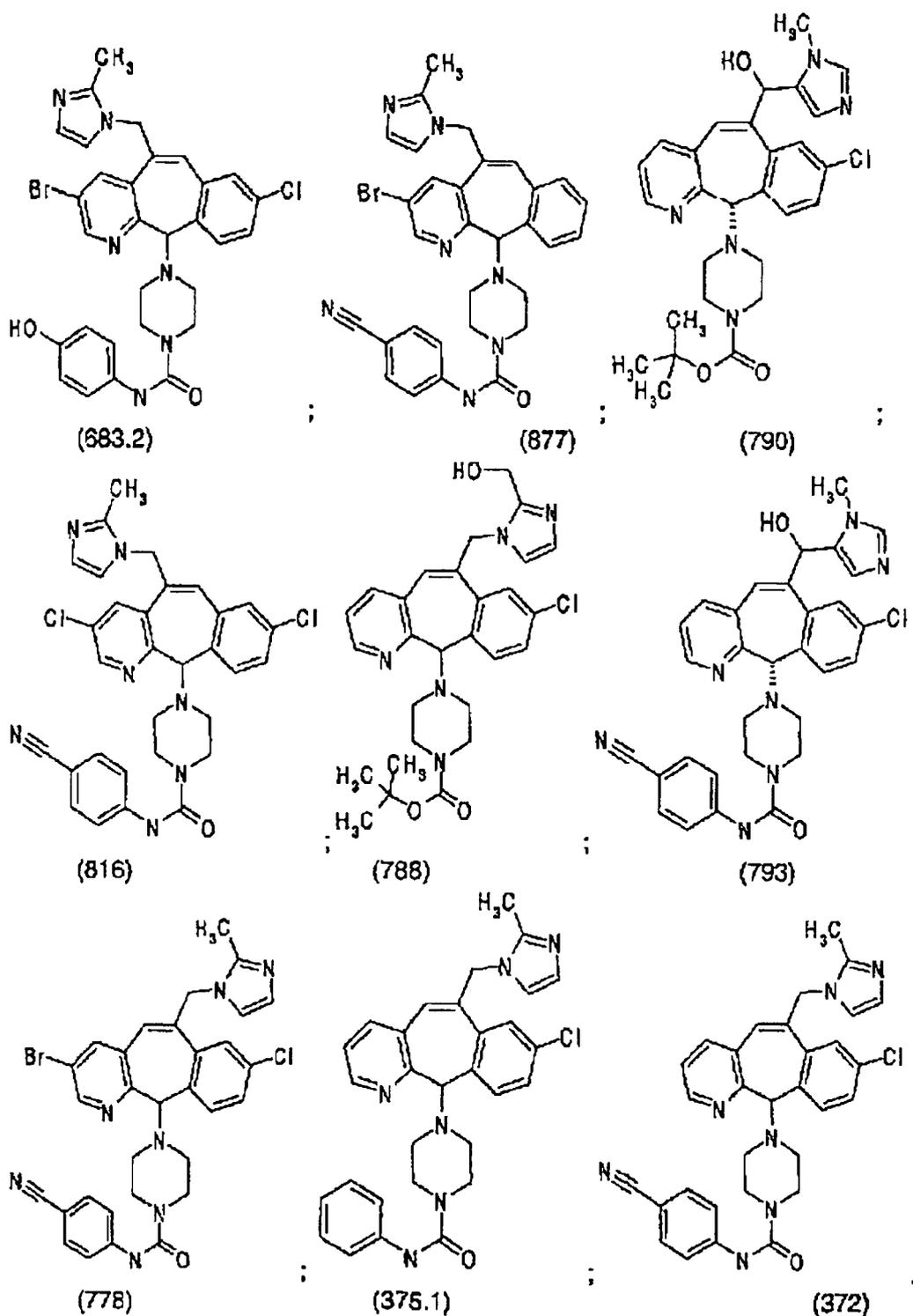
(644)



(332)

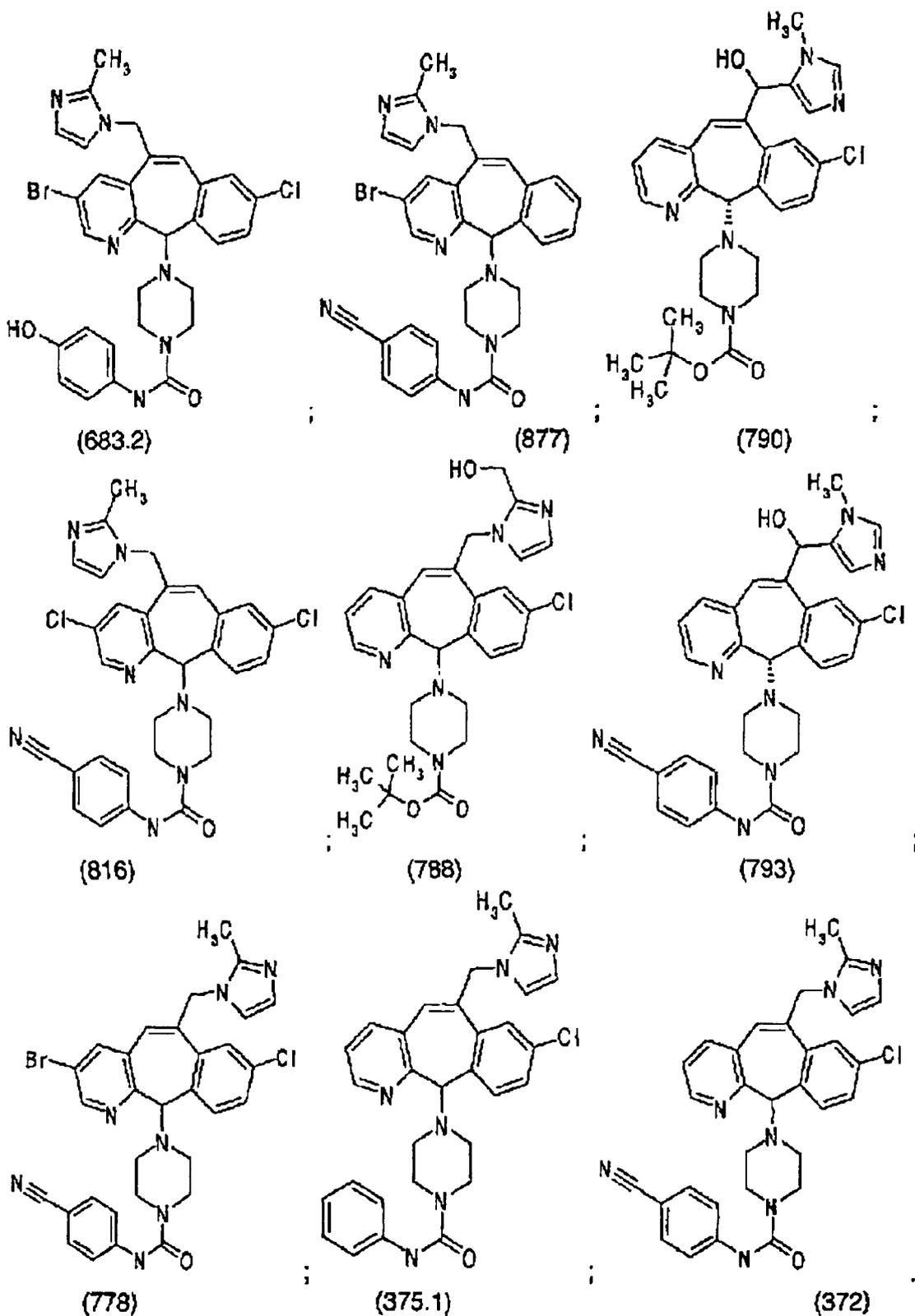
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



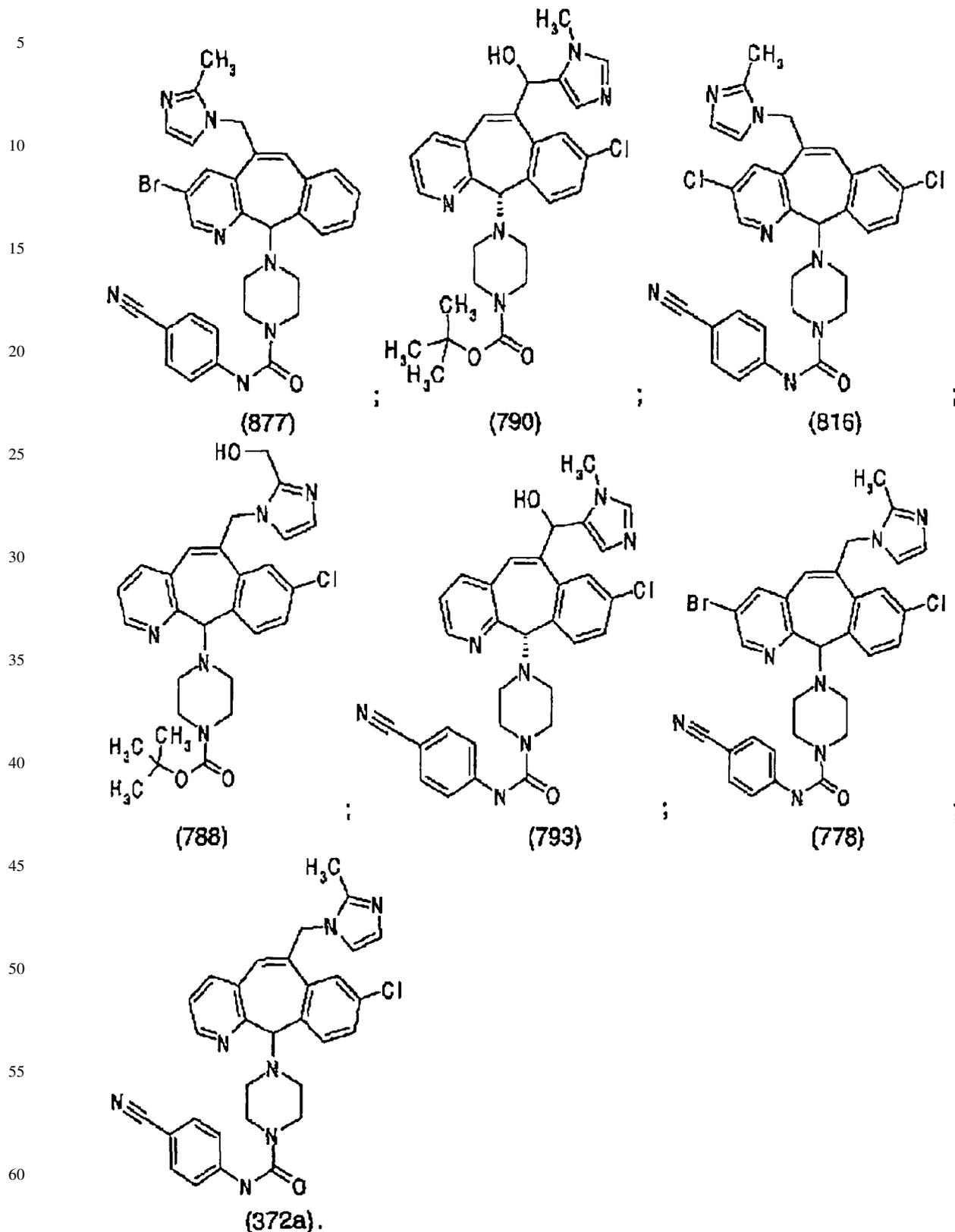


A continuación se presentan los compuestos más preferidos de esta invención:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Los compuestos de mayor preferencia de esta invención se presentan a continuación:



Las líneas trazadas en los sistemas de anillo significan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

ES 2 284 686 T3

Ciertos compuestos de la invención pueden presentarse en diferentes formas isómeras (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros). La invención contempla todos dichos isómeros, tanto en forma pura como en mezcla, incluso, las mezclas racémicas. Se incluyen además las formas de enol.

5 Ciertos compuestos tricíclicos serán de naturaleza ácida, por ejemplo, aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo o fenólico hidroxilo. Estos compuestos pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico. Ejemplos de dichas sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. Además se contemplan las sales formadas con aminas aceptables para uso farmacéutico, tales como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

10 Ciertos compuestos tricíclicos básicos además forman sales aceptables para uso farmacéutico, por ejemplo, sales de adición de ácido. A modo de ejemplo, los átomos de pirido-nitrógeno pueden formar sales con ácido fuerte, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes básicos tales como grupos amino también forman sales con ácidos más débiles. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son los ácidos hidrocórico, sulfúrico, fosfórico, 15 acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan mediante el contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre pueden ser regeneradas mediante el tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. 20 Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas de sal en algún grado en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, aunque para los propósitos de la invención, las sales de bases y ácidos son de otro modo equivalentes a sus respectivas formas de base libre.

Todas dichas sales de ácido y base tienen la intención de ser sales aceptables para uso farmacéutico dentro del 25 alcance de la invención, y todas las sales de ácido y base se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos, para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la fórmula 1.0 pueden presentarse en forma no solvatada, y también, en forma solvatada, que incluye las formas hidratadas, por ejemplo, hemihidrato. En general, para los propósitos de la invención, las formas 30 solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico, tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas.

El método de tratamiento de enfermedades proliferativas (cáncer) de acuerdo con esta invención incluye un método para el tratamiento (inhibición) del crecimiento anormal de células, que incluyen células transformadas, en un paciente 35 que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), por medio de la administración, en forma concurrente o sucesiva, de una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico o de radiación. El crecimiento anormal de células significa el crecimiento celular independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto), que incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén ras activado; (2) células tumorales 40 en las cuales la proteína ras está activada como consecuencia de la mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas.

En realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento o la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como 45 un ser humano), por medio de la administración, en forma concurrente o sucesiva, de: (1) una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención; y (2) una cantidad eficaz de por lo menos un agente antineoplásico, un agente de afectación de microtúbulo o terapia de radiación. Ejemplos de tumores que pueden ser tratados incluyen, sin limitación, cáncer epitelial, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (tal como adenocarcinoma de pulmón), cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático, tal como carcinoma pancreático exocrino), cáncer de mama, cáncer 50 de colon (por ejemplo, carcinoma colorrectal, como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de ovario y carcinoma de vejiga. Otros tipos de cáncer que pueden tratarse incluyen melanoma, leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda), sarcomas, cáncer folicular tiroideo y síndrome mielodisplásico. En particular, la enfermedad proliferativa (tumor) que puede ser tratada se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de próstata y leucemia mielóide. Preferentemente, para los métodos de la presente invención, la enfermedad (tumor) 55 que puede tratarse se selecciona de cáncer de pulmón y leucemia mielóide.

Los métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas de acuerdo con esta invención además incluyen un método para el tratamiento (inhibición) de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, donde se 60 presentan proteínas ras activadas en forma aberrante como consecuencia de la mutación oncogénica en otros genes -es decir, el gen Ras en sí mismo no es activado por mutación a una forma oncogénica. Este método comprende la administración, en forma concurrente o sucesiva, de una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad eficaz de un agente antineoplásico o de terapia de radiación, a un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano). Ejemplos de dichas enfermedades proliferativas que pueden 65 tratarse incluyen: el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales se presenta ras activada como consecuencia de la mutación o sobreexpresión de oncogenes de tirosina quinasa (por ejemplo, neu, src, abl, lck, lyn, fyn).

Para la terapia de radiación, se prefiere la radiación γ .

ES 2 284 686 T3

Los métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas (cáncer) de acuerdo con esta invención además incluyen un método para el tratamiento (inhibición) del crecimiento anormal de células, que incluyen células transformadas, en un paciente que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), por medio de la administración, en forma concurrente o sucesiva, de una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad eficaz de por lo menos un inhibidor de la transducción de señal.

Los inhibidores de la transducción de señal típicos incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de quinasa Bcr/abl, tales como STI 571 (Gleevec);

(ii) inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), tales como inhibidores de quinasa (Iressa, OSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 (Goldstein y col. (1995), *Clin. Cancer Res.*, 1: 1311-1318) y Abgenix: ABX-EGF); e

(iii) inhibidores del receptor Her-2/neu, tales como Herceptin® (trastuzumab).

De acuerdo con esta solicitud, los siguientes términos tienen los significados expuestos a continuación, a menos que se indique lo contrario:

agente antineoplásico: un agente quimioterapéutico eficaz contra el cáncer;

en forma concurrente (o concurrentemente): (1) en forma simultánea en el tiempo; o (2) en momentos diferentes durante el curso de un esquema de tratamiento común; y

en forma sucesiva (o sucesivamente): (1) administración de un componente del método ((a) compuesto de la invención; o (b) agente quimioterapéutico, inhibidor de la transducción de señal o terapia de radiación), seguida de la administración del otro componente o de los otros componentes; después de la administración de un componente, el siguiente componente puede administrarse en forma sustancialmente inmediata luego del primer componente, o el siguiente componente puede administrarse después de un período de tiempo eficaz luego del primer componente; donde el período de tiempo eficaz es el tiempo proporcionado para el logro del máximo beneficio como consecuencia de la administración del primer componente.

El término “asociado/junto con”, tal como se usa en esta solicitud en referencia a la combinación de tratamientos de la invención, significa que los agentes o componentes se administran en forma concurrente o sucesiva, como se define anteriormente.

Agentes quimioterapéuticos

Las clases de compuestos que pueden usarse como agentes quimioterapéuticos (agentes antineoplásicos/agentes de afectación de microtúbulo) incluyen, sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (que incluyen análogos sintéticos) y sintéticos. Ejemplos de compuestos dentro de estas clases se proporcionan a continuación.

Agentes alquilantes (que incluyen mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytosan®), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilentioposforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Antimetabolitos (que incluyen antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

Productos naturales y sus derivados (que incluyen alcaloides de *Catharantus roseus*, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas): vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, paclitaxel (paclitaxel puede obtenerse comercialmente como Taxol®, y se describe en mayor detalle a continuación, en la sección titulada “Agentes de afectación de microtúbulo”), derivados de paclitaxel (por ejemplo, taxotero), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (en especial, IFN-a), etoposida y teniposida.

Hormonas y esteroides (que incluyen análogos sintéticos): 17 α -etionilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, zoladex.

Sintéticos (que incluyen complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): cisplatino, carboplatino, hidroxíurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol y hexametilmelamina.

Se prefieren en particular los agentes antineoplásicos seleccionados de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, temozolomida, vincristina, cisplatino, carboplatino y gemcitabina. Con mayor preferencia, el agente antineoplásico se selecciona de: gemcitabina, cisplatino y carboplatino.

5 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en *Physicians' Desk Reference* (PDR), tal como en la edición 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA).

10 *Agentes de afectación de microtúbulo*

Como se explica con anterioridad, la presente invención además provee métodos para el tratamiento de células enfermas, mediante el contacto de las células con un compuesto inhibidor de FPT de la invención y un agente de afectación de microtúbulo (por ejemplo, paclitaxel, un derivado de paclitaxel o un compuesto de tipo paclitaxel).
15 Conforme a esta solicitud, un agente de afectación de microtúbulo es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto antimitótico, afectando la formación o acción de microtúbulo. Dichos agentes pueden ser, por ejemplo, agentes estabilizadores de microtúbulo o agentes que interrumpen la formación de microtúbulo.

Los agentes de afectación de microtúbulo útiles en la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, sin limitación, alocolchicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), derivados de paclitaxel (por ejemplo, taxotero, NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), cisteína de tritilo (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilona A, epotilona y discodermolida (ver Service (1996), *Science*, 274: 2009), estramustina, nocodazol, 25 MAP4 y similares. Ejemplos de dichos agentes se describen además en la literatura científica y de patentes; por ejemplo, ver las referencias de Bulinski (1997); *J. Cell Sci.*, 110: 3055-3064; Panda (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 10560-10564; Muhlradt (1997), *Cancer Res.*, 57: 3344-3346; Nicolau (1997), *Nature*, 387: 268-272; Vazquez (1997), *Mol. Biol. Cell*, 8: 973-985; Panda (1996), *J. Biol. Chem.*, 271: 29807-29812.

Los agentes particularmente preferidos son compuestos con actividad de tipo paclitaxel. Estos incluyen, sin limitación, paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos de tipo paclitaxel) y análogos. El paclitaxel y sus derivados (por ejemplo, taxol y taxotero) pueden obtenerse comercialmente. Además, los métodos para la elaboración de paclitaxel y derivados de paclitaxel y sus análogos son bien conocidos por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nros. 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 35 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

Más específicamente, el término "paclitaxel", como se emplea en esta solicitud, se refiere al fármaco que puede obtenerse comercialmente como Taxol[®] (NSC número: 125973). Taxol[®] inhibe la replicación celular eucariota, mejorando la polimerización de porciones de tubulina en racimos de microtúbulo estabilizados, incapaces de reorganizarse en las estructuras apropiadas para la mitosis. De los muchos fármacos quimioterapéuticos disponibles, el paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en ensayos clínicos contra tumores resistentes a fármacos, entre ellos, tumores de la glándula mamaria y de ovario (Hawkins (1992): *Oncology*, 6: 17-23; Horwitz (1992): *Trends Pharmacol. Sci.*, 13: 134-146; Rowinsky (1990): *J. Natl. Canc. Inst.*, 82: 1247-1259).
40

Otros agentes de afectación de microtúbulo pueden evaluarse usando uno de muchos ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, un ensayo semiautomatizado que mide la actividad polimerizadora de tubulina de análogos de paclitaxel, en combinación con un ensayo celular que mide el potencial de estos compuestos para bloquear células en la mitosis (ver la referencia de Lopes (1997): *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 41: 37-47).
45

En general, la actividad de un compuesto de ensayo se determina mediante el contacto de una célula con dicho compuesto, y la determinación de la interrupción del ciclo celular, en particular, por medio de la inhibición de un evento mitótico. Dicha inhibición puede ser mediada por la interrupción del aparato mitótico, por ejemplo, la interrupción de la formación de eje normal. Las células en las cuales se interrumpe la mitosis pueden caracterizarse por la alterada morfología (por ejemplo, compactación de microtúbulo, mayor número cromosómico, etc.).
50
55

En una realización preferida, los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina se someten a una detección sistemática *in vitro*. En una realización preferida, los compuestos se someten a identificación sistemática contra células WR21 cultivadas (derivadas de ratones línea 69-2 wap-ras), para establecer la inhibición de la proliferación, o la alterada morfología celular, en particular, la compactación de microtúbulo. Luego puede efectuarse la identificación sistemática *in vivo* para compuestos cuya evaluación es positiva, usando ratones atómicos que portan las células tumorales WR21. Los protocolos detallados para este método de identificación sistemática son descritos por Porter (1995): *Lab. Anim. Sci.*, 45 (2): 145-150.
60

Otros métodos para la identificación sistemática de compuestos a fin de establecer la actividad deseada son bien conocidos para los expertos en la técnica. Habitualmente, dichos ensayos involucran ensayos para establecer la inhibición de montaje o desmontaje de microtúbulo. Los ensayos para establecer el montaje de microtúbulo son descritos, por ejemplo, por Gaskin y col. (1974): *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. La Patente de los Estados Unidos Nro. 5.569.720 también provee ensayos *in vitro* e *in vivo* para compuestos con actividad de tipo paclitaxel.
65

Los métodos para la administración segura y eficaz de los agentes de afectación de microtúbulo mencionados son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en *Physicians' Desk Reference* (PDR), tal como en la edición 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA). El documento US-A-6071907 describe compuestos tricíclicos de piridilo útiles como inhibidores de FPT.

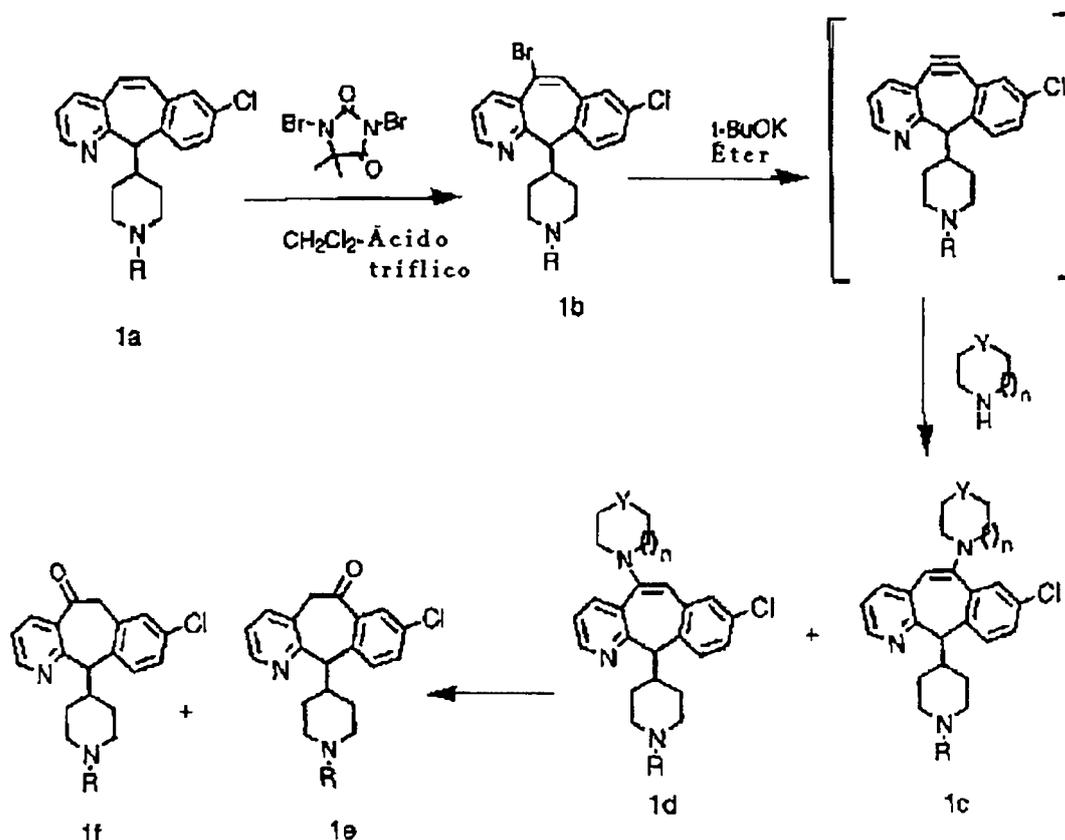
Esquemas de preparación generales

Los siguientes procesos pueden emplearse a fin de producir compuestos de la invención.

Compuestos tricíclicos de piridilo

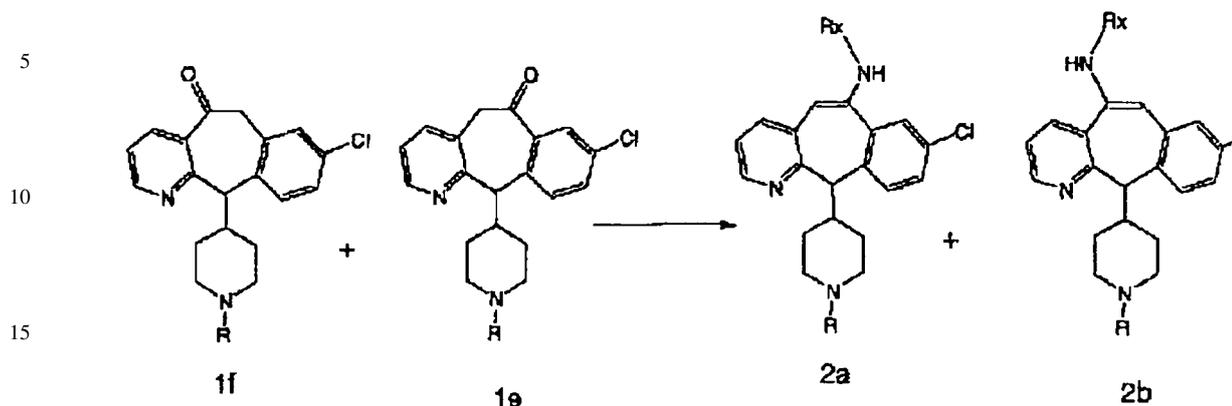
El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención representados por la Fórmula I, donde uno de a, b, c o d es N o N⁺O⁻, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas.

Esquema 1



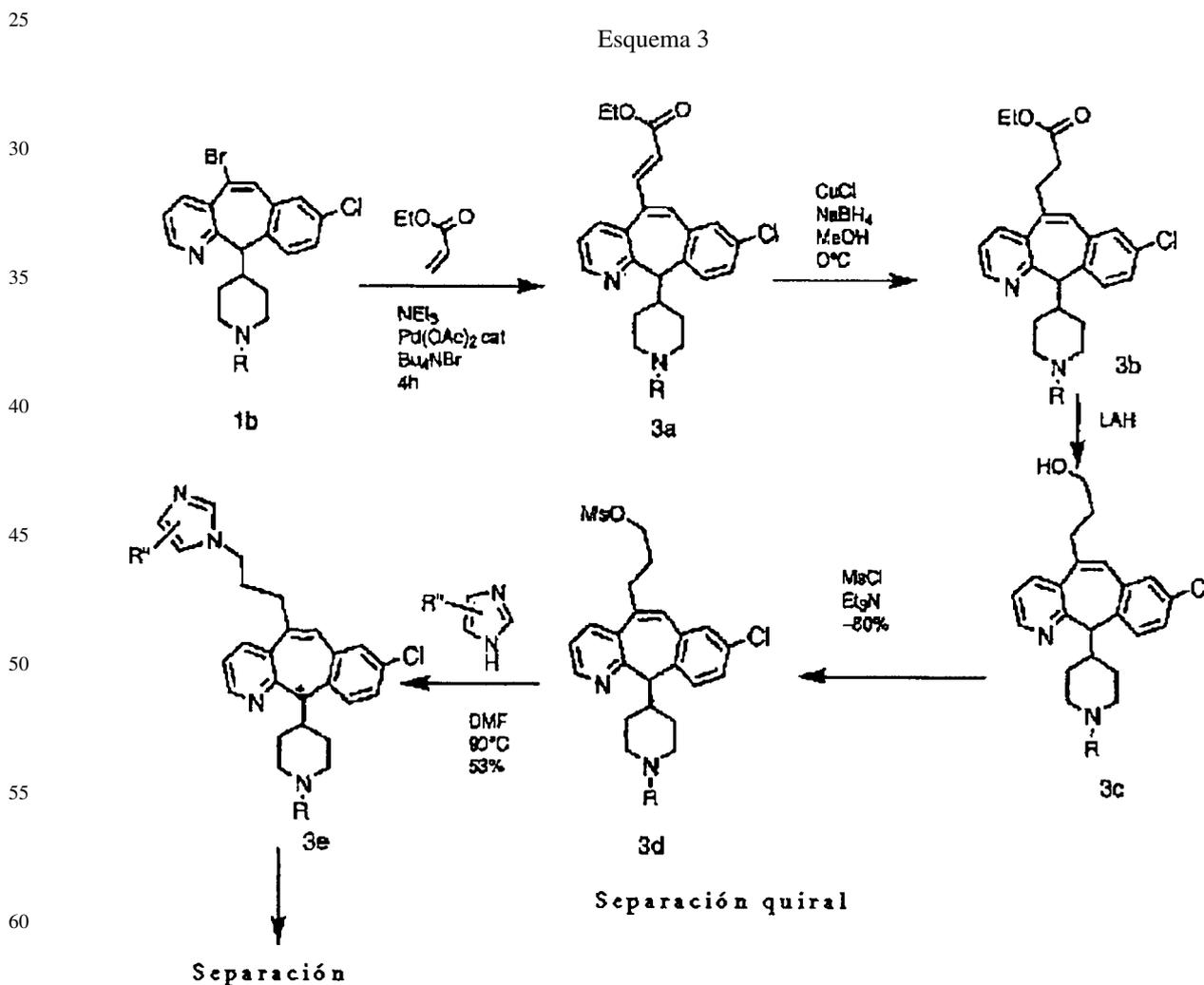
La síntesis de compuesto tricíclico 5-bromo 1b comenzó con la olefina de cabeza de puente 1a (*J. Med. Chem.* (1998), 41; 1561-1567), que se trató con dibromo- dimetilhidantoína en medio de ácido triflico. El tratamiento adicional del bromuro de vinilo con t-butóxido de potasio, en presencia de la amina secundaria apropiada, proporcionó los aductos de enamina 5- y 6-sustituídos. Cuando Y es NH (caso piperazina), pueden llevarse a cabo acilaciones, sulfonilaciones y formación de amida usando procedimientos estándares. El tratamiento de estos aductos de amina con HCl (ac.), a las temperaturas apropiadas, produjo la formación de las azacetonas 5 y 6, 1f y 1e, respectivamente.

Esquema 2



20 En los casos donde se necesitaron enaminas secundarias, se utilizaron las síntesis de azetonas 1f y 1e, como se representa en el Esquema 2. En consecuencia, la cetona y amina apropiadas se sometieron a reflujo en tolueno, en presencia de ácido p-toluensulfónico en un aparato Dean Stark.

Esquema 3

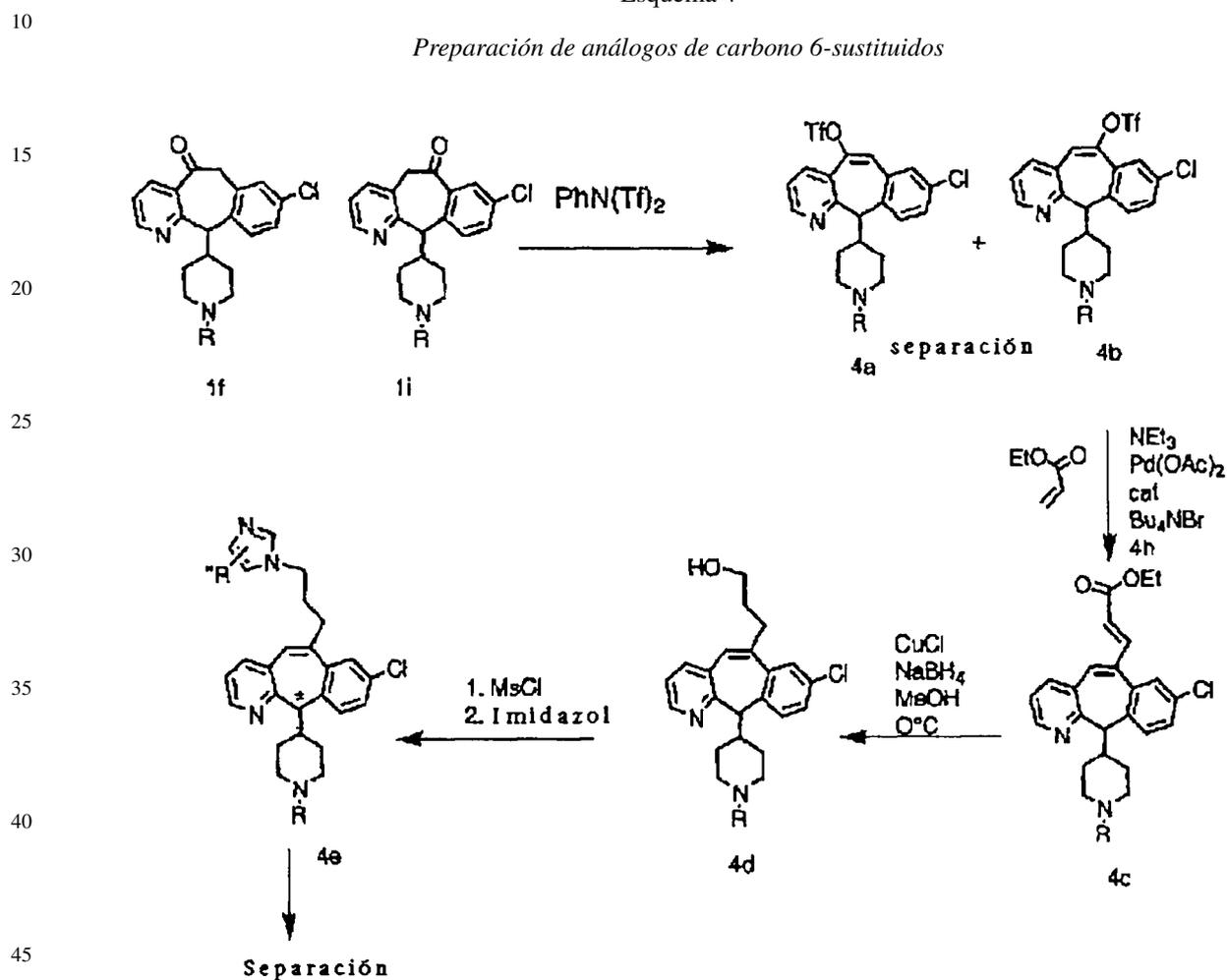


65 La síntesis de análogos espaciados de 3 carbonos puede llevarse a cabo como se representa en el Esquema 3. En consecuencia, el sometimiento del bromuro de vinilo tricíclico 1b a una reacción de tipo Heck, usando acrilato de etilo y catalizando con Pd⁰, proporcionó el éster α-β insaturado 3a. La reducción del doble enlace conjugado se llevó a cabo usando reactivo reductor de cloruro de cobre-borohidruro de sodio. El éster se redujo adicionalmente a alcohol,

usando hidruro de litio aluminio. El tratamiento del alcohol con cloruro de metanosulfonylo en un solvente aprótico apropiado, seguido del desplazamiento con una sal de sodio apropiada, logró los blancos de imidazol deseados. En la mayoría de los casos, la separación de isómeros se efectuó en este punto. Cuando el grupo R de 3e fue un grupo BOC, la desprotección usando HCl-dioxano proporcionó las sales de hidrocloreuro de aminas. Usando química estándar, estas aminas se convirtieron en ureas, carbamatos, sulfonamidas y amidas.

Esquema 4

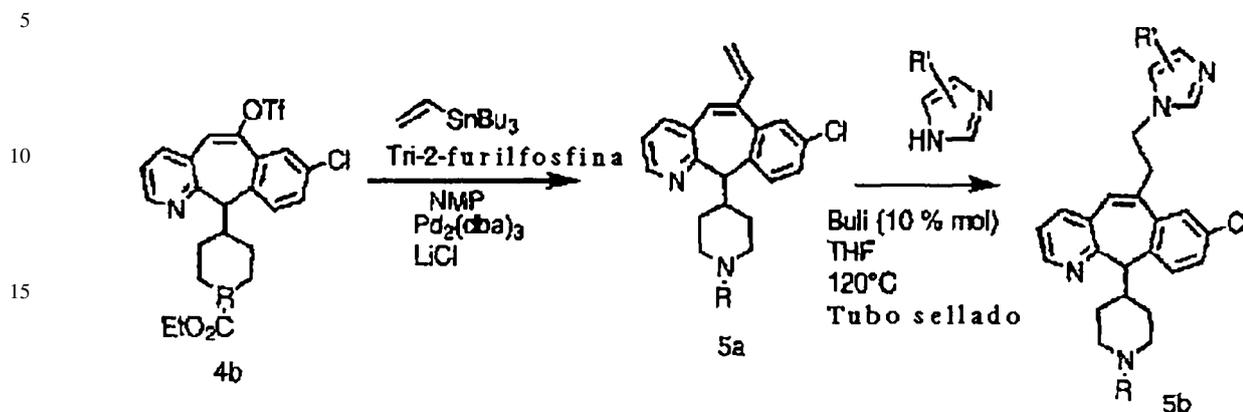
Preparación de análogos de carbono 6-sustituidos



La preparación de compuestos de imidazol espaciados de 3 carbonos, 6-sustituidos, se llevó a cabo como se representa en el Esquema 4. Una mezcla de cetonas **1f** y **1i** se trató con sulfonimida de N-feniltrifluormetano, a fin de obtener una mezcla de separación de compuestos de triflato 5- y 6-tricíclicos. El aducto de 6-triflato se convirtió en los análogos espaciados de 3 carbonos deseados, usando un protocolo similar al descrito para los compuestos tricíclicos 5-bromo representados en el Esquema 3.

Esquema 5

Síntesis de análogos espaciados de 2 carbonos

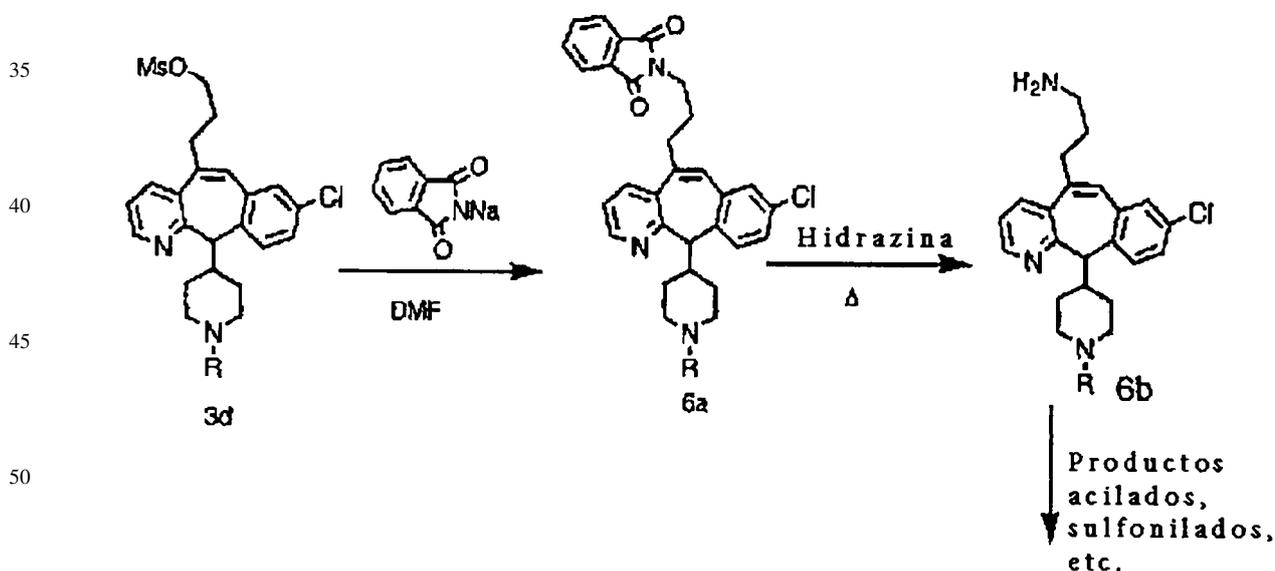


25

Los análogos espaciados de dos carbonos se prepararon como se representa en el Esquema 5. Por lo tanto, el triflato 4b se sometió a química de Stille, mediante la reacción con estannato de tributilvinilo catalizada por un Pd⁰ apropiado, a fin de lograr el compuesto de vinilo tricíclico 5b. Los compuestos espaciados de 2 carbonos se obtuvieron por medio del tratamiento del compuesto tricíclico con el imidazol apropiado que había sido previamente tratado con BuLi-THF, en un tubo sellado, y sometido a reflujo a 120°C. La funcionalización adicional se llevó a cabo como se describe con anterioridad. Los compuestos de suberano se prepararon de manera similar.

30

Esquema 6

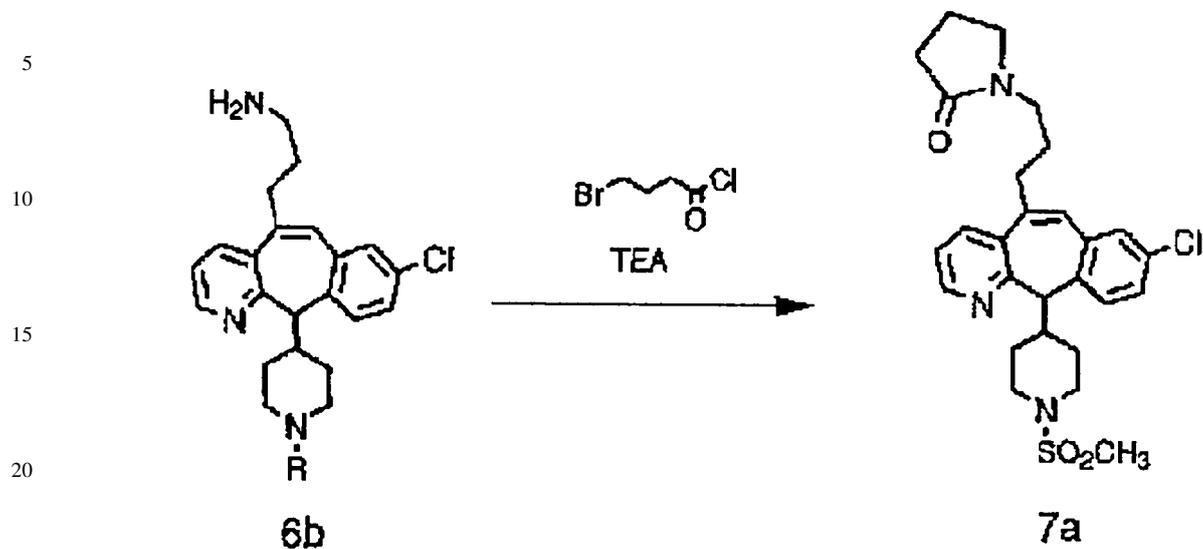


60

65

El Esquema 6 ilustra un método para la elaboración de amina 6b a través del desplazamiento de ftalimido de un mesilato, seguido de la hidrólisis de hidrazina de la porción ftalimido. La amina 6b puede convertirse en blancos que tienen funcionalidades acilo, sulfonilo, carbamoilo y urea.

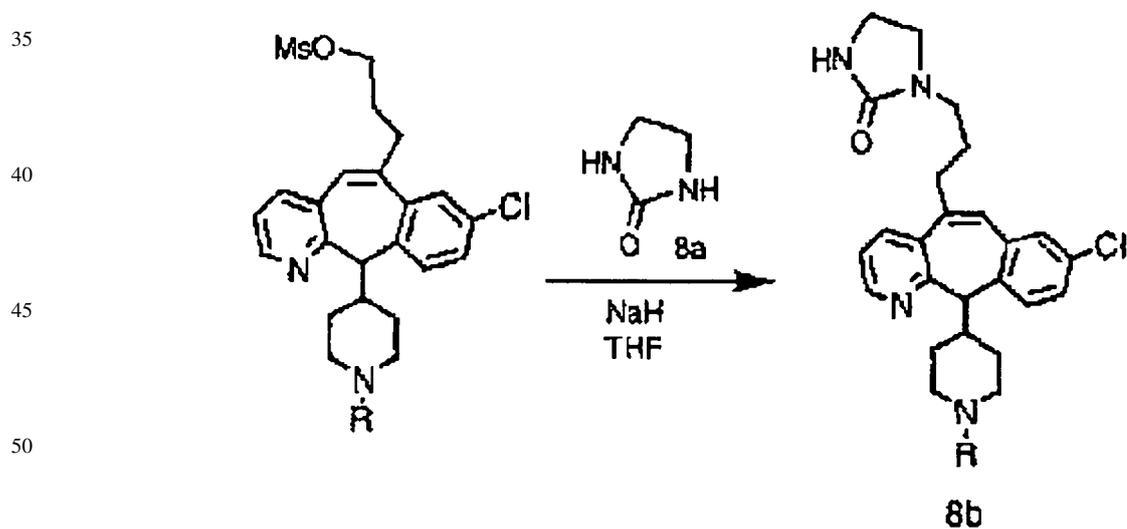
Esquema 7



25 Las lactamas 7a pueden prepararse a partir de la amina 6b, mediante la reacción con cloruro ácido de bromo butanonilo, como se representa en el Esquema 7.

Esquema 8

Preparación de ureas cíclicas



55 La urea cíclica puede prepararse a partir del mesilato expuesto con anterioridad, mediante el tratamiento con la sal de la urea cíclica 8a, como se representa en el Esquema 8.

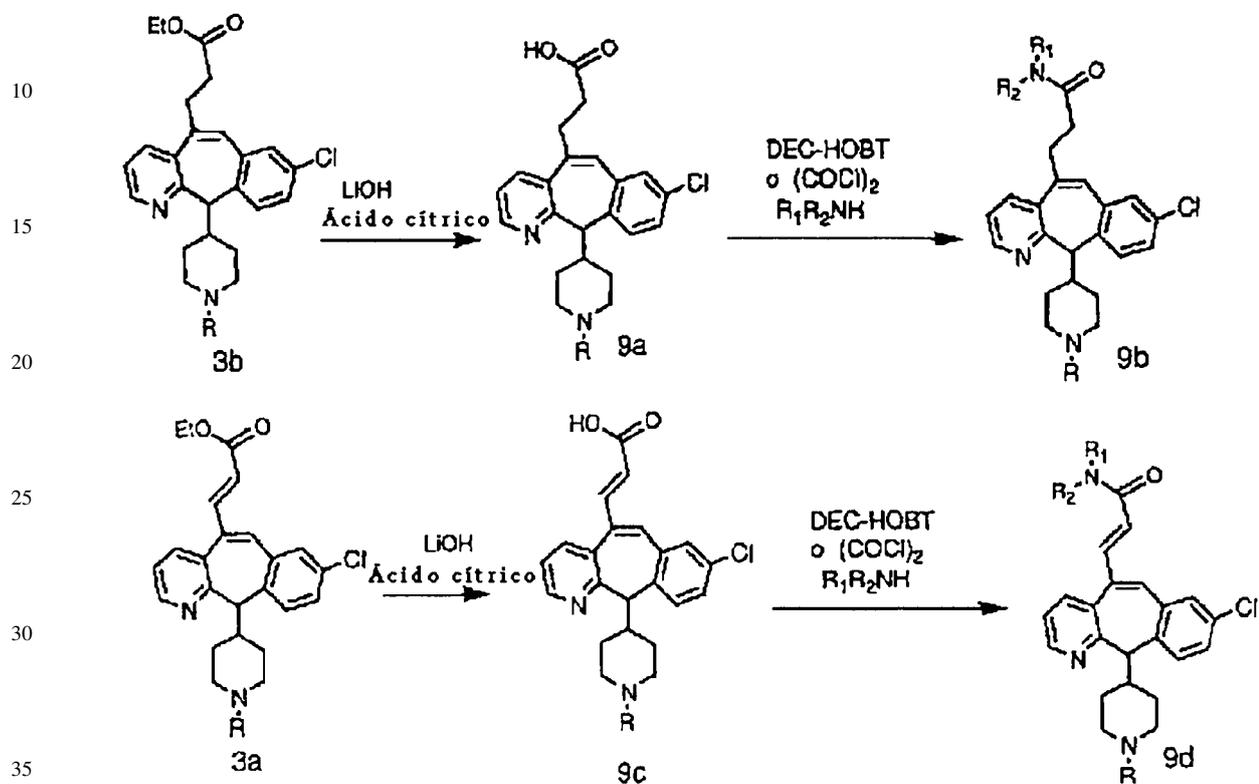
60

65

Esquema 9

Preparación de derivados de ácido propanoico 5-sustituídos

5



Las amidas de ácido carboxílico espaciado de 3 carbonos 9a y 9c pueden prepararse como se representa en el Esquema 10, usando un protocolo mediado por DEC-HOBT, o a partir del cloruro ácido apropiado.

40

45

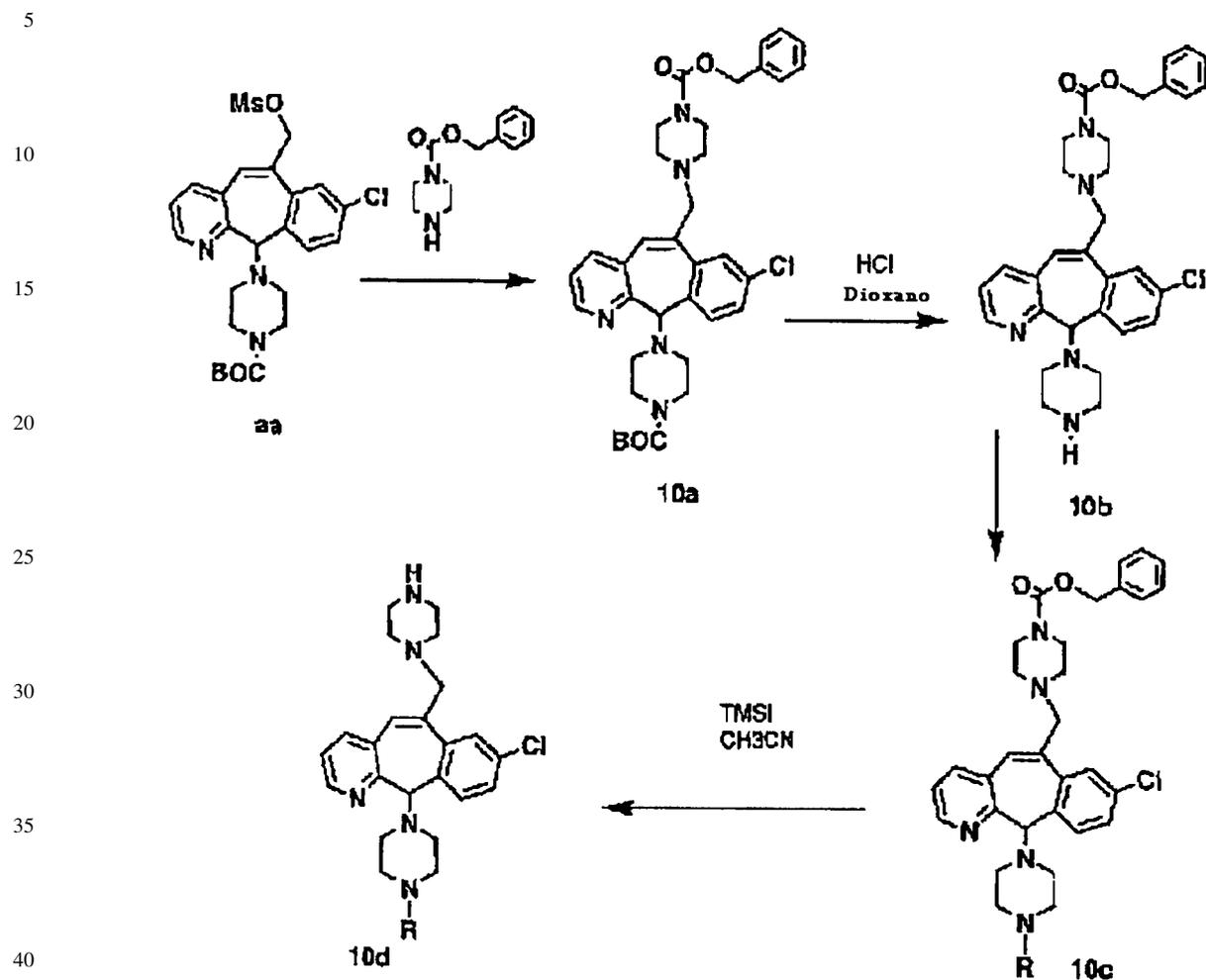
50

55

60

65

Esquema 10



45 La preparación de compuestos de piperazina fuera de la cabeza de puente comienza a partir de mesilato aa, que se hace reaccionar con piperazina protegida con CBZ. El grupo BOC luego es eliminado, y la amina resultante 10c se funcionaliza apropiadamente. La eliminación del grupo CBZ fuera de la piperazina se lleva a cabo con TMSI.

50

55

60

65

Esquema 11

Imidazol-3-metilen-piperidinas C-sustituidas

5

10

15

20

25

30

35

40

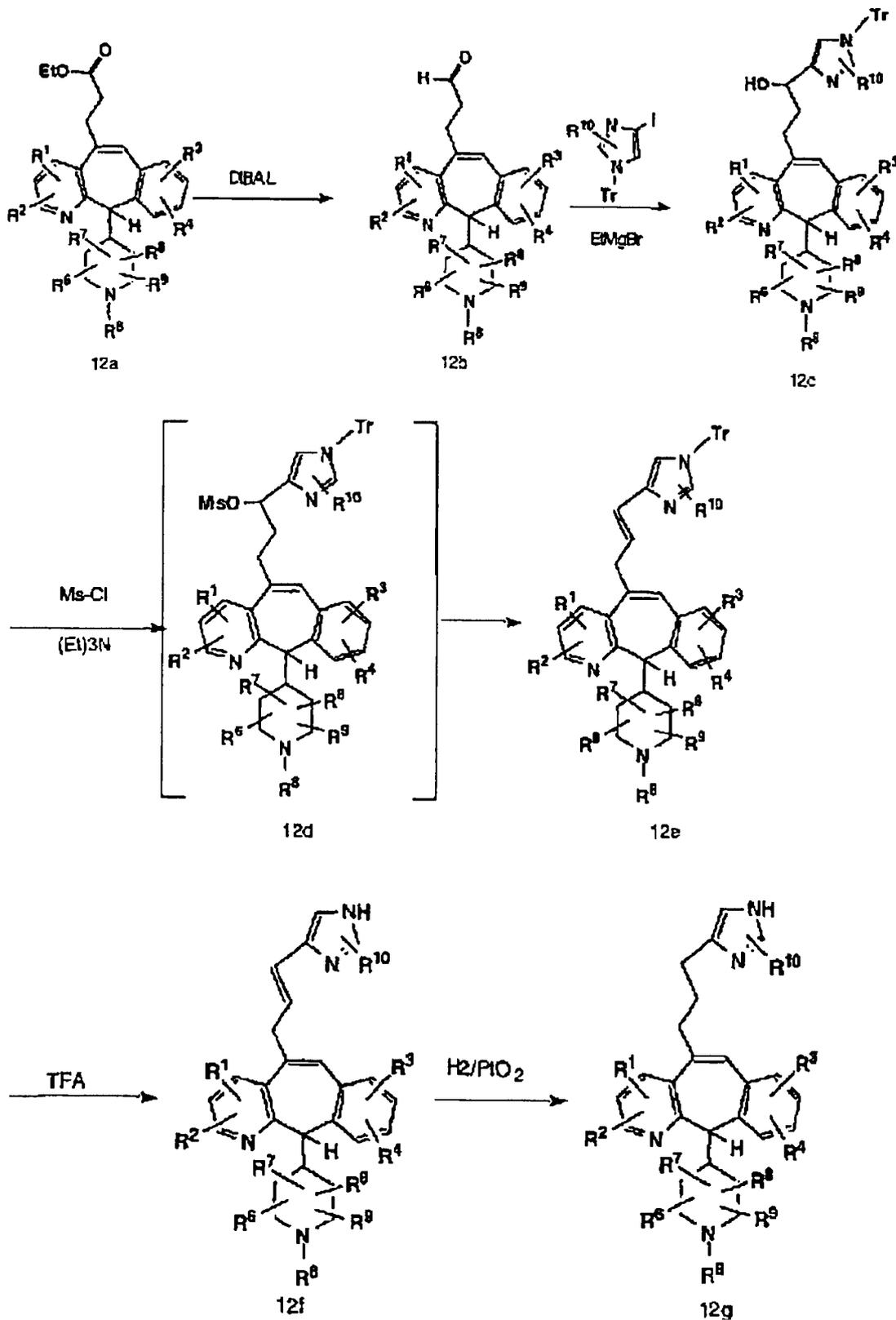
45

50

55

60

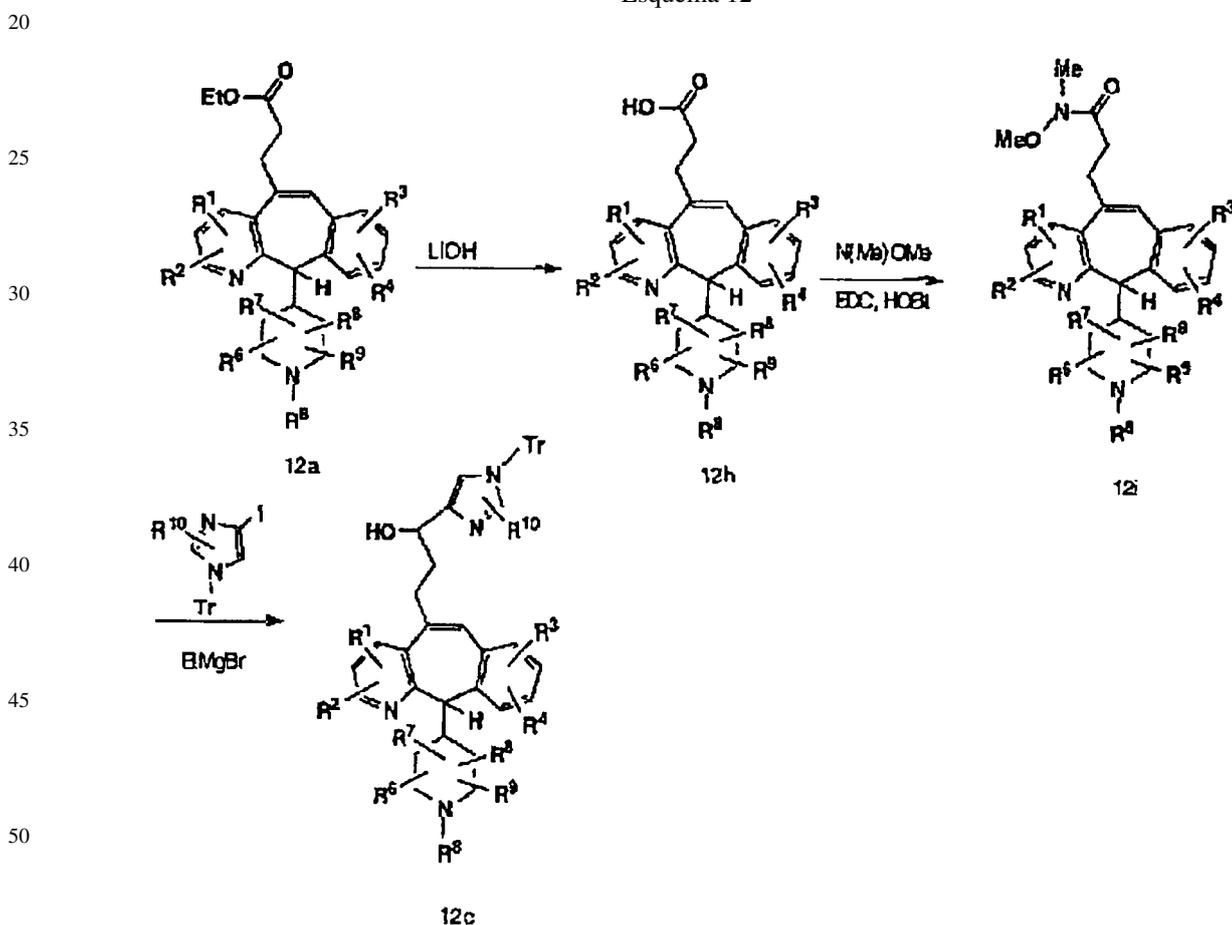
65



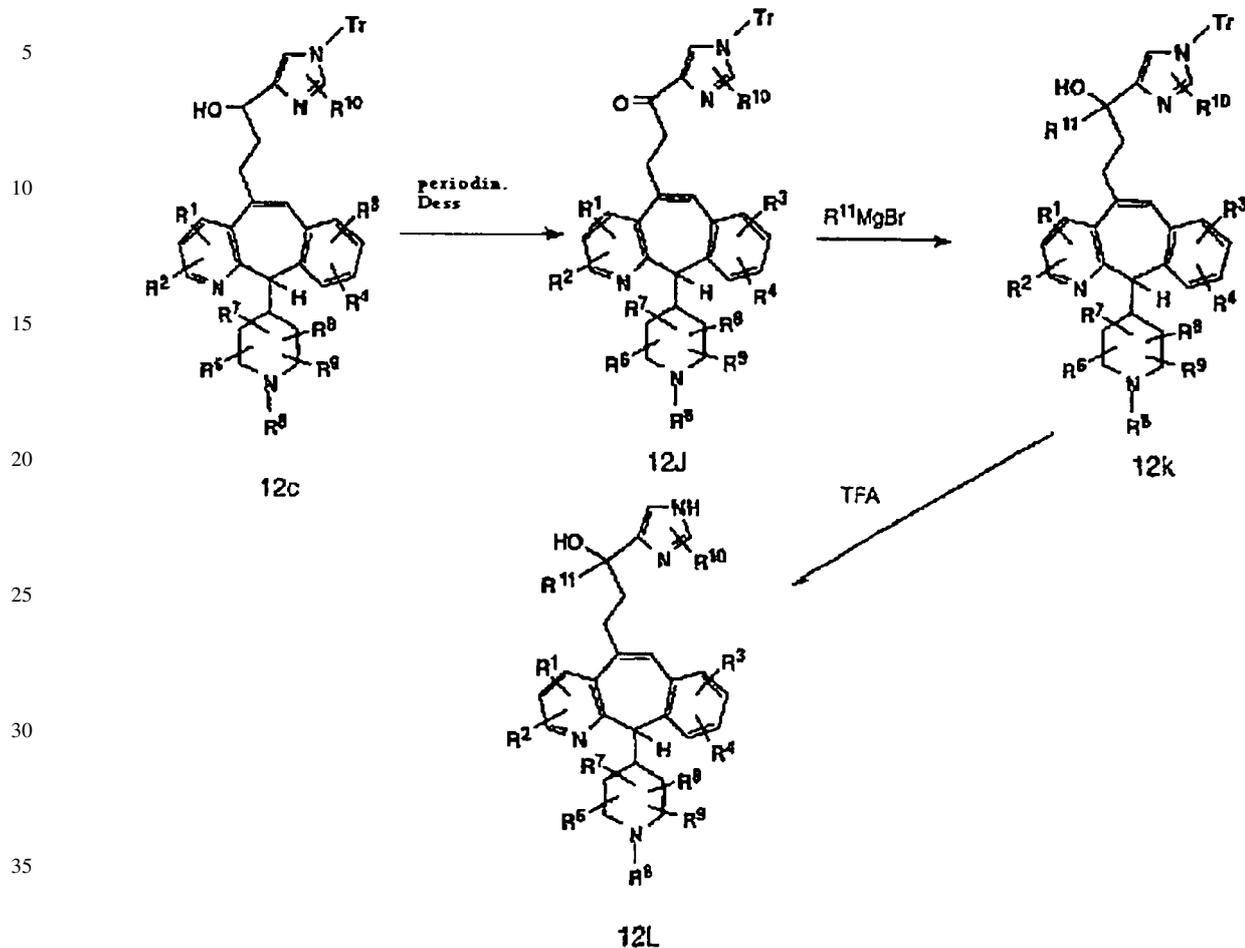
El compuesto 12a se reduce con DIBAL en un solvente inerte, tal como tolueno o tetrahydrofurano, para proporcionar 12b luego del trabajo ácido. El tratamiento de 12b con un yoduro de imidazol tritilado y apropiadamente sustituido, en presencia de bromuro de etilmagnesio, en solventes tales como diclorometano, a temperatura ambiente, proporciona el aducto 12c. La eliminación del grupo hidroxilo mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo de salida apropiado, tal como un mesilato, tosilato o haluro, usando cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluen-sulfonilo, o cloruro de tionilo, seguida de la eliminación usando una base apropiada, tal como trietilamina, logra 12e. La eliminación del grupo tritilo con ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido hidroclicó, logra el compuesto de doble enlace 12f, que es luego hidrogenado usando un catalizador apropiado, tal como óxido de platino, bajo 0,06 a 3,8 bar (1 a 55 psi) de hidrógeno, en un solvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar el producto deseado 12g.

Alternativamente, el éster 12a puede ser saponificado con una base apropiada, tal como hidróxido de litio, a fin de obtener el ácido 12h. La conversión del ácido 12h en la "amida de Weinreb", seguida de la reacción con un yoduro de imidazol tritilado y apropiadamente sustituido, en presencia de bromuro de etilmagnesio, en solventes tales como diclorometano, a temperatura ambiente, logra el aducto 12c (expuesto en el Esquema 12, a continuación).

Esquema 12



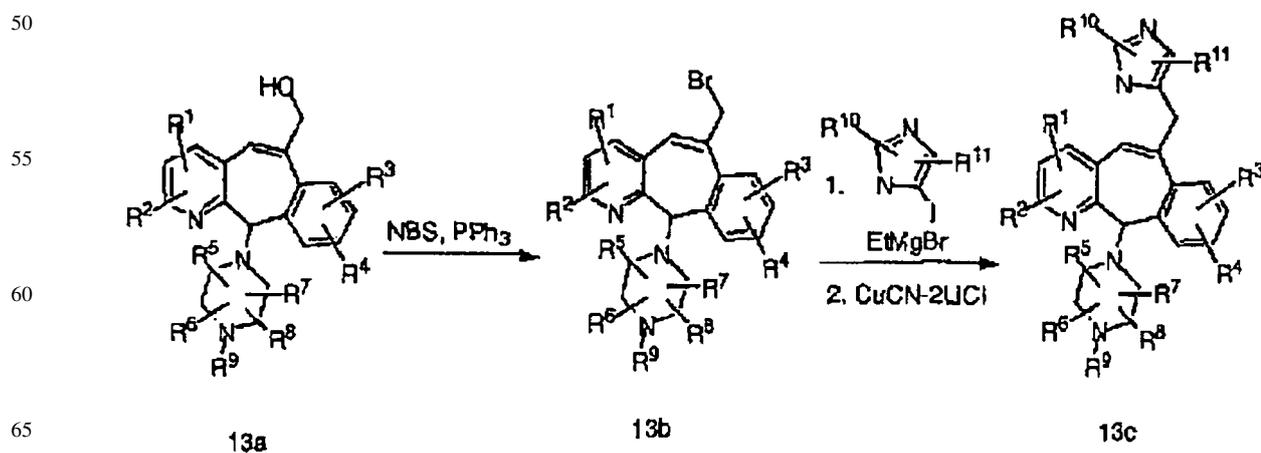
Esquema 12a



40 Los compuestos de tipo 12L se prepararon como se muestra con anterioridad. La oxidación del compuesto hidroxilo 12c puede efectuarse con el periodinano de Dess Martin para obtener 12j. La reacción con un reactivo de Grignard proporcionó 12k. El grupo tritilo se eliminó en condiciones estándares mencionadas anteriormente, para obtener el compuesto deseado 12L.

Esquema 13

45 *Compuestos de cabeza de puente de imidazol de metileno simple, C-sustituídos*

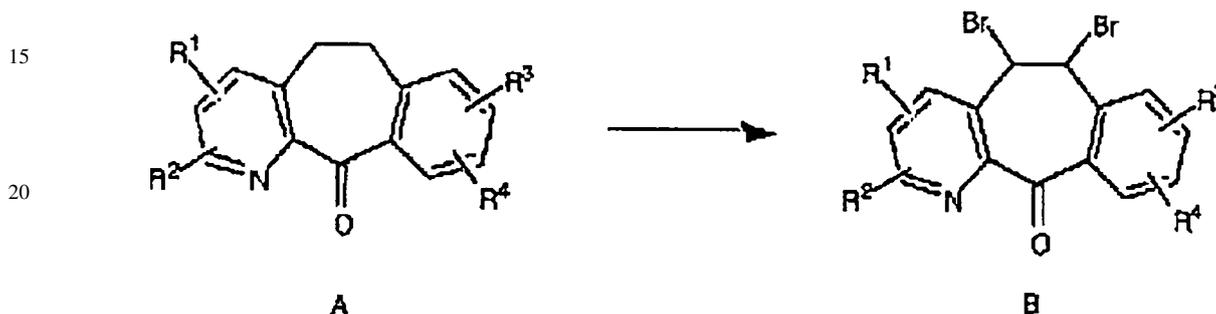


Los derivados *C*-imidazol cabeza de puente de metileno simple (13c) se prepararon como se muestra anteriormente. En primer lugar se convirtió el compuesto 13a en bromuro 13b. El tratamiento de compuesto 13b con cupratos de *C*-imidazol (preparados a partir del correspondiente yodo imidazol) proporcionó el aducto 13c.

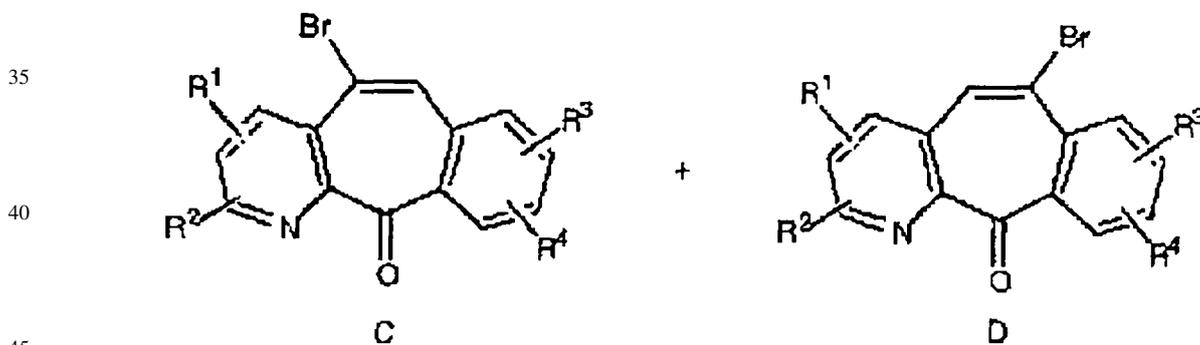
5 Esquema 14

Preparación de piperazinas de un metileno

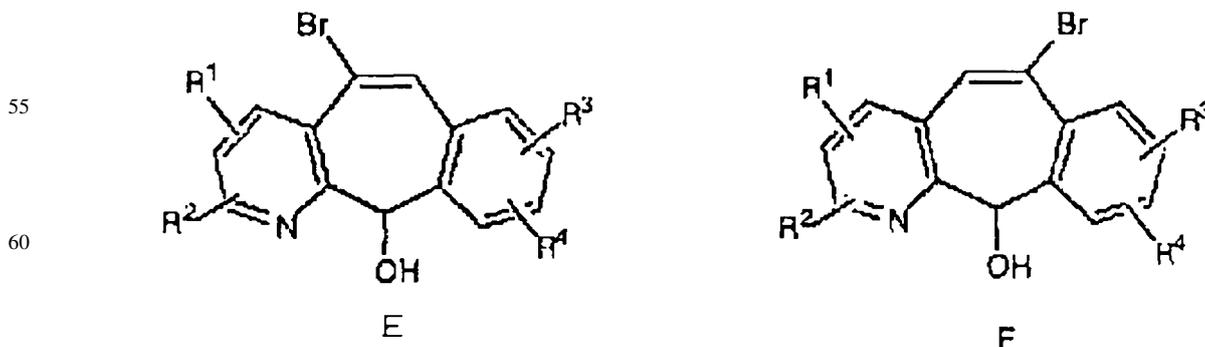
10 La cetona A se somete a bromación con reactivos de bromación, tales como NBS, con una pequeña cantidad de un activador, tal como peróxido de benzoílo, en solventes tales como diclorometano, a temperatura elevada, como 80-100°C, a fin de proporcionar compuesto dibromo B.



30 El compuesto dibromo B se hace reaccionar con una base, tal como DBU, en un solvente, tal como diclorometano, a temperaturas desde 0°C hasta temperatura ambiente, a fin de obtener bromuros de vinilo C y D. Estos bromuros de vinilo se separan por medio de la cromatografía, tal como cromatografía instantánea en gel de sílice, usando mezclas de solventes tales como acetato de etilo y hexano. Alternativamente, los bromuros de vinilo C y D pueden separarse mediante la cristalización a partir de solventes, por ejemplo, diclorometano.



50 Los grupos cetona de los bromuros de vinilo separados C y D se reducen a los correspondientes alcoholes E y F con un agente reductor, tal como NaBH₄, en solventes como metanol y etanol, a temperaturas de 0°C hasta temperatura ambiente.



Las funciones de alcoholes resultantes de E y F se convierten en un grupo de salida, tal como un haluro, con reactivos tales como SOCl₂ en solventes como diclorometano que contiene una base, tal como 2,6-lutidina, y efectuando la reacción a 0°C hasta temperatura ambiente. Los haluros intermediarios resultantes se hacen reaccionar, sin purifica-

ción, con piperazina o con una piperazina protegida, tal como BOC-piperazina, en un solvente tal como diclorometano, a temperatura ambiente, a fin de lograr los intermediarios G y H.

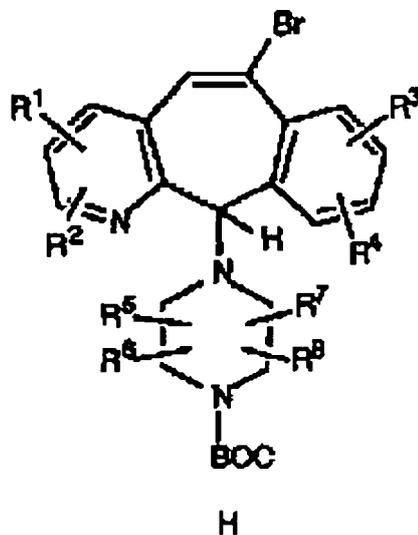
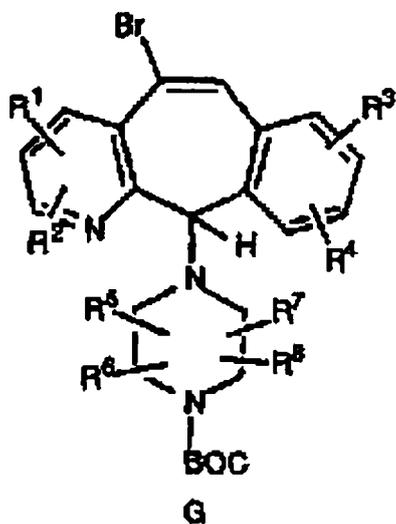
5

10

15

20

25



30

Los intermediarios de haluro de vinilo se someten a carbonilación con gas CO, bajo una presión de alrededor de 6,9 bar (100 psi) y a una temperatura de 80°C a 100°C, usando un catalizador de paladio, tal como PdCl₂, y trifetilfosfina en tolueno con una cantidad de DBU y un alcohol tal como metanol. Si se usa metanol, se obtienen los ésteres de metilo I y J.

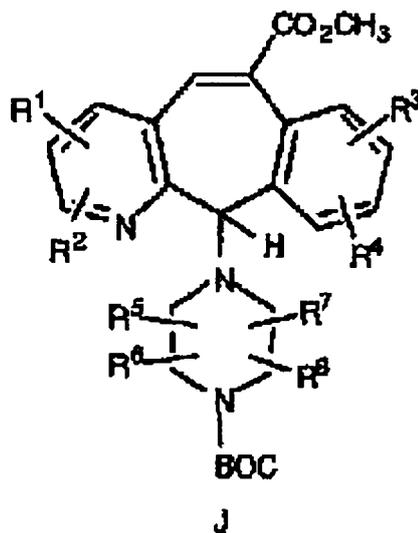
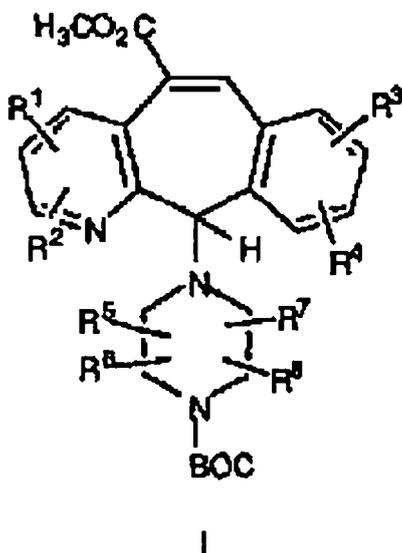
35

40

45

50

55

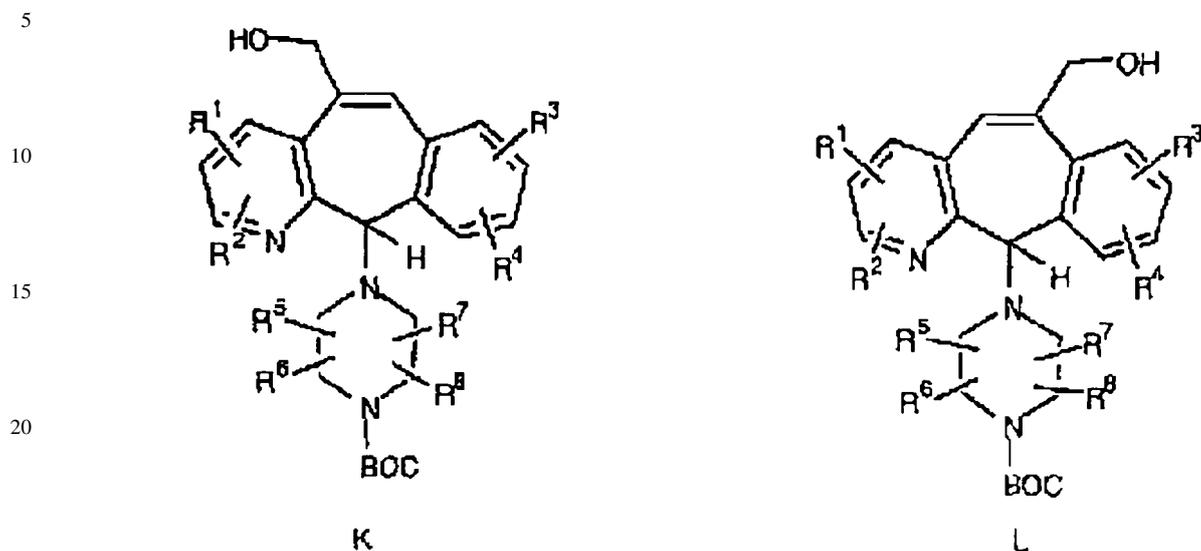


60

65

Las funciones de éster de I y J se reducen hasta funciones hidroximetilo de K y L. Esta etapa puede realizarse directamente mediante la eliminación, en primer lugar, del grupo BOC de protección con TFA o HCl-dioxano, y luego, mediante la reducción con un agente reductor tal como DIBAL-H, seguida de la reintroducción del grupo BOC con dicarbonato de di-ter-butilo. Alternativamente, la función de éster es hidrolizada con LiOH y agua, y luego, se somete a neutralización con ácido cítrico. Los ácidos carboxílicos resultantes luego se convierten en una función que es fácilmente reducida, tal como un anhídrido mixto o un imidazol de acilo. Esta etapa se lleva a cabo mediante la reacción de los ácidos carbocíclicos resultantes con un cloroformiato, a fin de formar el anhídrido mixto, o con carbonildiimidazol,

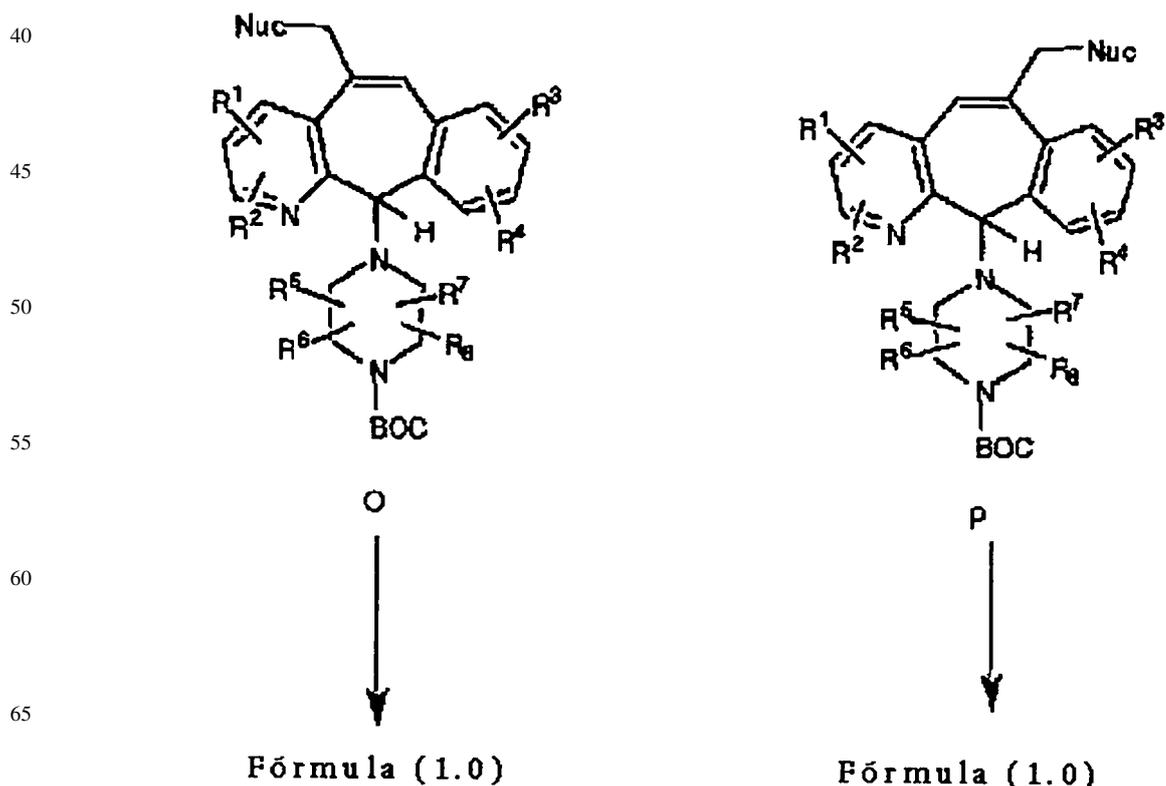
para formar el imidazol de acilo (*Synlett*, (1995), 839). Los ácidos carboxílicos activados resultantes se reducen con NaBH₄ en solventes tales como metanol, etanol o THF acuoso.



30

35

Las funciones hidroxilo de K y L se convierten en grupos de salida, tales como un metanosulfonato o un arilsulfonato, por ejemplo, un tosilato, mediante la reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado en diclorometano con una cantidad de una base, tal como trietilamina. Los grupos de salida de sulfonato pueden ser desplazados por nucleófilos tales como aminas. Los nucleófilos además pueden ser heterociclos básicos, tales como imidazol o un imidazol sustituido. En el caso de un imidazol, el anión del imidazol primero se forma con NaH en DMF, y luego, se hace reaccionar con el sulfonato anterior. El desplazamiento de los sulfonatos con un nucleófilo proporciona O y P, que pueden convertirse en los compuestos de la invención 1.0, por medio de la eliminación, en primer lugar, del grupo protector de BOC, y luego, la formación de la amida, urea, el carbamato o la sulfonamida deseados sobre la amina resultante, por medio de métodos bien conocidos en la técnica.



Preparación de piperidenos de un metileno

5

10

15

20

25

30

35

40

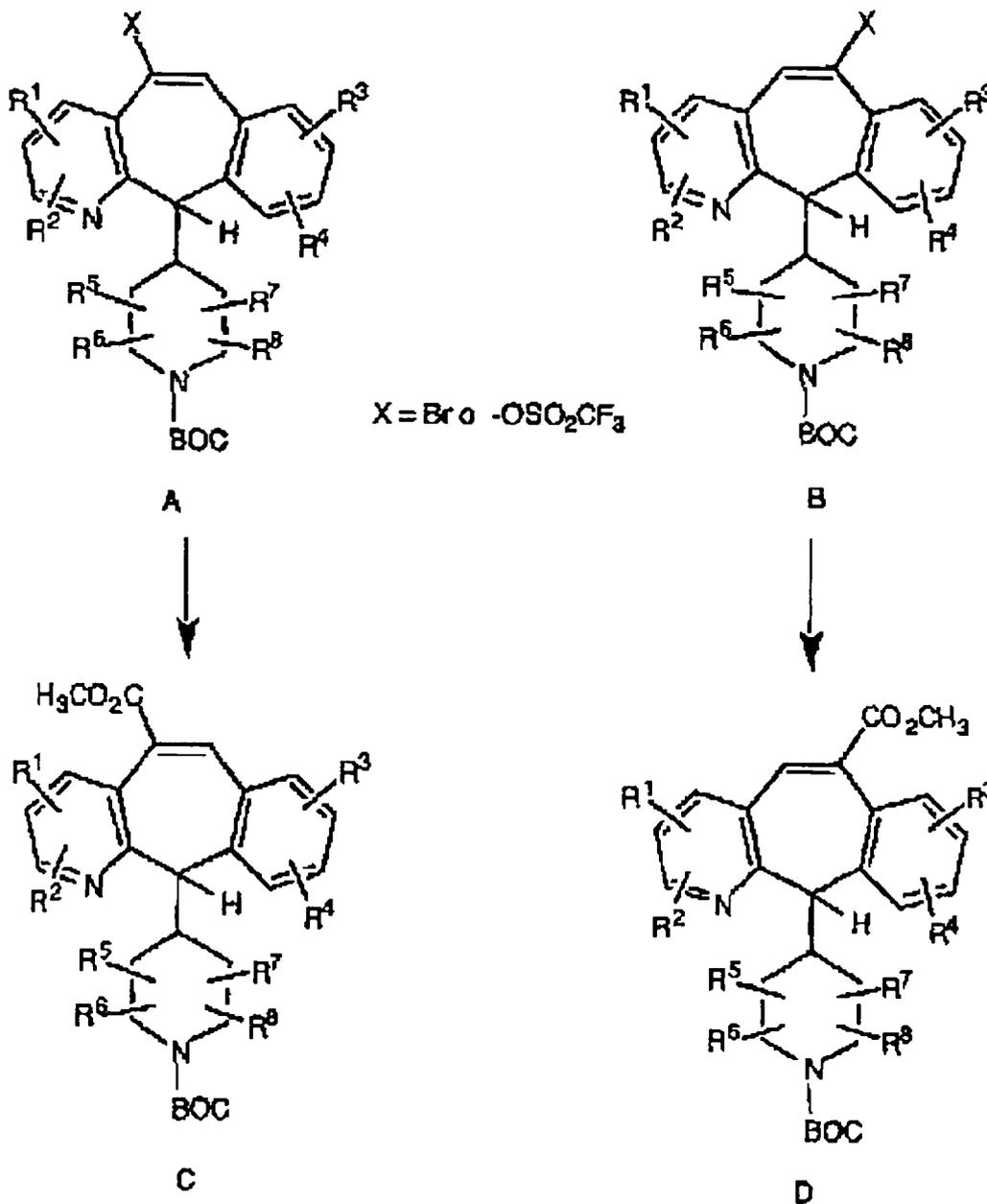
45

50

55

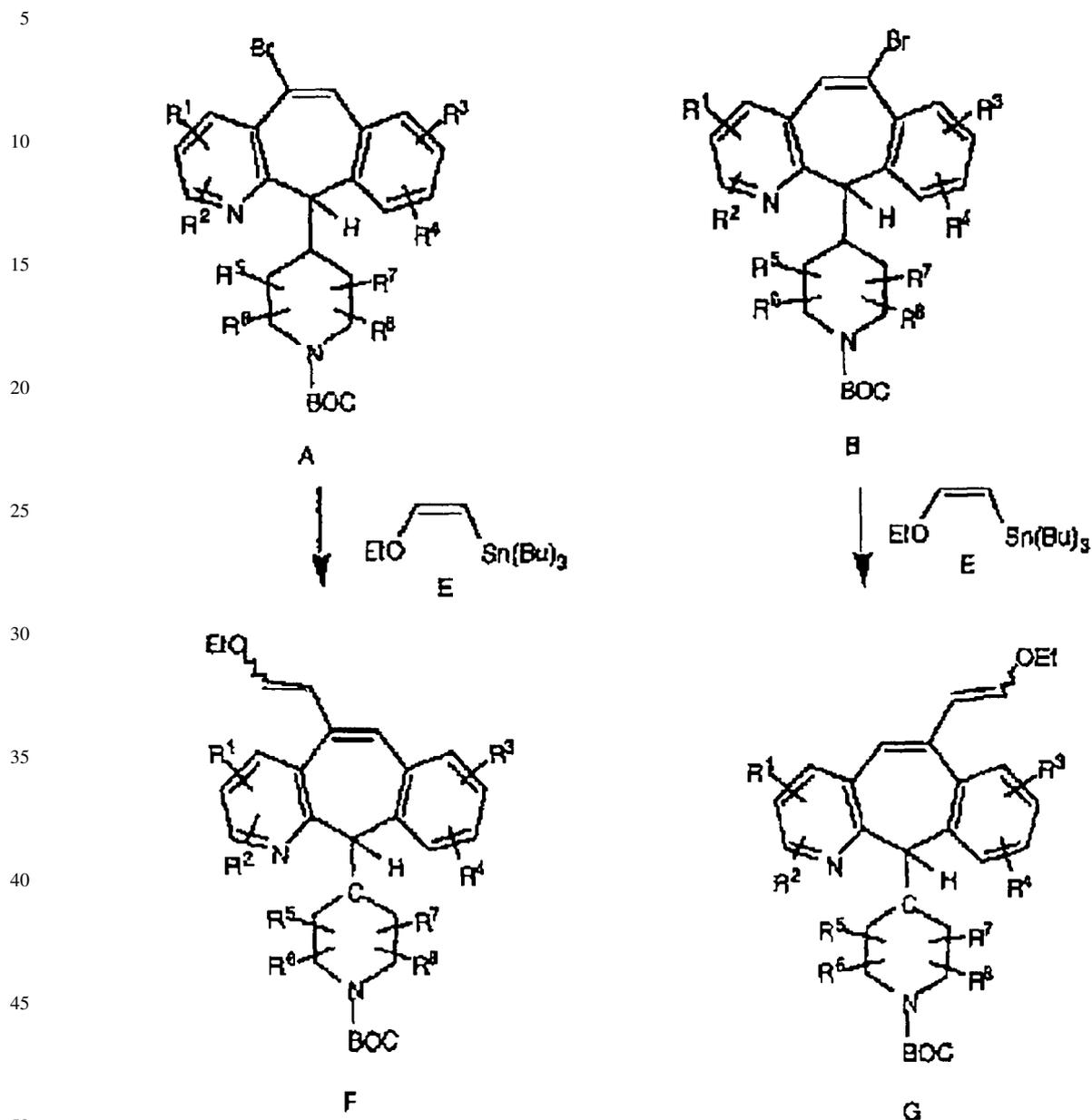
60

65

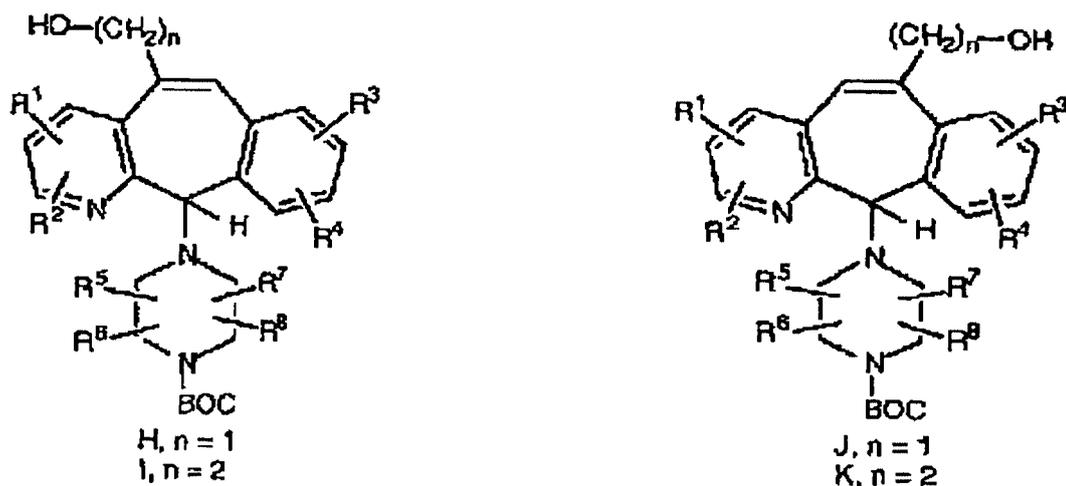


Los intermediarios haluro de vinilo y triflato de vinilo A y B (descritos en otros esquemas generales) son carbonilados con gas CO, bajo una presión de alrededor de 6,9 bar (100 psi) y una temperatura de 80°C a 100°C, usando un catalizador de paladio tal como PdCl₂ y trifenilfosfina en tolueno con una cantidad de DBU y un alcohol, tal como metanol. Si se usa metanol, se obtienen los ésteres de metilo C y D. Los intermediarios C y D se hacen reaccionar como los intermediarios I y J en el esquema general para las piperazinas de un metileno, a fin de obtener los compuestos de Fórmula 1.0 de esta invención.

Esquema 15a

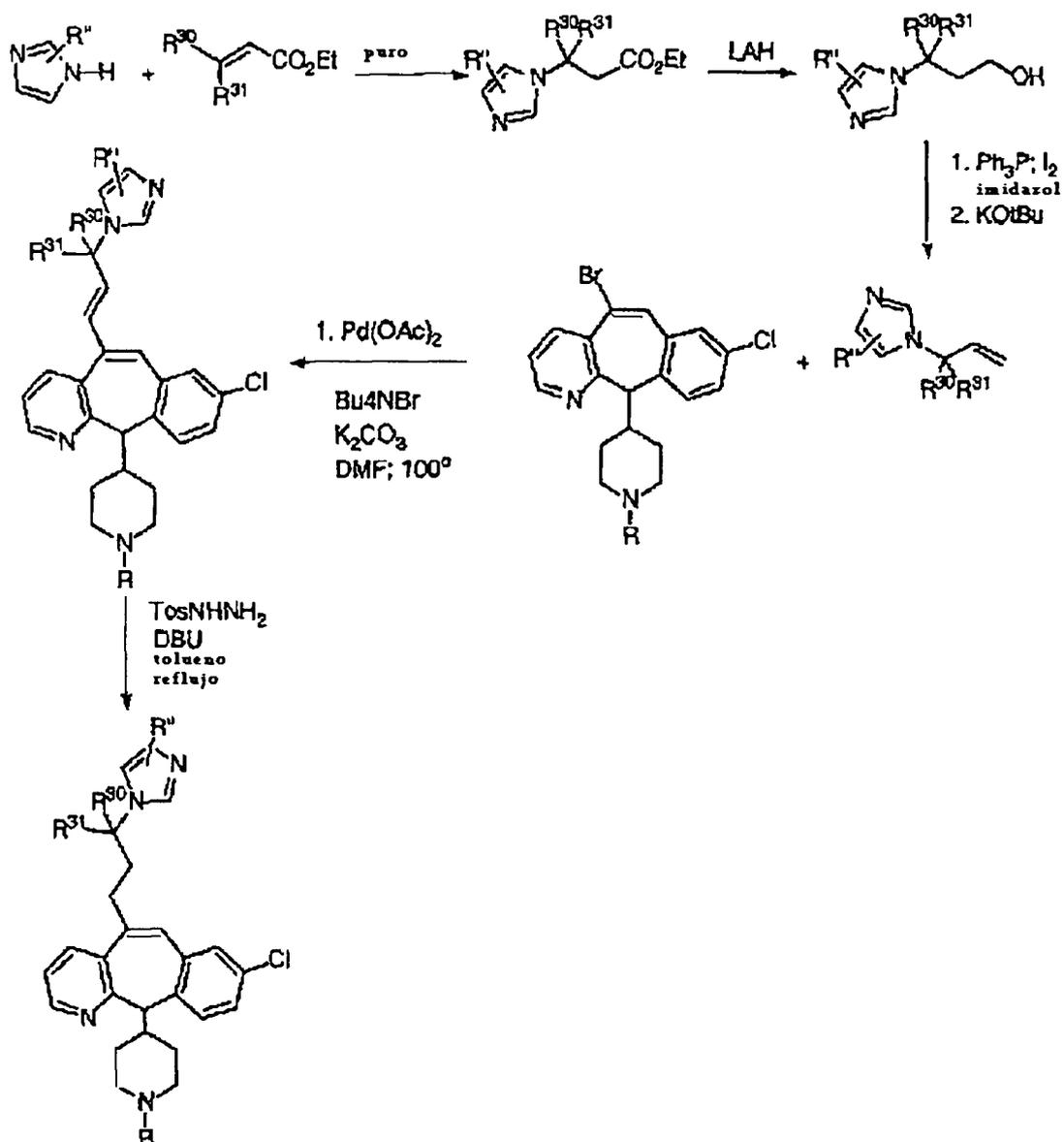


Alternativamente, los intermediarios A y B pueden hacerse reaccionar con éter vinílico de estaño E, en presencia de PdCl₂, como se describe en *Tetrahedron* (1991), 47; 1877, a fin de obtener éteres de vinilo F y G (Esquema 15a). Se dejan en reposo F y G hasta que el aldehído es visible por RMN (por lo menos dos semanas), y luego, la mezcla se hace reaccionar con Hg(OAc)₂, KI, seguido de NaBH₄, como se describe en *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* (1984), 1069, y en *Tet. Lett.* (1988), 6331, para lograr mezclas de H, I y J, K. Los intermediarios H y J se separan y se hacen reaccionar como los intermediarios K y L en el esquema general para las piperazinas de un metileno, a fin de lograr los compuestos de la Fórmula 1.0 de esta invención.



Esquema 16

Ramificación en la cadena metileno



ES 2 284 686 T3

Los compuestos con sustitución a lo largo de la cadena pueden sintetizarse iniciando con un derivado de acrilato de etilo sustituido. La adición de imidazol a través de la olefina, seguida de la reducción, proporciona el alqueno terminal, que puede agregarse al bromuro de vinilo apropiadamente sustituido en condiciones de reacción de Heck. La reducción selectiva de la olefina disustituida proporciona el derivado saturado (Esquema 16).

5

Esquema 17

Imidazoles C-ligados

10

15

20

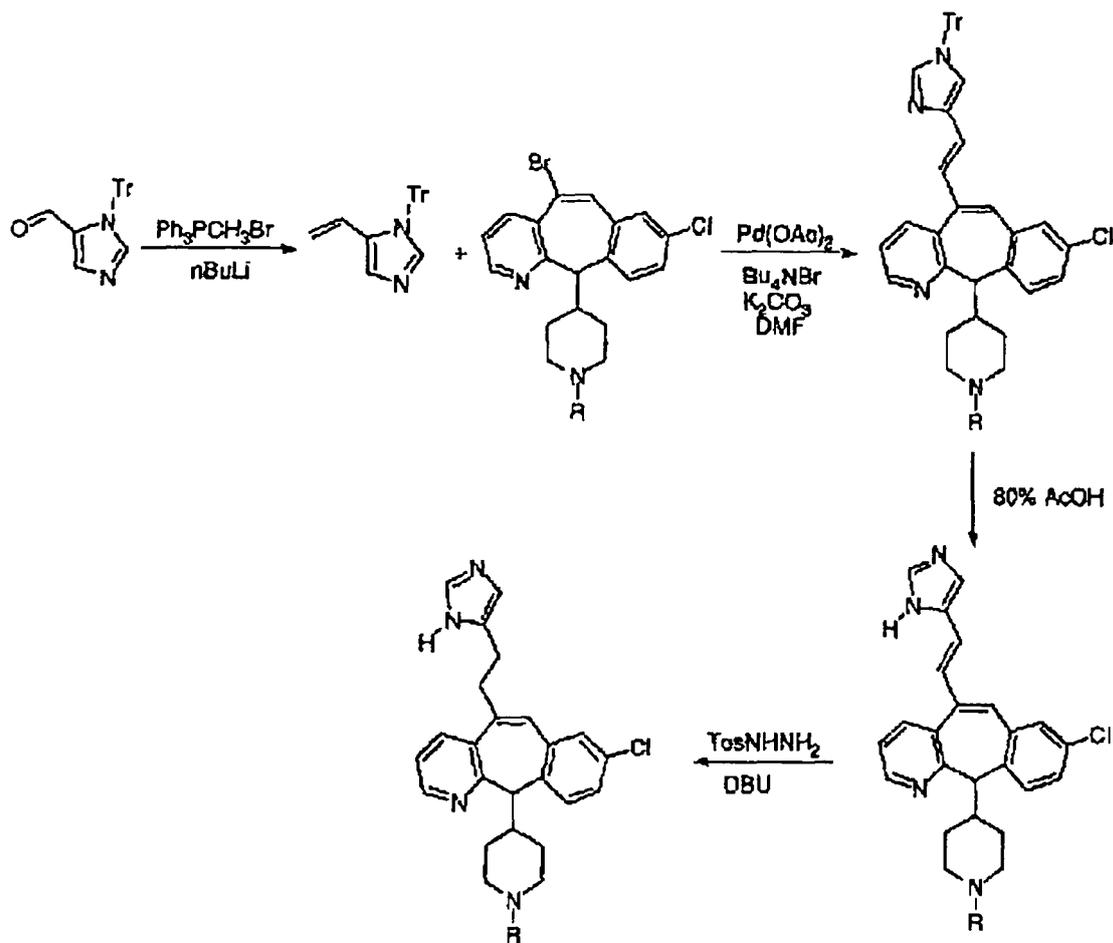
25

30

35

40

45



50

La síntesis de imidazoles C-ligados procede a través de la reacción de Heck del imidazol de vinilo apropiadamente sustituido con el bromuro de vinilo apropiado. La reducción selectiva de la olefina disustituida resultante proporciona el compuesto objetivo. Puede llevarse a cabo un procedimiento similar con imidazoles N-sustituidos diferencialmente, a fin de obtener los derivados de imidazol de N-alquilo (Esquema 17).

55

Compuestos de suberilo

60

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención representados por la Fórmula 1.0, donde a, b, c o d es C, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas.

65

65

5

10

15

20

25

30

35

40

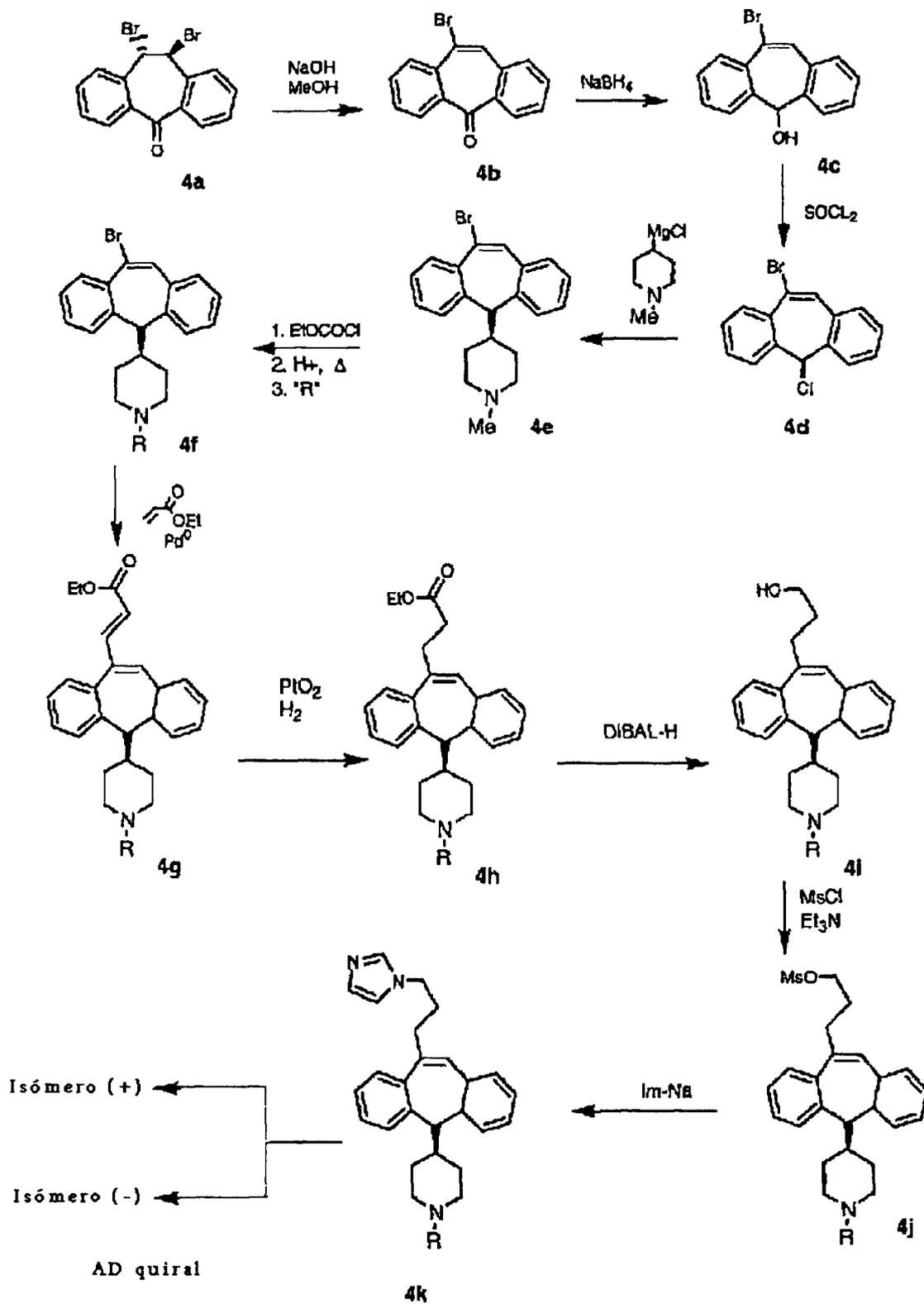
45

50

55

60

65



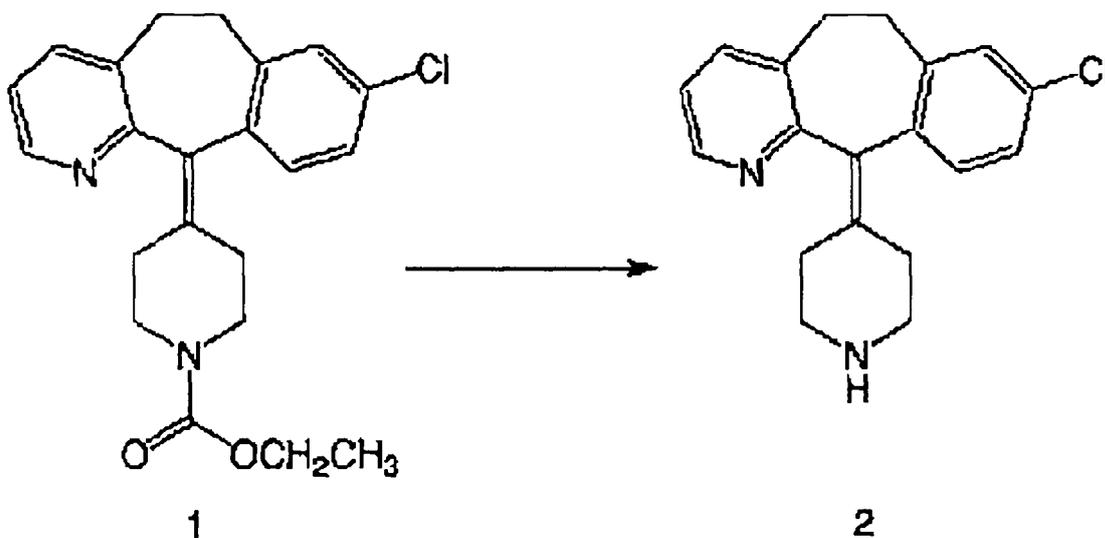
Se preparó la azetona de bromuro de vinilo tricíclica 4b como lo describen Rupard y col. (*J. Med. Chem.*, 1989; 32; 2261-2268). La reducción de la cetona hasta alcohol 4c se llevó a cabo con NaBH_4 . El alcohol se convirtió en cloruro 4d y luego se trató con reactivo de Grignard de N-metilpiperidina, a fin de obtener el derivado 4e. La desmetilación se efectuó con cloroformiato de etilo, seguida de la hidrólisis ácida y la posterior derivación (es decir, sulfonilación, acilación y carbamilación, etc.). La preparación de compuestos con porciones imidazol sustituidas de 3 carbonos sobre la cabeza de puente tricíclica de suberano se llevó a cabo de manera similar a la descrita en el Esquema 3.

Preparación de intermediarios y Ejemplos

Ejemplo de preparación 1

Etapa A

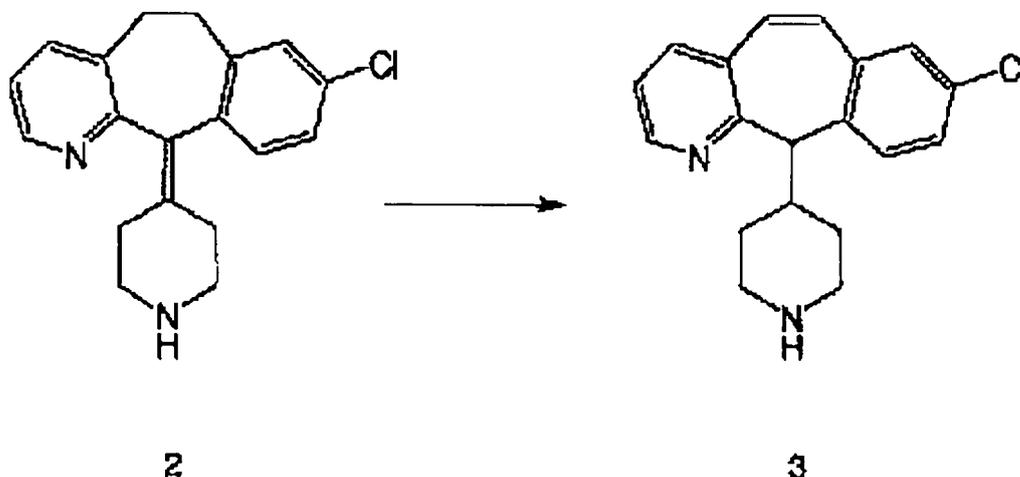
Preparación de Compuesto (2)



Se sometió a reflujo Loratidine® (448 g, 1,17 mol) en 2 litros de HCl acuoso al 70% (1,4 l HCl conc. en 600 ml de H_2O) durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces, y se vertió en hielo. Luego se alcalinizó con 950 ml de NaOH al 50%, y se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 4 l, y 2 x 2,5 l). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y MgSO_4 y luego se filtró. Entonces se eliminaron todos los volátiles, a fin de obtener 368 g del compuesto del título (2). $\text{MH}^+ = 311$.

Etapa B

Preparación de Compuesto (3)

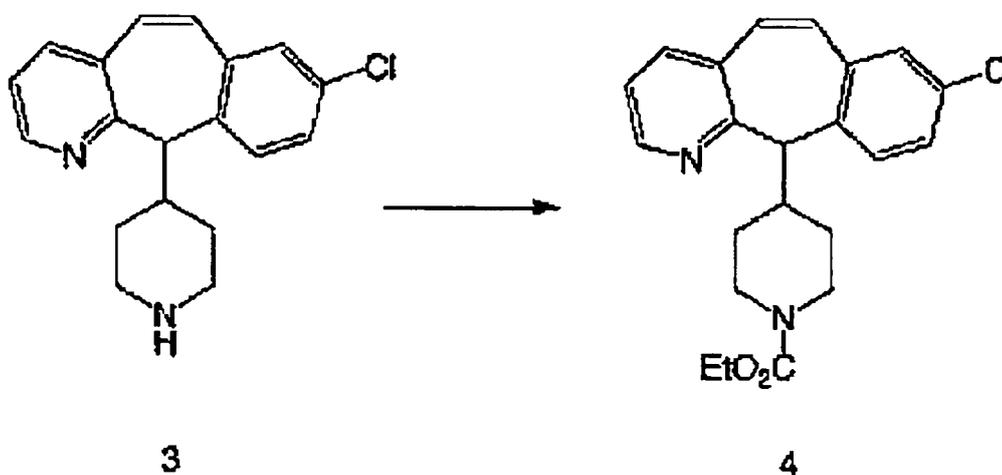


ES 2 284 686 T3

Al compuesto del título del Ejemplo de Preparación 1, Etapa A (363 g, 1,17 mol) se agregó ácido trifluorometano-sulfónico (1,8 kg) en N₂. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 170°C. Se controló el avance de la reacción mediante ¹H RMN. Luego de 4 días, la reacción solo estaba 63% completa. Después de 8 días, se halló que la reacción estaba 80% completa de acuerdo con ¹H RMN; en consecuencia, se agregaron 130 ml adicionales de CF₃SO₃H, y se continuó con reflujo durante otras 24 horas. Luego se vertió en hielo y se alcalinizó con 800 ml de NaOH (50%); se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (1 x 8 l, luego, 1 x 7 l). La fase orgánica se combinó, se lavó con H₂O y se filtró a través de Celite. Se secó entonces sobre MgSO₄ y Na₂SO₄, y se filtró nuevamente a través de Celite. El filtrado se concentró, a fin de obtener un semisólido de color marrón y negro, que se preadsorbió con 600 g de gel de sílice y luego se cromatografió en 2,3 kg de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con 5% de CH₃OH-CH₂Cl₂ (saturado con amoníaco), y luego, con 10% de CH₃OH-CH₂Cl₂ (saturado con amoníaco), a fin de obtener 102 g del compuesto del título (3) en forma de un sólido. p. f. = 73-75; MS (FAB) m/z 483 (MH⁺).

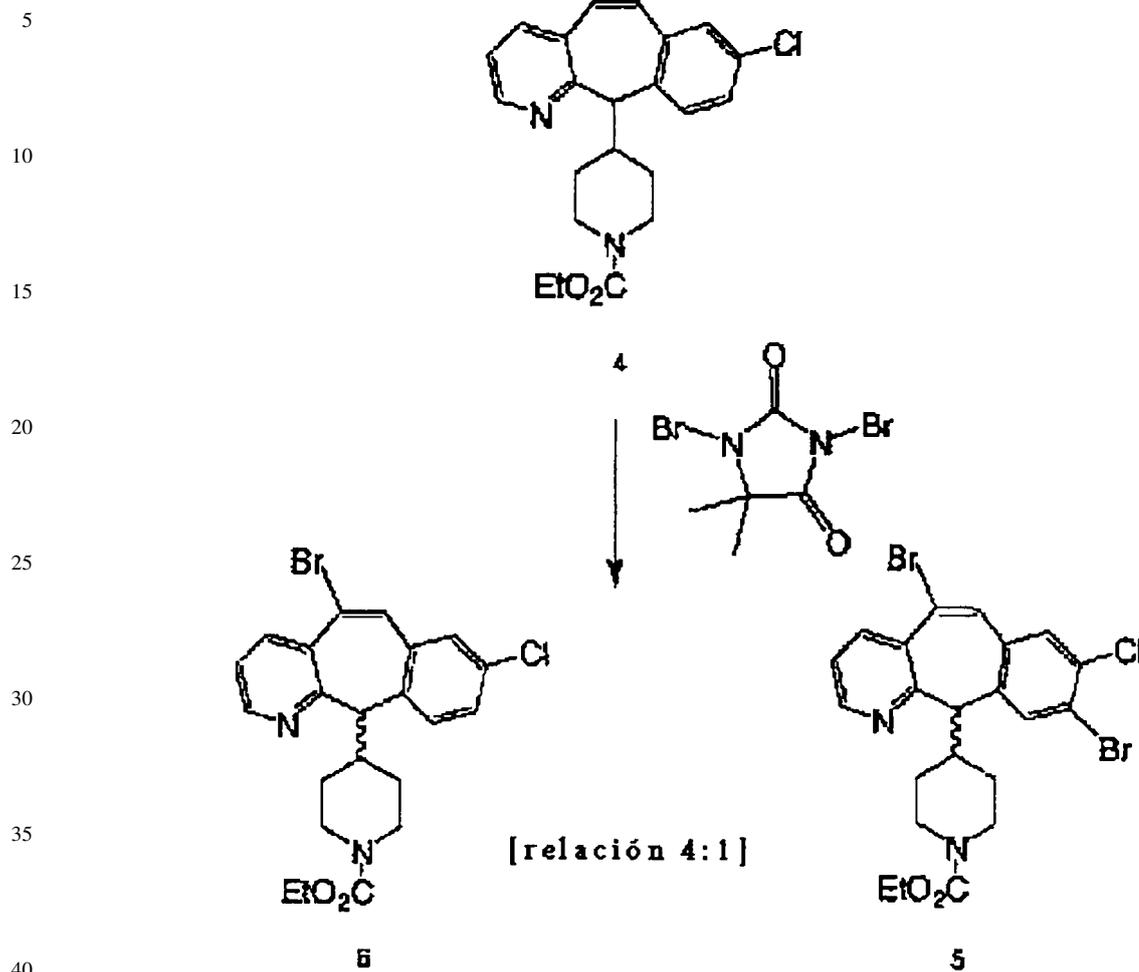
Etapa C

Preparación de Compuesto (4)



A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 1, Etapa B (145 g) en 1 l de CH₂Cl₂ a 0°C, se agregó cloroformiato de etilo (55 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó adicionalmente con 1 l de CH₂Cl₂ y se agitó con 2 litros de NaHCO₃ diluido, pH ~7-8. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y Na₂SO₄, se filtró y se concentró, a fin de lograr 174 g de una goma de color marrón y negro. El compuesto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 20-60% de acetato de etilo-hexano, para obtener el compuesto del título (4). MS (FAB) m/z 383 (MH⁺).

D. Preparación de Compuestos (6) y (5)



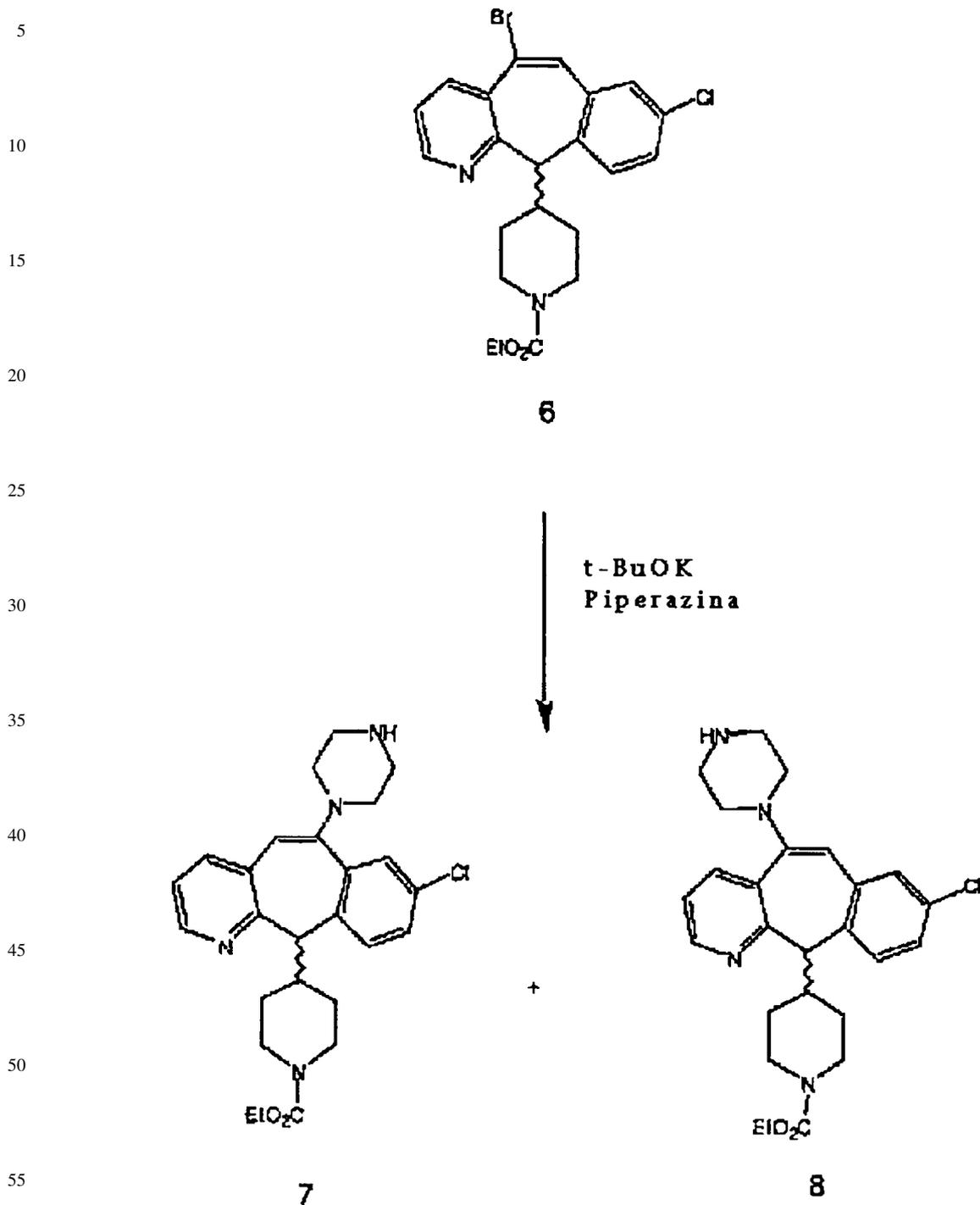
El compuesto del título del Ejemplo de Preparación 1, Etapa C (251 g, 0,65 mol) se disolvió en 1,65 l de CH₂Cl₂, y luego se agregó dibromodimetilhidantoína (132 g, 0,462 mol). La solución se agitó hasta que el sistema quedó homogéneo. Se enfrió la solución hasta 0°C en atmósfera de N₂, y se agregaron 174 ml de CF₃SO₃H, en un período de 37 minutos, mientras se mantenían temperaturas entre -1 y 1°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta -10°C y se alcalinizó con NaOH al 50% (170 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 1°C. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y luego se secó sobre MgSO₄, se secó y se concentró, a fin de obtener 354 g de una espuma amarilla, que se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-50% de acetato de etilo-hexanos, a fin de obtener 50 g de compuesto (5) (14% de rendimiento) y 147 g del compuesto del título deseado (6). Compuesto (6): MS m/z (intens. rel.) 462 (MH⁺); Compuesto (5): MS m/z (intens. rel.) 542 (MH⁺).

55

60

65

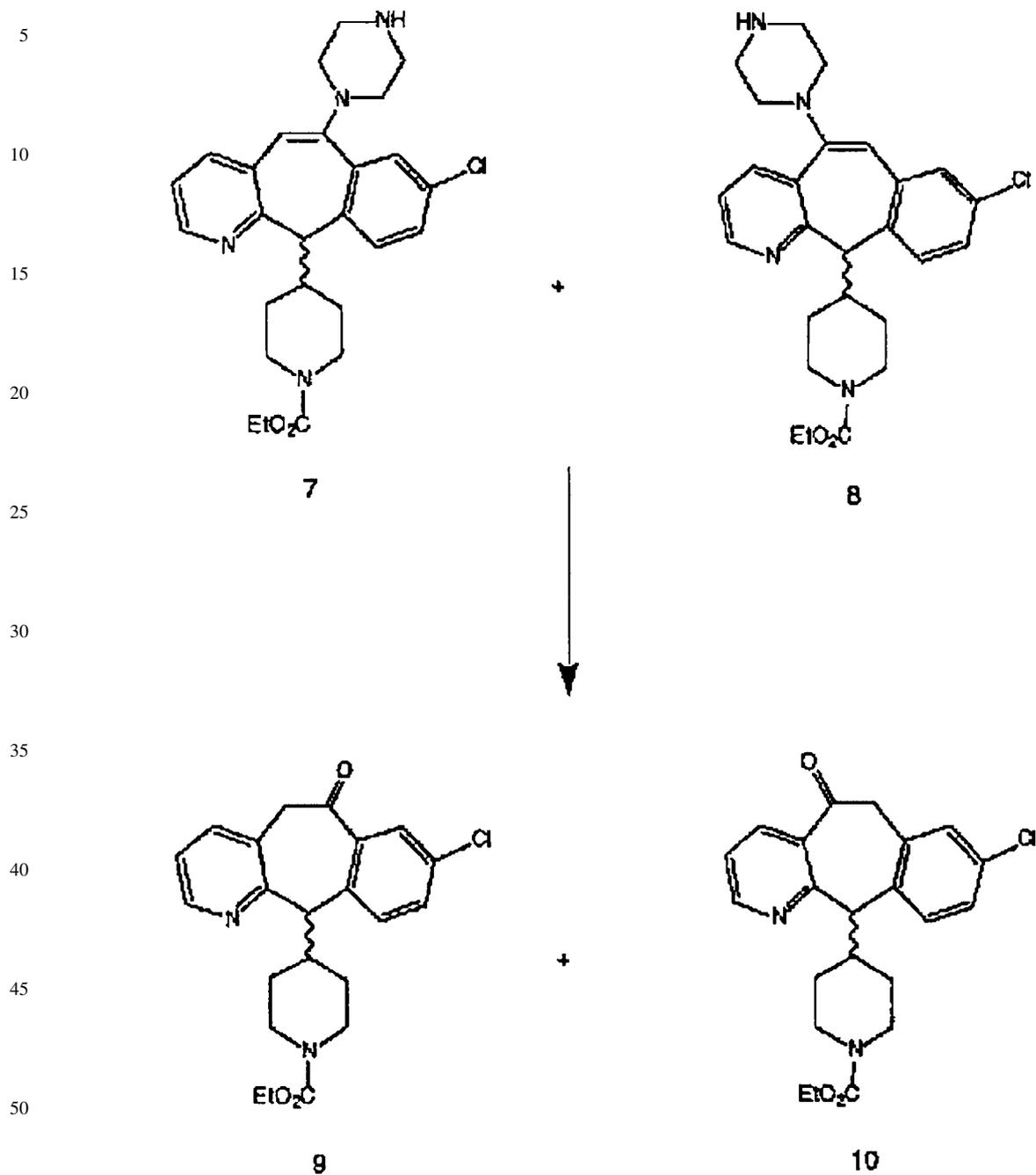
E. Mezcla de Compuestos (7) y (8)



60 A una solución de piperazina (0,186 g, 2,2 mmol, 5 equiv.) en 5 ml de THF se agregaron 0,20 g (0,4 mmol) de compuesto 6 (del Ejemplo de Preparación 1, Etapa D). Los reactivos se agitaron a temperatura ambiente hasta que la totalidad quedó en solución. A esta mezcla se agregó t-butóxido de potasio (0,243 g, 2,1 mmol, 5 equiv.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó la totalidad de THF mediante la evaporación giratoria, y el producto bruto resultante se purificó por medio de la cromatografía instantánea, eluyendo con 3-4% (10% de CH₃OH: saturado con NH₄OH)-CH₂Cl₂, a fin de obtener una mezcla de los compuestos del título (7) y (8). FAB m/z 467 (MH⁺).

65

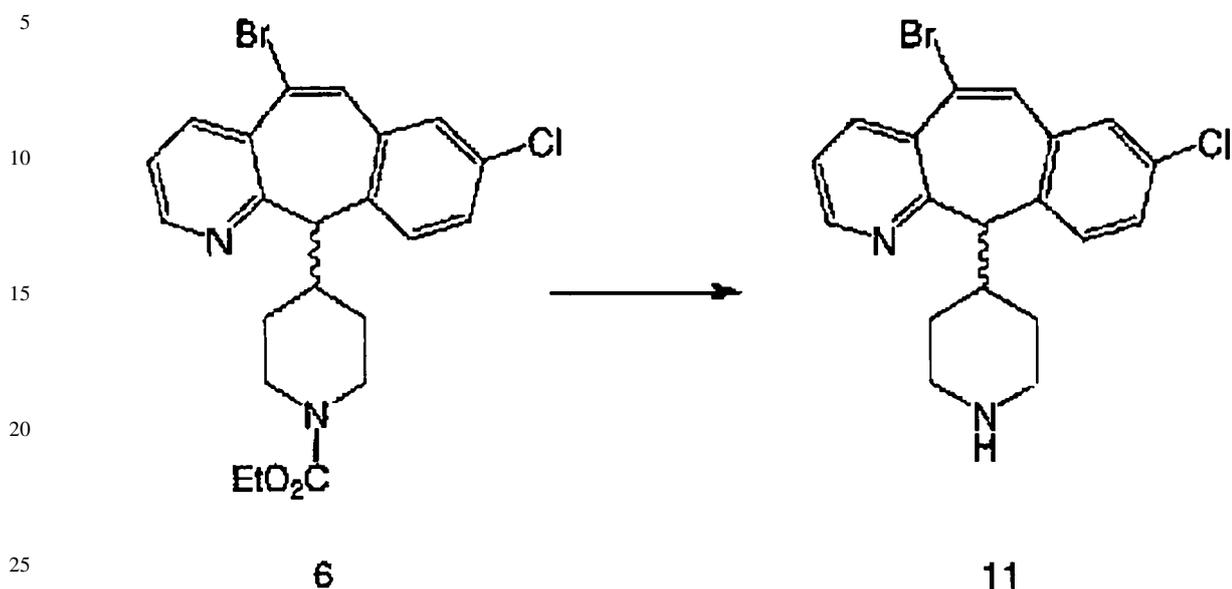
F. Mezcla de Compuestos (9) y (10)



La mezcla de compuestos del Ejemplo de Preparación 1, Etapa E (43,6 g) en 100 ml de HCl conc. se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo y se alcalinizó con NH₄OH conc.; luego, se extrajo con CH₂Cl₂ a fin de lograr una mezcla de compuestos (9) y (10). MS (FAB) m/z 399 (MH⁺).

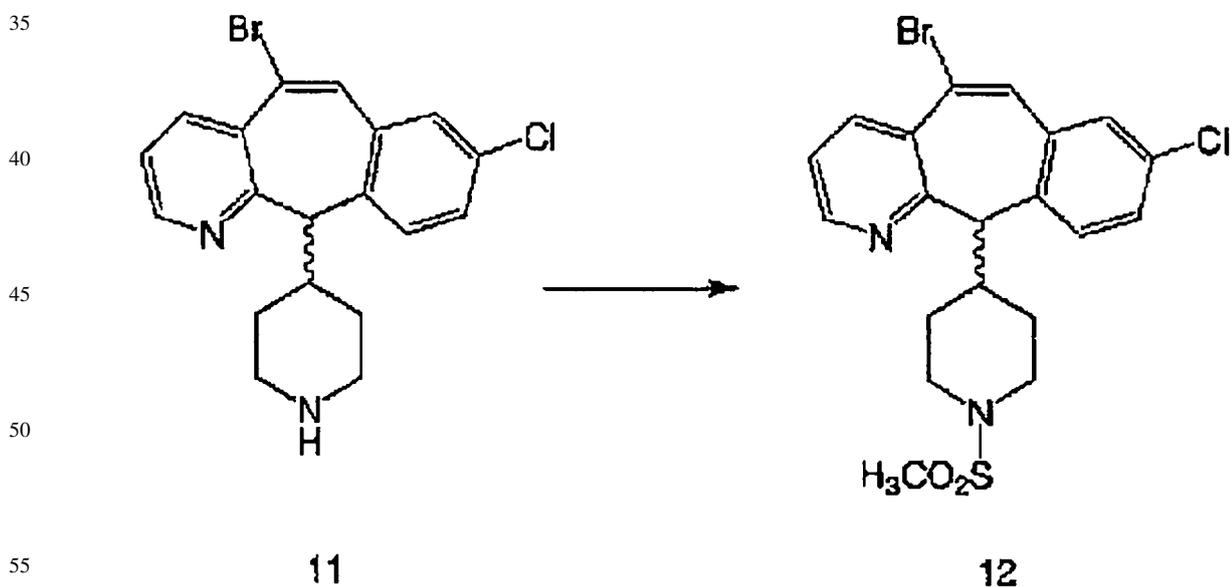
Ejemplo de preparación 2

A. Compuesto (11)



30 Se hidrolizó el compuesto 6 del Ejemplo de Preparación 1, Etapa D (10 g, 21,7 mmol) de la misma manera que se describe en el Ejemplo de Preparación 1, Etapa A, a fin de obtener el compuesto del título (11). $MH^+ = 389$.

B. Compuesto (12)

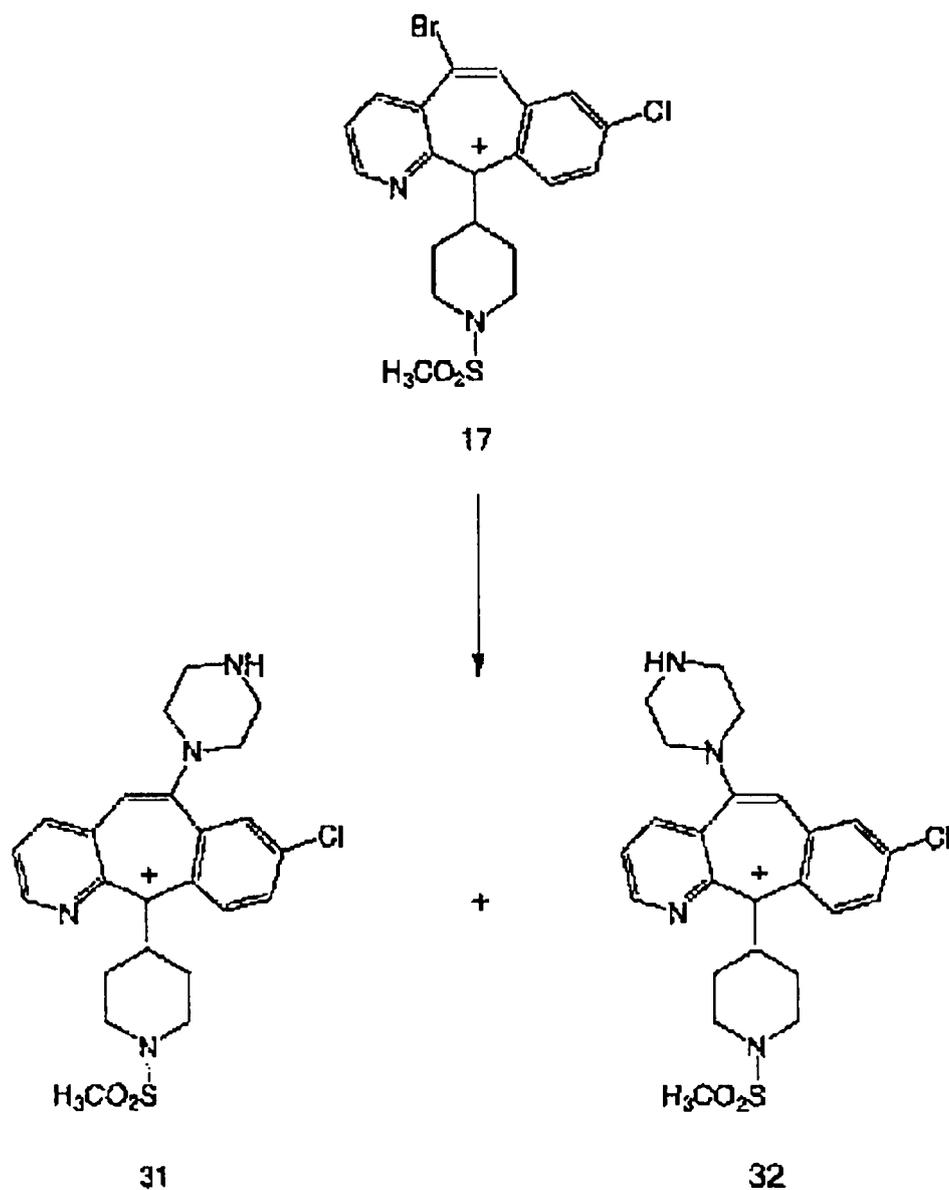


60 Al producto de amina del Ejemplo de Preparación 2, Etapa A (20 g, 0,5 mol) y trietilamina (10,4 g, 14,4 ml, 1,02 mol) disuelta en diclorometano anhidro (100 ml) se agregó cloruro de metanosulfonilo (8,8 g, 6 ml, 0,77 mol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante la noche, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración al vacío lograron el producto bruto, que se purificó por medio de la cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice, eluyendo con 1% de $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (saturado con amoníaco), a fin de obtener el compuesto del título (12). MS (FAB) m/z 469 (MH^+).

65

Etapa C

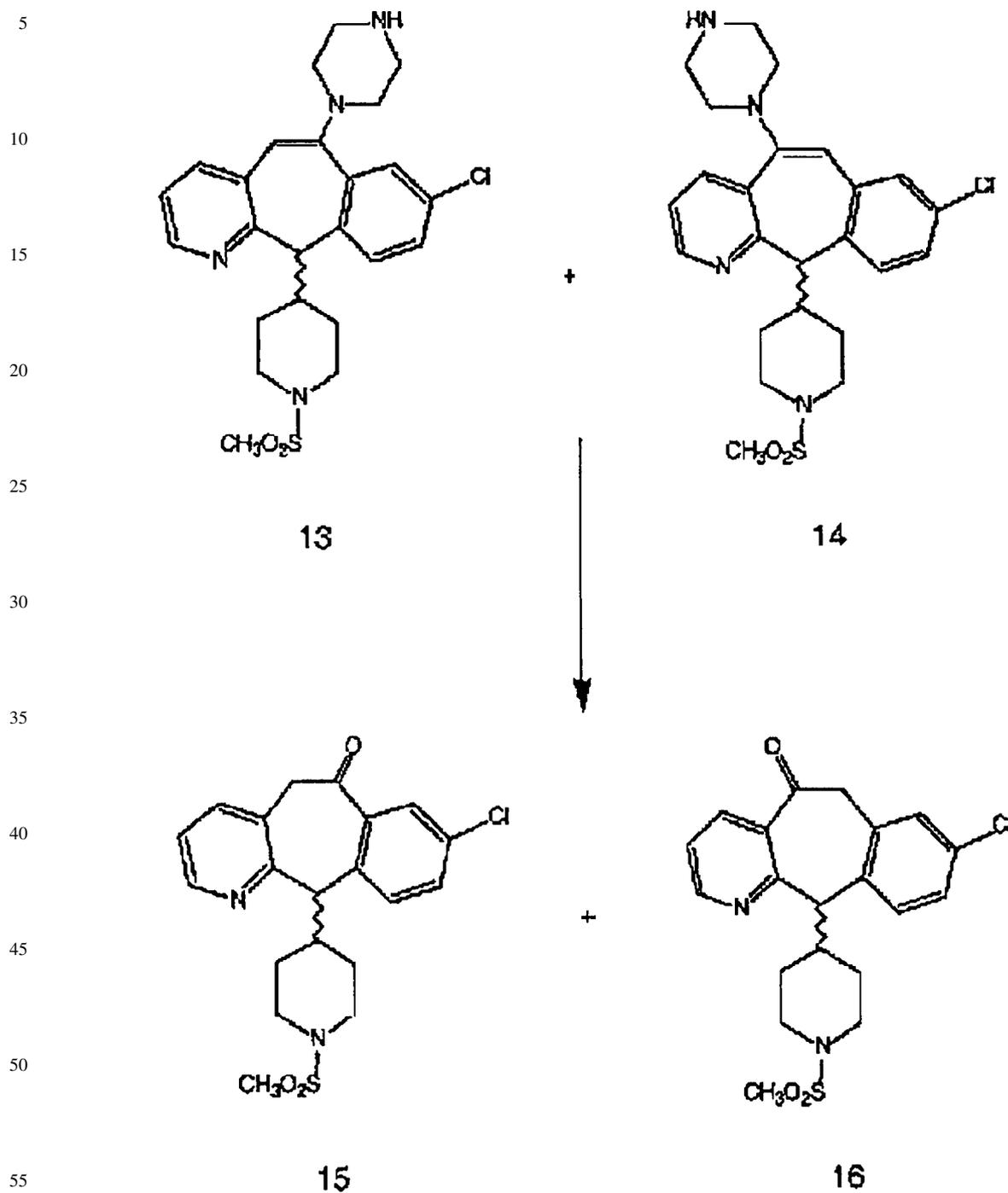
Preparación de Compuestos (13) y (14)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

55 El producto del Ejemplo de Preparación 2, Etapa B (21,25 g, 45,3 mmol) se trató de la misma manera que se describe en el Ejemplo de Preparación 1, Etapa E, a fin de obtener 22,2 g de una mezcla de compuestos (13) y (14). MS (473) (MH^+).

60
65

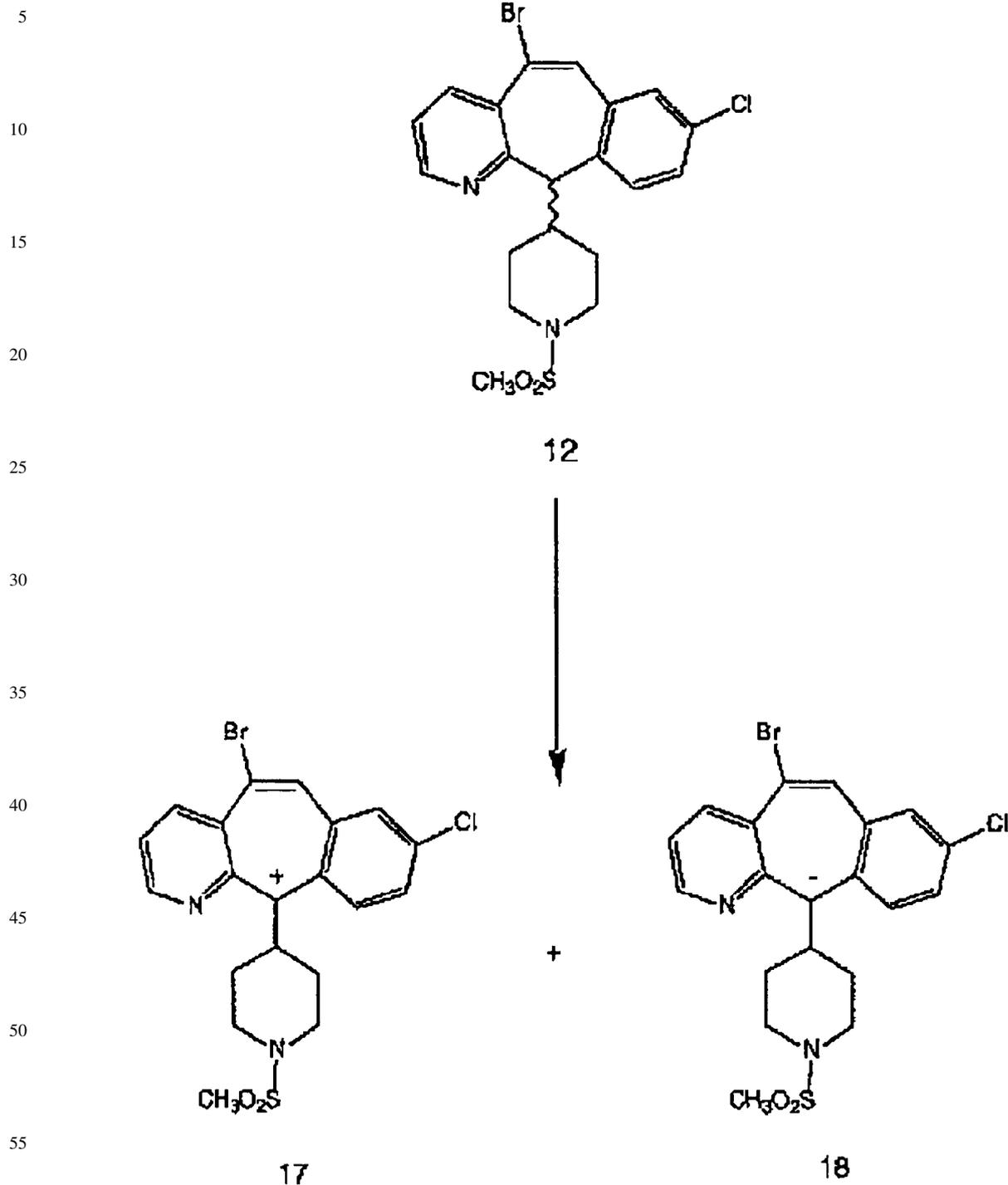
D. Preparación de Compuestos (15) y (16)



60 El producto del Ejemplo de Preparación 2, Etapa C (22,5 g) se disolvió en 150 ml de HCl conc. y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se alcalinizó con NH_4OH conc., y luego se extrajo con CH_2Cl_2 , a fin de obtener una mezcla de compuestos (15) y (16). MS (FAB) m/z 405 (MH^+).

65

E. Preparación de Compuestos (17) y (18)



60 La separación de compuesto del Ejemplo de Preparación 2, Etapa B, mediante HPLC, usando una columna Chiralpack AD, eluyendo con 40-50% de isopropanol:60-50% de hexano-0,2% de dietilamina, proporcionó aminas enantiómeras (17) y (18).

65 Compuesto 17: p. f. = 118-119; $[\alpha]_D^{22} = +136,9^\circ$ (9,00 mg/2 ml, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

Compuesto 18: p. f. = 119-120; $[\alpha]_D^{22} = -178,2^\circ$ (9,90 mg/2 ml, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 3

A. Compuesto (19)

5

10

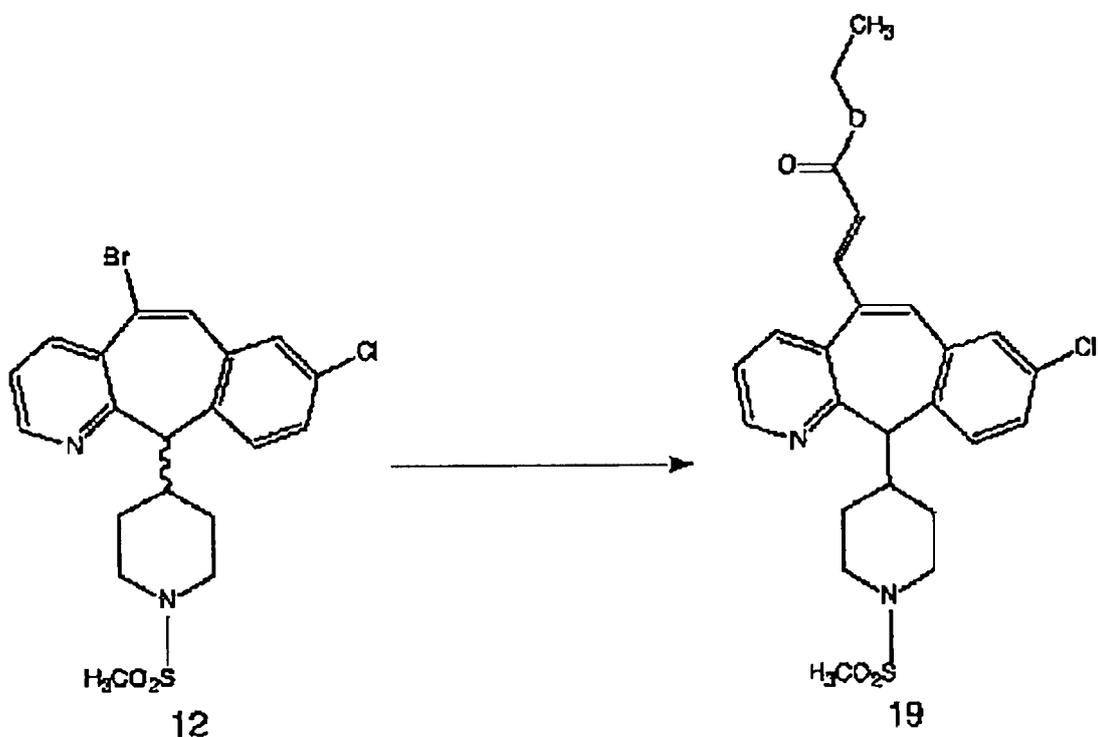
15

20

25

30

35



40

45

50

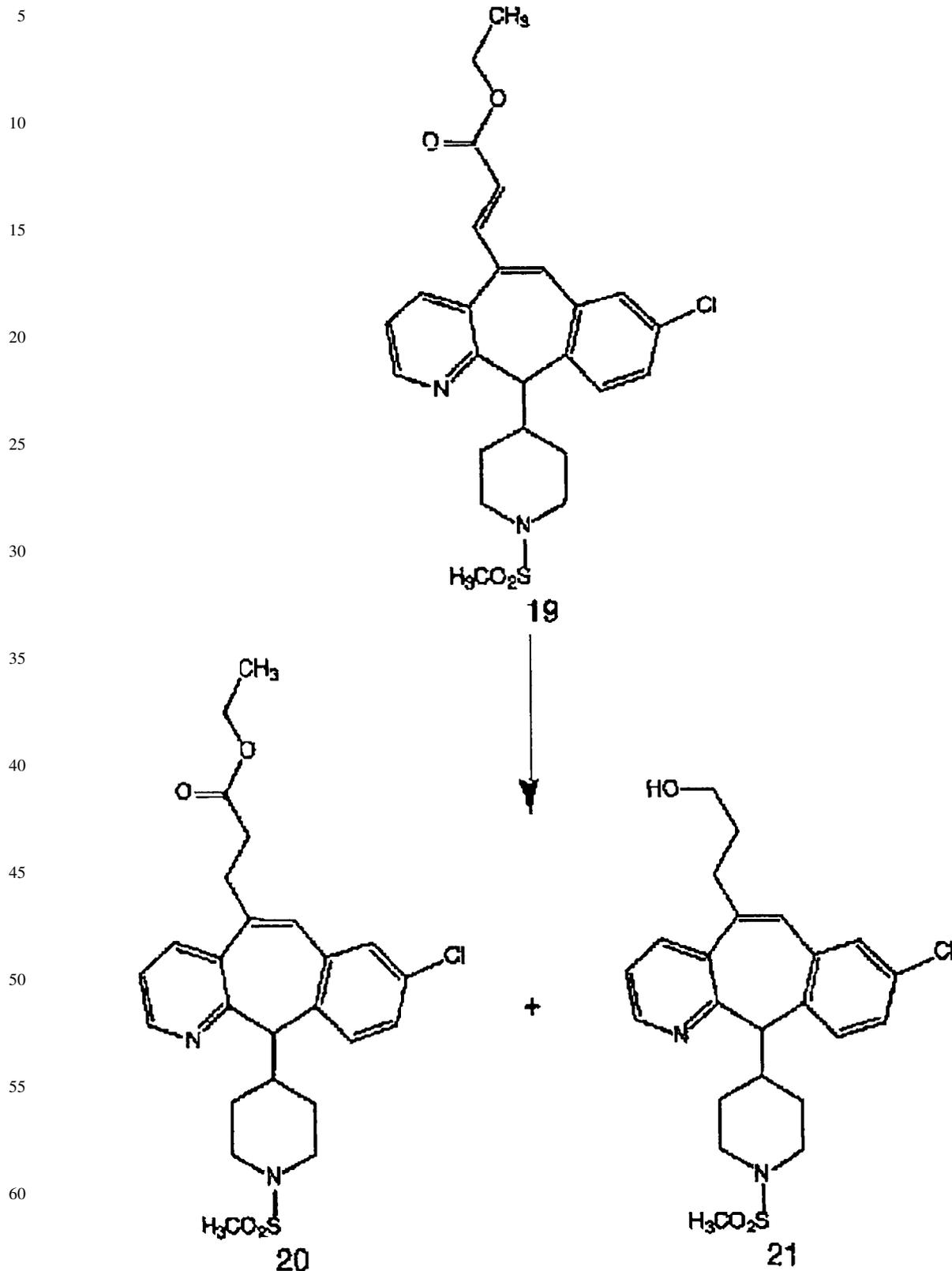
55

60

65

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2, Etapa B (2,0 g, 4,3 mmol) en DMF (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se agregaron trietilamina (17 ml), acrilato de etilo (2,5 ml), carbonato de potasio (3 g, 21,4 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,8 g, 8,6 mmol) y acetato de paladio (II) (0,1255 g, 0,56 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C, y se agitó durante 4 horas; a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se eliminó el solvente. Al residuo se agregaron CH₂Cl₂ y agua, y la mezcla entonces se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó usando la cromatografía de columna en sílice instantánea preadsorbida, eluyendo con un gradiente de 30-50% de acetato de etilo-hexano, a fin de obtener el compuesto del título (19). MS: 487 (MH⁺).

Etapa B

Mezcla de Compuestos (20) y (21)

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 3, Etapa A (6,4 g, 13 mmol) en etanol (500 ml) se agregó cloruro de cobre (0,96 g, 9,7 mmol). La reacción se enfrió hasta 0°C. En porciones, se agregó borohidruro de sodio (4,97 g, 131 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó otra porción

de borohidruro de sodio (2,46 g, 65 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas más; a continuación, se eliminó el solvente. Al residuo se agregó bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr una mezcla de los compuestos del título, el éster reducido (20) y el alcohol (21). Esta mezcla bruta se llevó a la siguiente etapa, sin purificación.

5

Etapa C

Preparación de Compuesto (22)

10

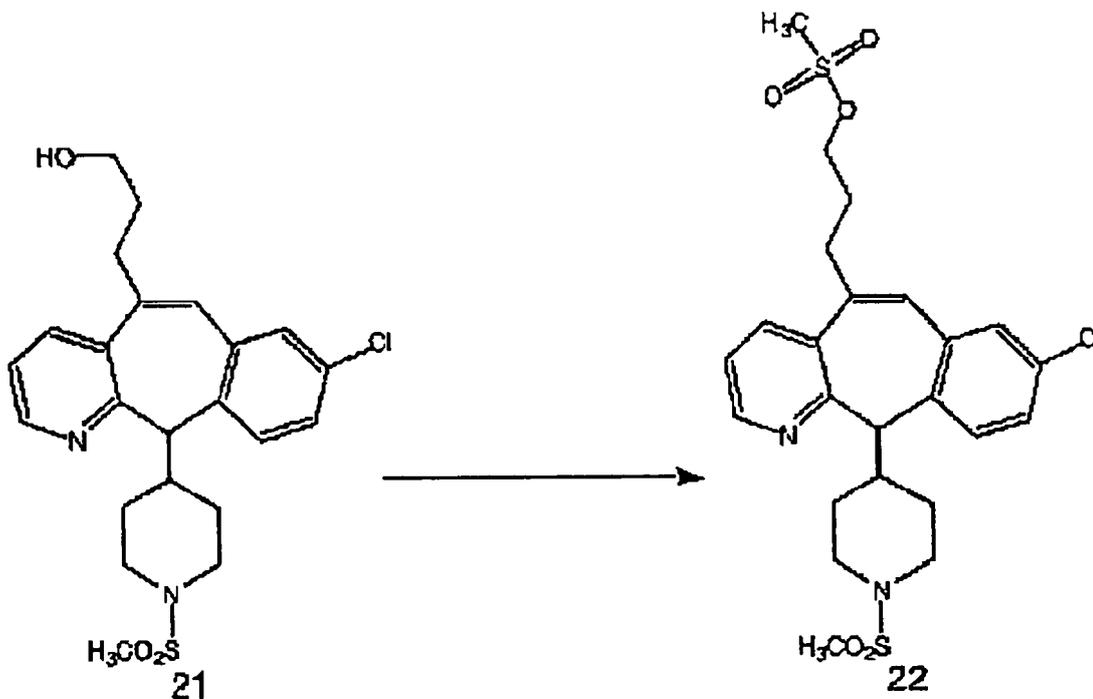
15

20

25

30

35



40

A una solución de los productos del Ejemplo de Preparación 3, Etapa B (5,74 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó trietilamina (2,4 ml). Lentamente, se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,8 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la reacción se agregó bicarbonato de sodio saturado, y luego, se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. La mezcla de producto bruto se separó en una columna Biotage®, eluyendo con 30% de acetato de etilo- CH_2Cl_2 , a fin de lograr el compuesto del título deseado (22). MS: 525 (MH^+) (éster no reaccionado recuperado (20)).

Ejemplo de preparación 4

45

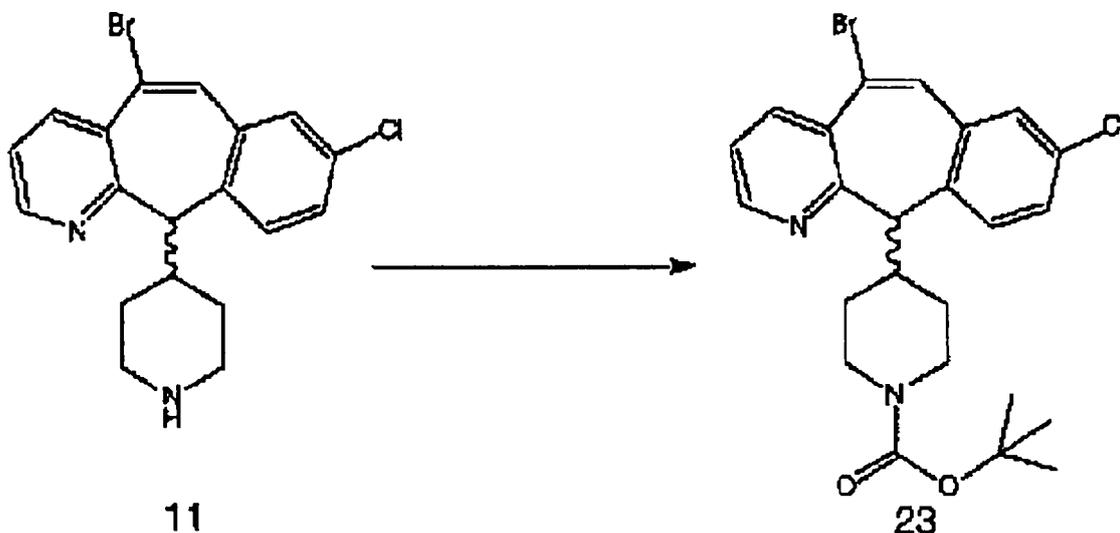
A. Compuesto (23)

50

55

60

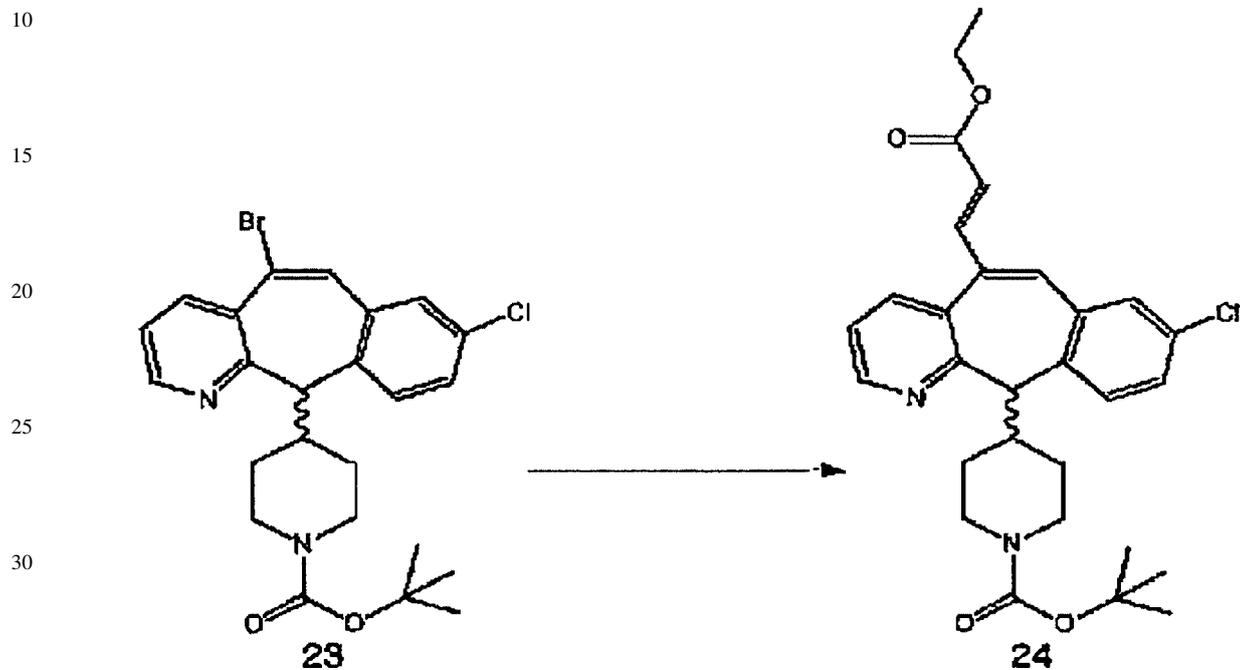
65



ES 2 284 686 T3

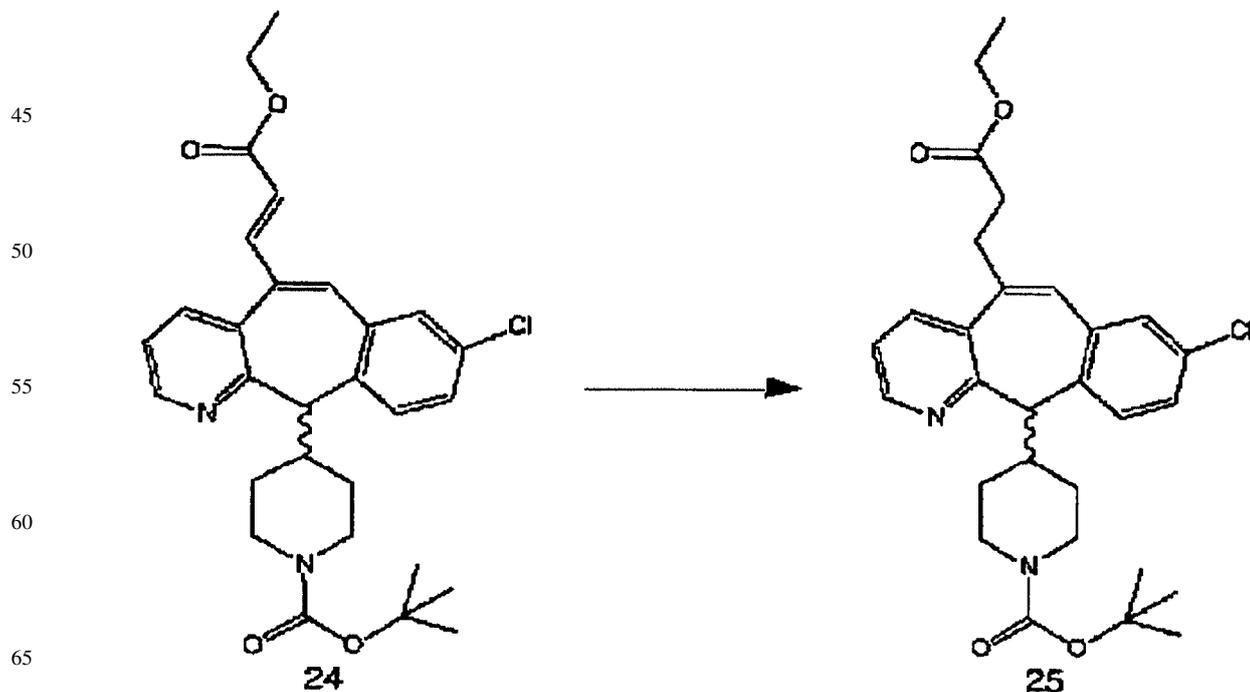
A una solución del compuesto del título (11) del Ejemplo de Preparación 2, Etapa A (20 g, 51,32 mmol) en CH₃OH/H₂O (400 ml, 50:1), se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (16,8 g, 77,0 mmol). Se ajustó el pH a 9, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se eliminó el solvente, y luego se agregó agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad, para lograr el compuesto del título (23). MS: 491 (MH⁺).

B. Compuesto (24)



Si siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo de Preparación 3, Etapa A, se preparó el compuesto del título (24). MS: 509 (MH⁺).

C. Compuesto (25)

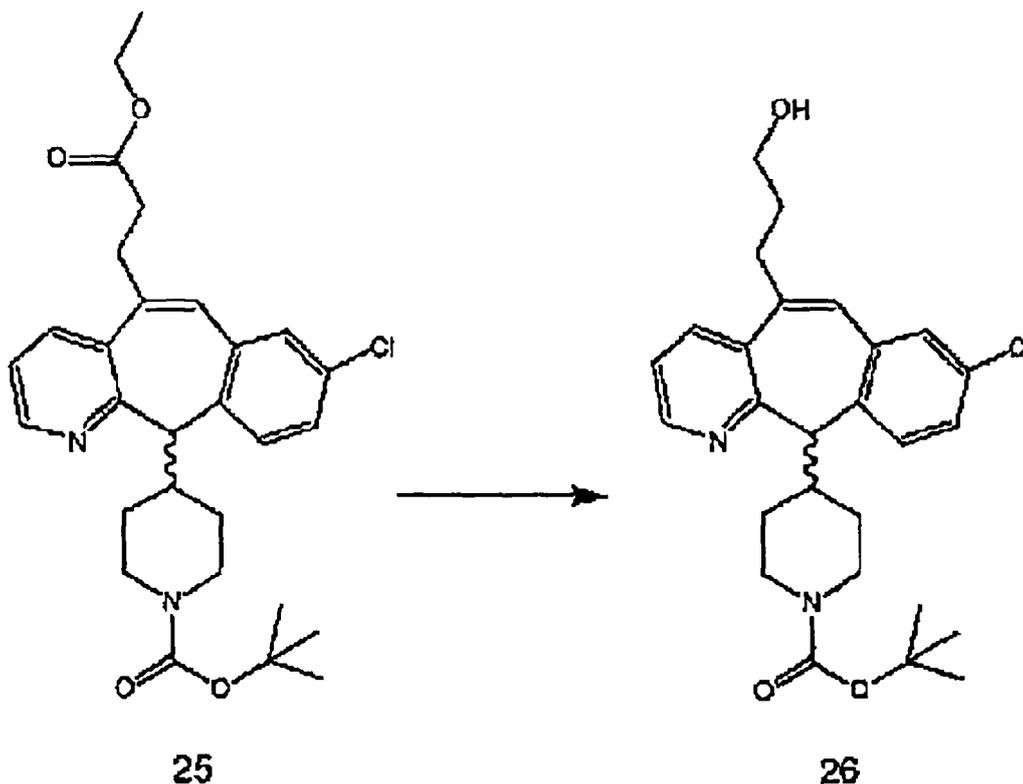


ES 2 284 686 T3

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 3, Etapa B (19,62 g, 38,5 mmol) en etanol (150 ml) se agregó óxido de platino (IV) (1,962 g). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de presión de balón de H₂. Después de controlar la reacción, se agregó un adicional de 2% (en peso) de óxido de platino (IV), y la reacción se agitó durante 6 horas más, bajo atmósfera de presión de balón de H₂. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr el compuesto del título (25) en forma de un sólido de color blanco. MS: 511 (MH⁺).

Etapa D

Preparación de Compuesto (26)



Se disolvió el producto del Ejemplo de Preparación 3, Etapa C (2,0 g, 3,9 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A la reacción se agregó hidruro de diisobutilaluminio (7,8 ml, 7,8 mmol). La reacción se dejó en agitación y se llevó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no se completó. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo (0°C), y se agregó hidruro de diisobutilaluminio fresco/tolueno (7,8 ml). Después de la agitación de la reacción durante 4 horas más, la reacción aún no se completó. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó un adicional de 3,9 ml de hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción bruta se extrajo entonces con acetato de etilo:10% de ácido cítrico, y NaOH, 1,0 N. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr el compuesto del título deseado (26). MS: 471 (MH⁺).

Etapa E

Preparación de Compuesto (27)

5

10

15

20

25

30

35

40

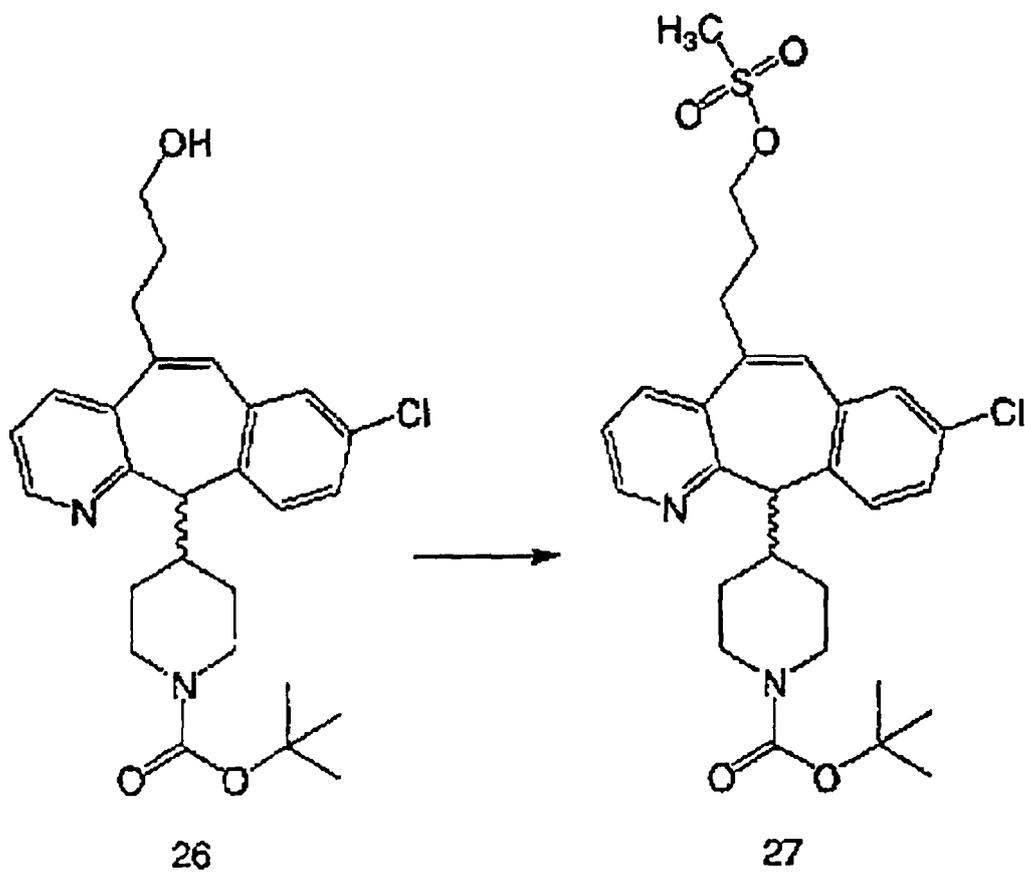
45

50

55

60

65



Seguindo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de Preparación 3, Etapa C, se preparó el compuesto del título (27). MS: 549 (MH⁺).

Etapa F

Preparación de Compuesto (28)

5

10

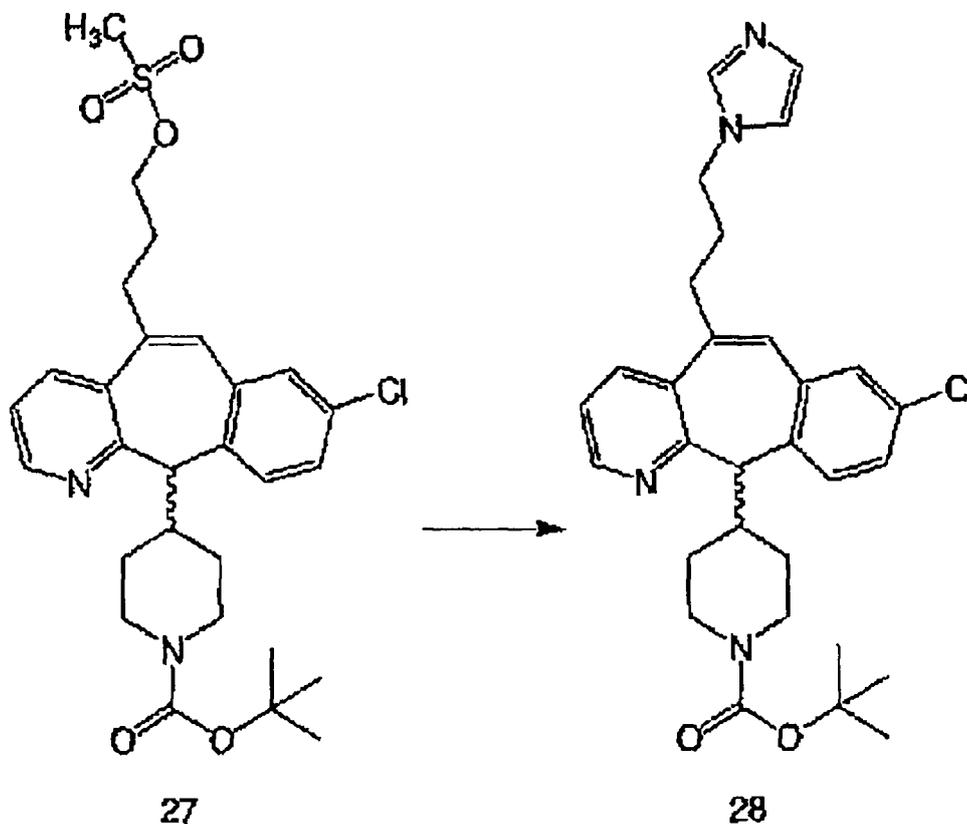
15

20

25

30

35



40

A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 4, Etapa E (1,6 g, 3,01 mmol) en DMF (50 ml) se agregó imidazolilo sódico (Aldrich) (0,407 g, 4,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción, y se eliminó la DMF. Se agregó bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 2% de CH₃OH:CH₂Cl₂ (saturado con amoníaco), a fin de lograr el compuesto del título (28). MS: 519 (MH⁺).

45

50

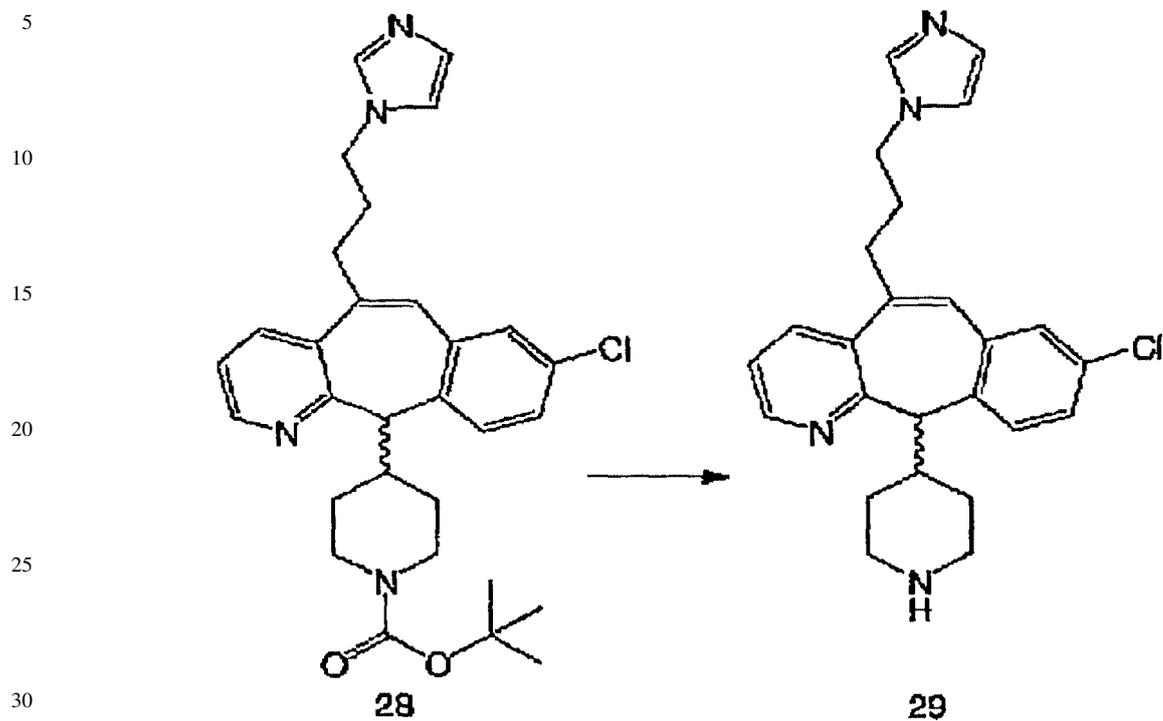
55

60

65

Etapa G

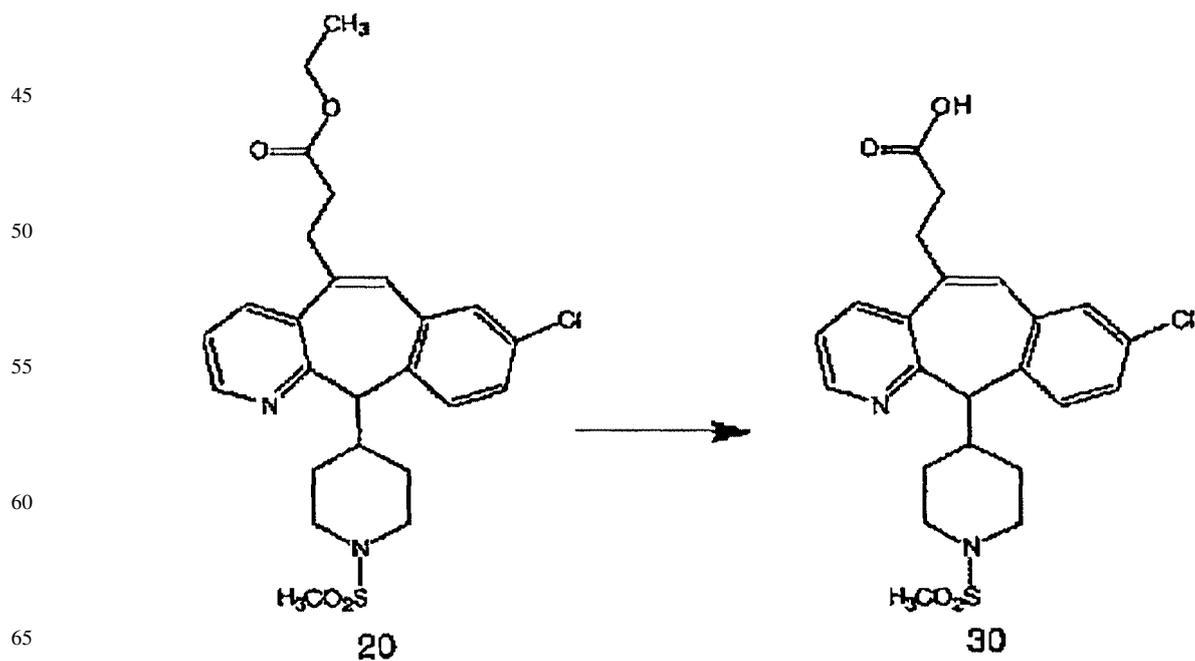
Preparación de Compuesto (29)



35 El producto del Ejemplo de Preparación 4, Etapa F (0,55 g, 1,08 mmol) se disolvió en dioxano, 4 N (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y luego se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título (29) en forma de un sólido de color amarillo claro. HRMS: 419 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 5

40 A. Compuesto (30)

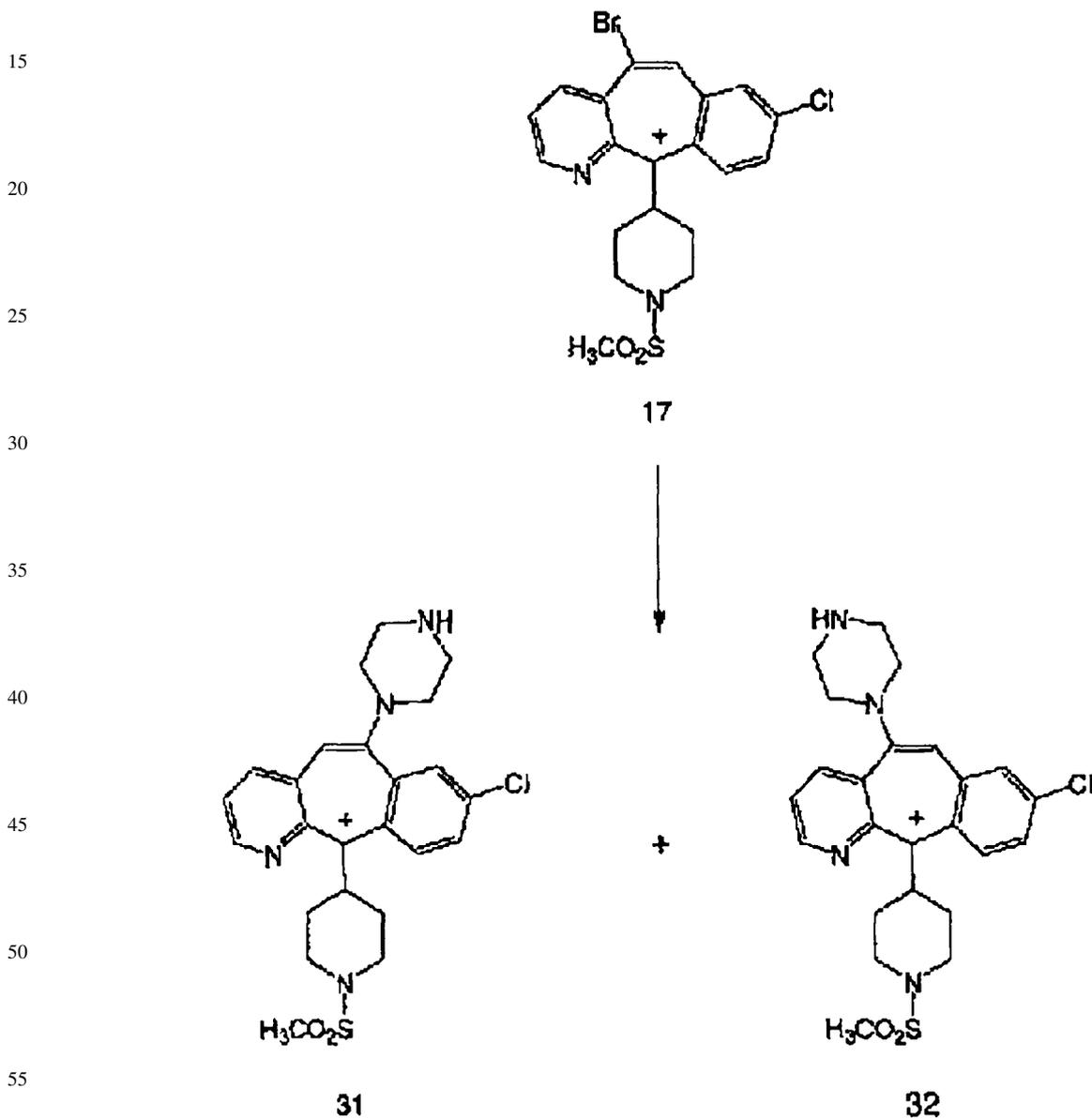


ES 2 284 686 T3

El compuesto (20) del Ejemplo de Preparación 3, Etapa B (0,67 g, 1,37 mmol) se disolvió en THF (5 ml). A esta mezcla se agregó NaOH, 1 N (6,9 ml), y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con ácido cítrico al 10% (p/v) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr el compuesto del título (30) en forma de un sólido de color amarillo; p. f.: 122,7-123,4°C; MS: 461 (MH⁺).

Ejemplo 1

10 *Preparación de Compuestos (31) y (32)*



60 El compuesto (17) del Ejemplo de Preparación 2, Etapa E (0,31 g, 0,66 mmol) se trató de la misma manera que se describe en el Ejemplo de Preparación 1, Etapa E, a fin de obtener una mezcla de compuestos (31) y (32), que se separaron adicionalmente en una columna Chiralpack AD de HPLC eluyendo con 30% de isopropanol-70% de hexano-0,2% de dietilamina, a fin de obtener 0,04 g del compuesto objetivo (31) y 0,07 g del compuesto objetivo (32).

65 Compuesto 31: p. f. = 174-175; $[\alpha]_D^{22} = +96,0^\circ$ (3,6 mg/2 ml, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

Compuesto 32: p. f. = 173-174; $[\alpha]_D^{22} = +21,7^\circ$ (8,4 mg/2 ml, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

Ejemplo 2

Preparación de Compuestos (33) y (34)

5

10

15

20

25

30

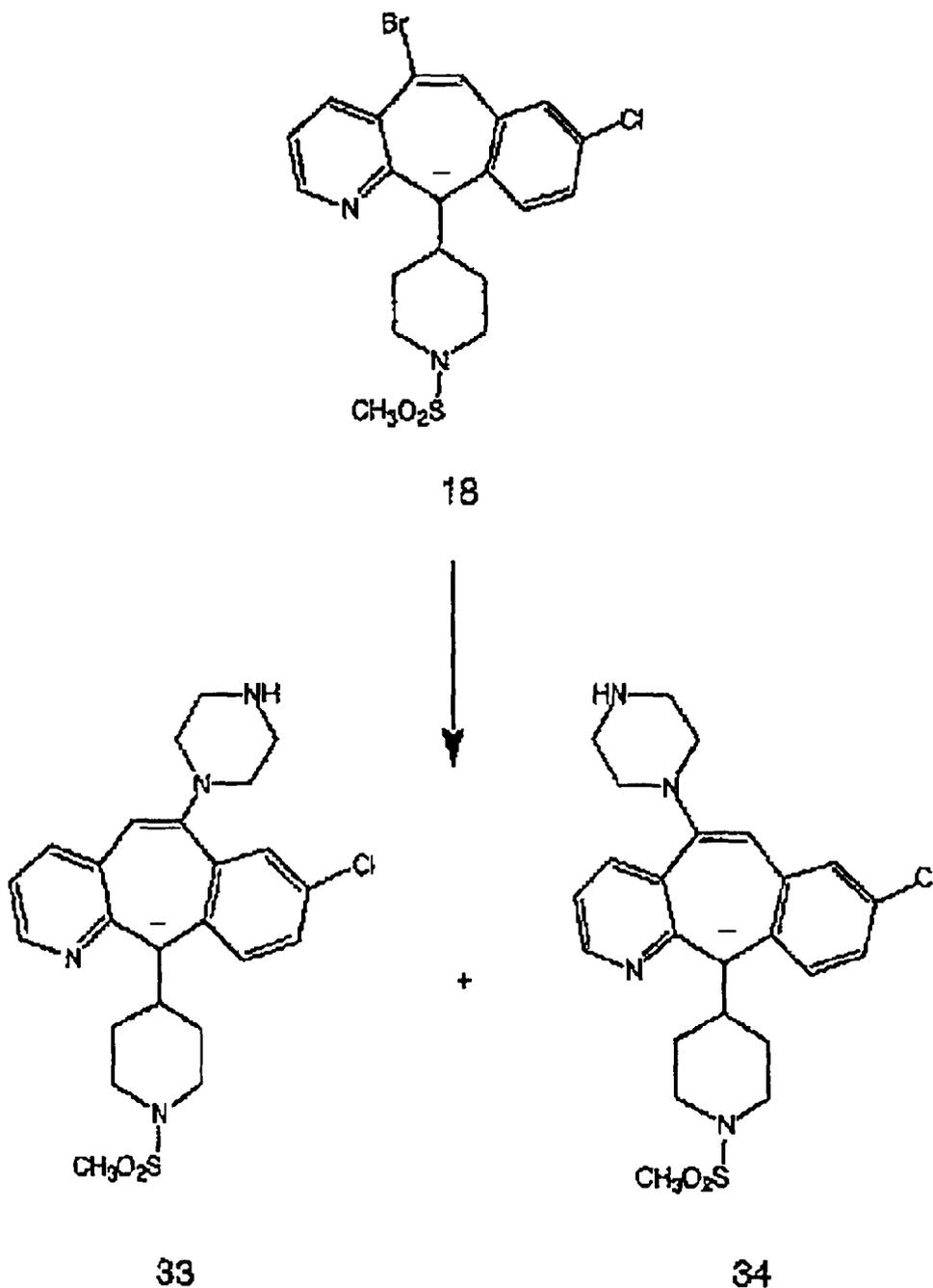
35

40

45

50

55



60

Como se describe para la preparación del Ejemplo 1 anterior, 0,31 g de compuesto (18) del Ejemplo de Preparación 2, Etapa E, se convirtieron en una mezcla de compuestos (33) y (34), que se separaron posteriormente en una columna Chiralpack AD de HPLC eluyendo con 30% de isopropanol-70% de hexano-0,2% de dietilamina como eluyente, a fin de obtener 0,12 g del compuesto objetivo (33) y 0,04 g del compuesto objetivo (34).

65

Compuesto 33: p. f. = 178-179; $[\alpha]_D^{22} = -30,5^\circ$ (9,5 mg/2 ml, CH_2Cl_2); MS (FAB) m/z 473 (MH^+).

Compuesto 34: p. f. = 172-173; $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$ (3,5 mg/2 ml, CH_2Cl_2); MS (FAB) m/z 473 (MH^+).

Ejemplo 3

Preparación de Compuestos (35) y (36)

5

10

15

20

25

30

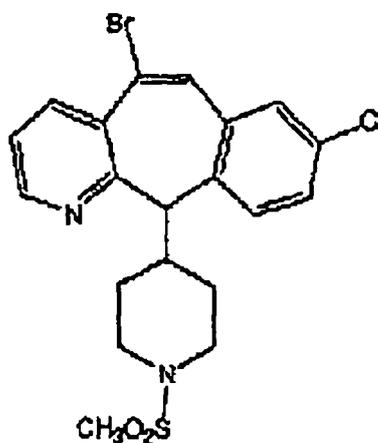
35

40

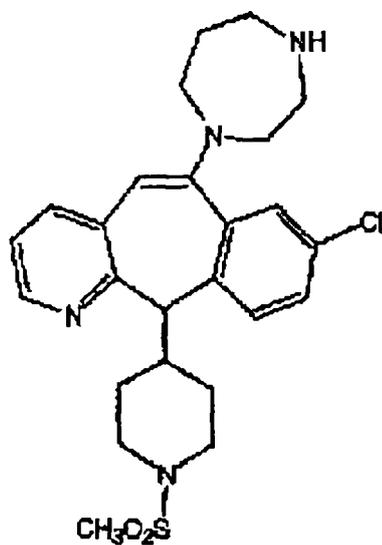
45

50

55

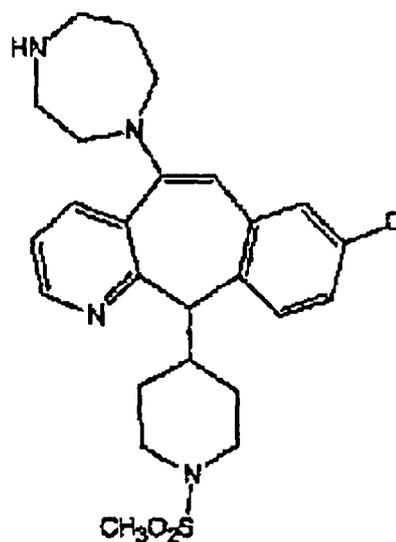


12



35

+



36

60

El producto del Ejemplo de Preparación 2, Etapa B (0,4 g, 0,86 mmol) se trató de la misma manera que se describe en el Ejemplo de Preparación 1, Etapa E, sustituyendo con homopiperazina (Aldrich), a fin de obtener una mezcla de compuestos (35) y (36), que se separaron adicionalmente por medio de la cromatografía instantánea, eluyendo con 10% de CH₃OH:saturado con NH₃/CH₂Cl₂ como eluyente, a fin de obtener 0,13 g del compuesto objetivo (35) y 0,17 g del compuesto objetivo (36).

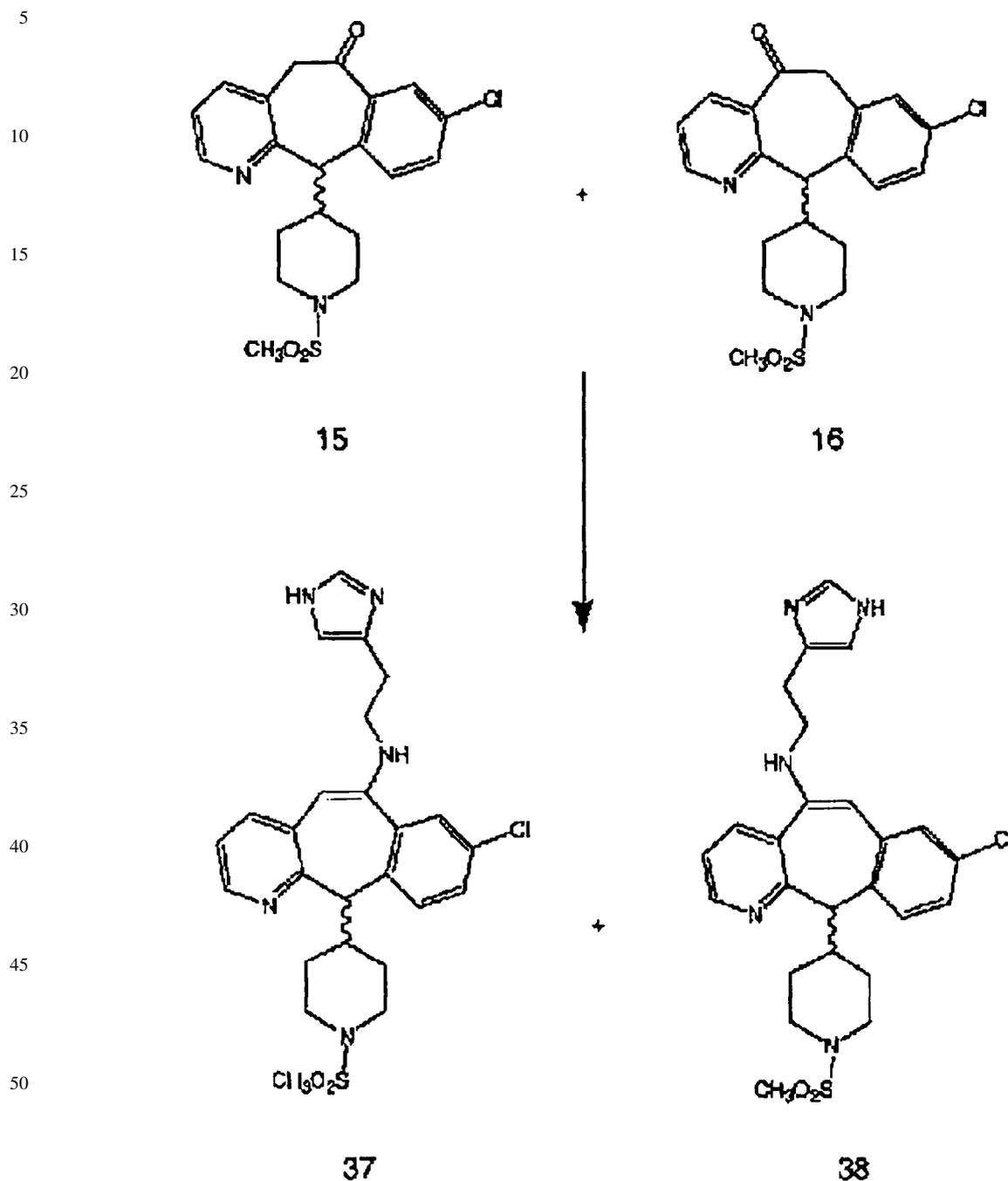
65

Compuesto (35): p. f. = 116-117; MS (FAB) m/z 487 (MH⁺).

Compuesto (36): p. f. = 111-112; MS (FAB) m/z 487 (MH⁺).

Ejemplo 4

Preparación de Compuestos (37) y (38)



Las cetonas del Ejemplo de Preparación 2, Etapa D (0,50 g, 1,23 mmol), Histamine® (0,21 g, 1,8 mmol) y ácido p-toluensulfónico (monohidrato) se disolvieron en tolueno anhidro (40 ml) y se sometieron a reflujo en un aparato de sifón Dean Stark, durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃. La capa orgánica entonces se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. La purificación por medio de la cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con 3% de CH₃OH (saturado con NH₃)-CH₂Cl₂, logró 0,17 g (28% de rendimiento) de aducto de histamina 5-sustituido (38), como el primer producto de elución, y 0,08 g (13% de rendimiento) del aducto de histamina 6-sustituido (37), como el segundo producto de elución.

Compuesto (37): p. f. = 124-125; MS (FAB) m/z 498 (MH⁺).

Compuesto (38): p. f. = 119-120; MS (FAB) m/z 498 (MH⁺).

Ejemplos (5) y (6)

Usando el mismo procedimiento que se describe anteriormente, y sustituyendo con las aminas apropiadas, se prepararon las siguientes mezclas de compuestos.

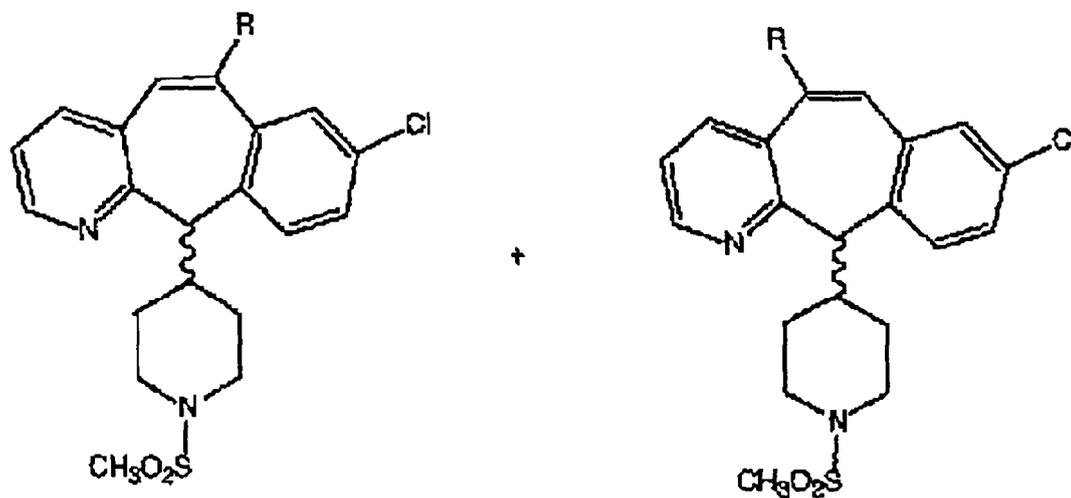
5

10

15

20

25



30

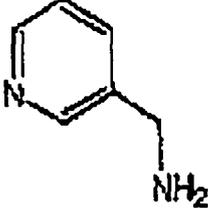
35

40

45

50

55

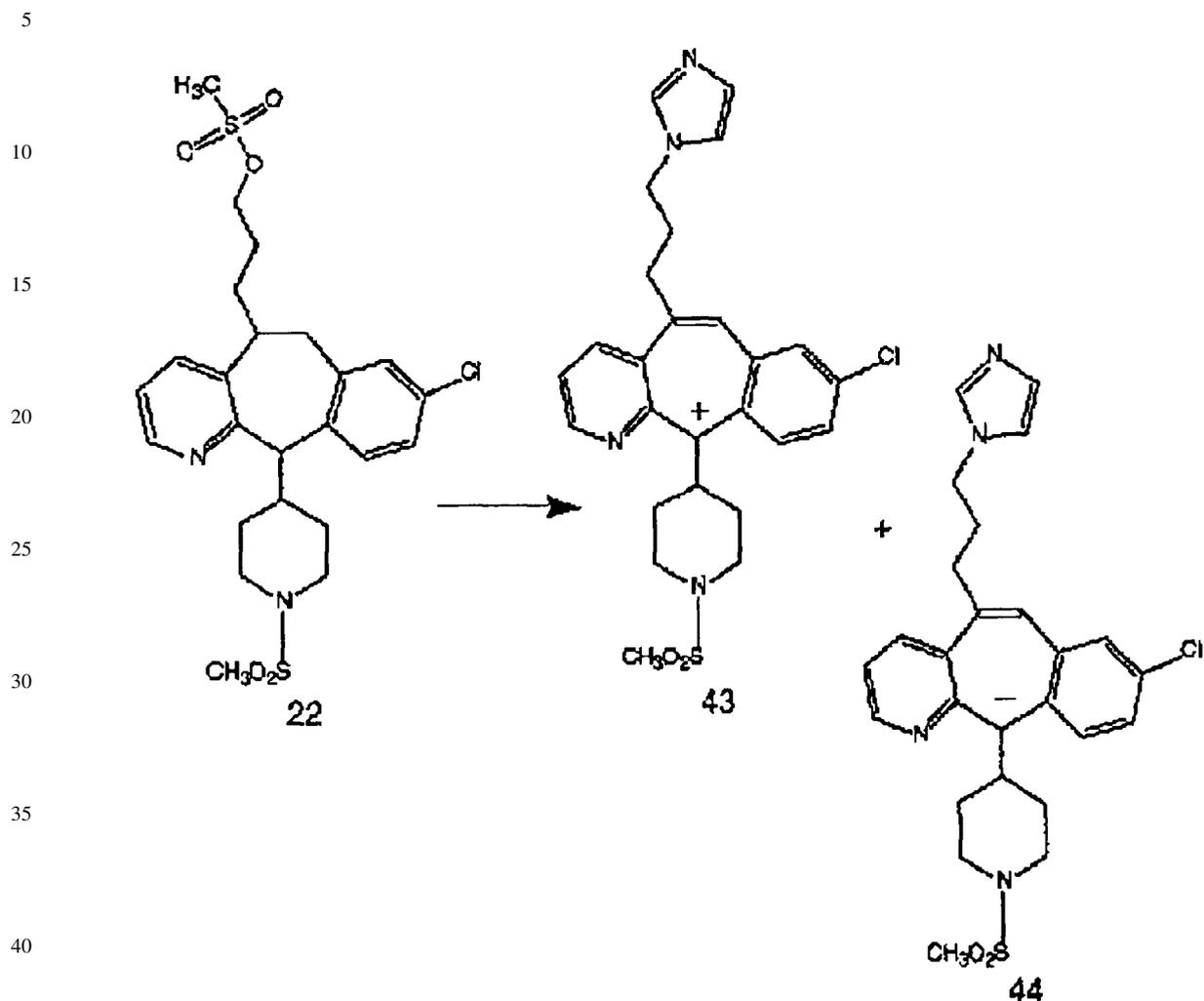
Ej.	R =	Compuesto Nro.
5		(39) y (40)
6		(41) y (42)

60

65

Ejemplo 7

Preparación de Compuestos (43) y (44)



45 A una solución del compuesto del título (22) del Ejemplo de Preparación 3, Etapa C (1,0 g, 2,03 mmol) en DMF
 (20 ml) se agregó imidazolilo sódico (0,257 g, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 2
 horas. Se enfrió la reacción, y se eliminó la DMF. Se agregó bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se extrajo
 con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto
 50 bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Biotage, eluyendo con 3% de CH₃OH:CH₂Cl₂ (saturado
 con amoníaco) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una mezcla de enantiómeros. La mezcla se separó
 en enantiómeros puros en una columna quiral AD de HPLC Prep., eluyendo con 35-40% de isopropanol-hexano:0,2%
 de amina dietílica, para lograr los compuestos del título (43) y (44). MS: 497 (MH⁺).

55

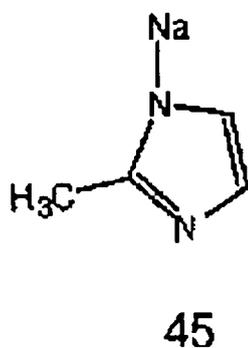
60

65

Ejemplo 8

Etapa A

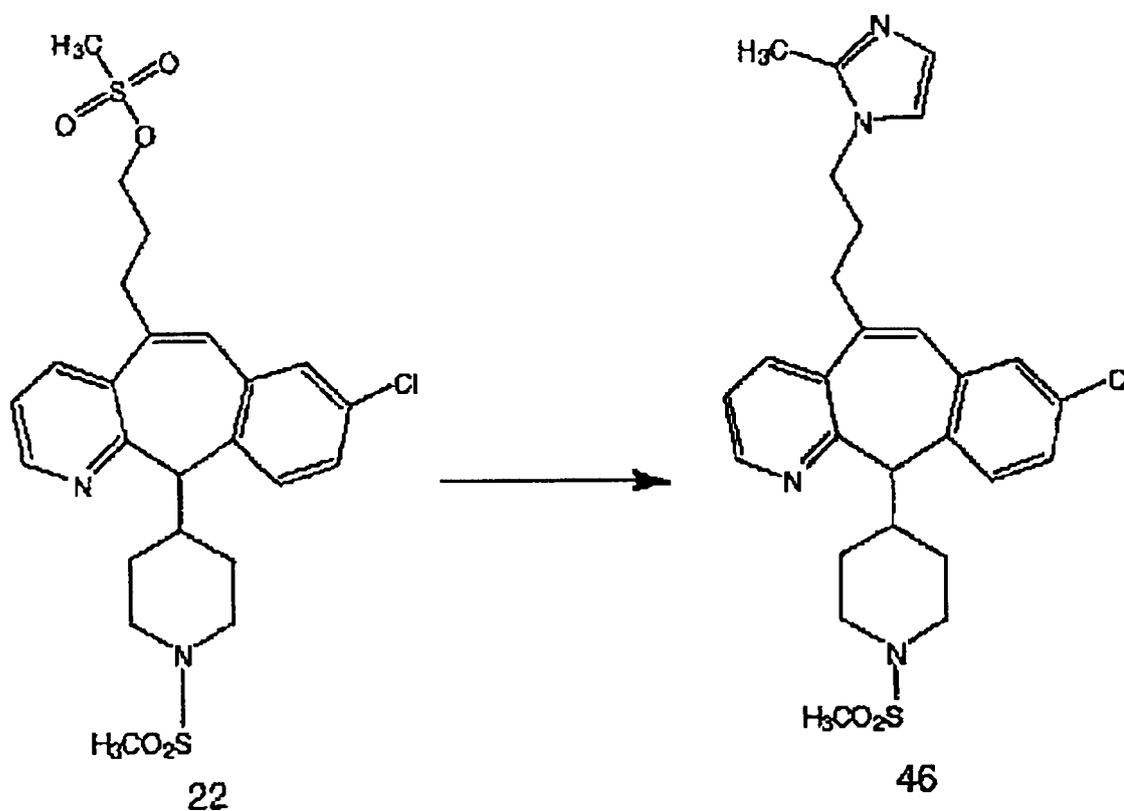
5 Preparación de Compuesto (45)



25 Se disolvió 2-metilimidazol en DMF (10 ml). A esta mezcla se agregó un equivalente de NaH, y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

Etapa B

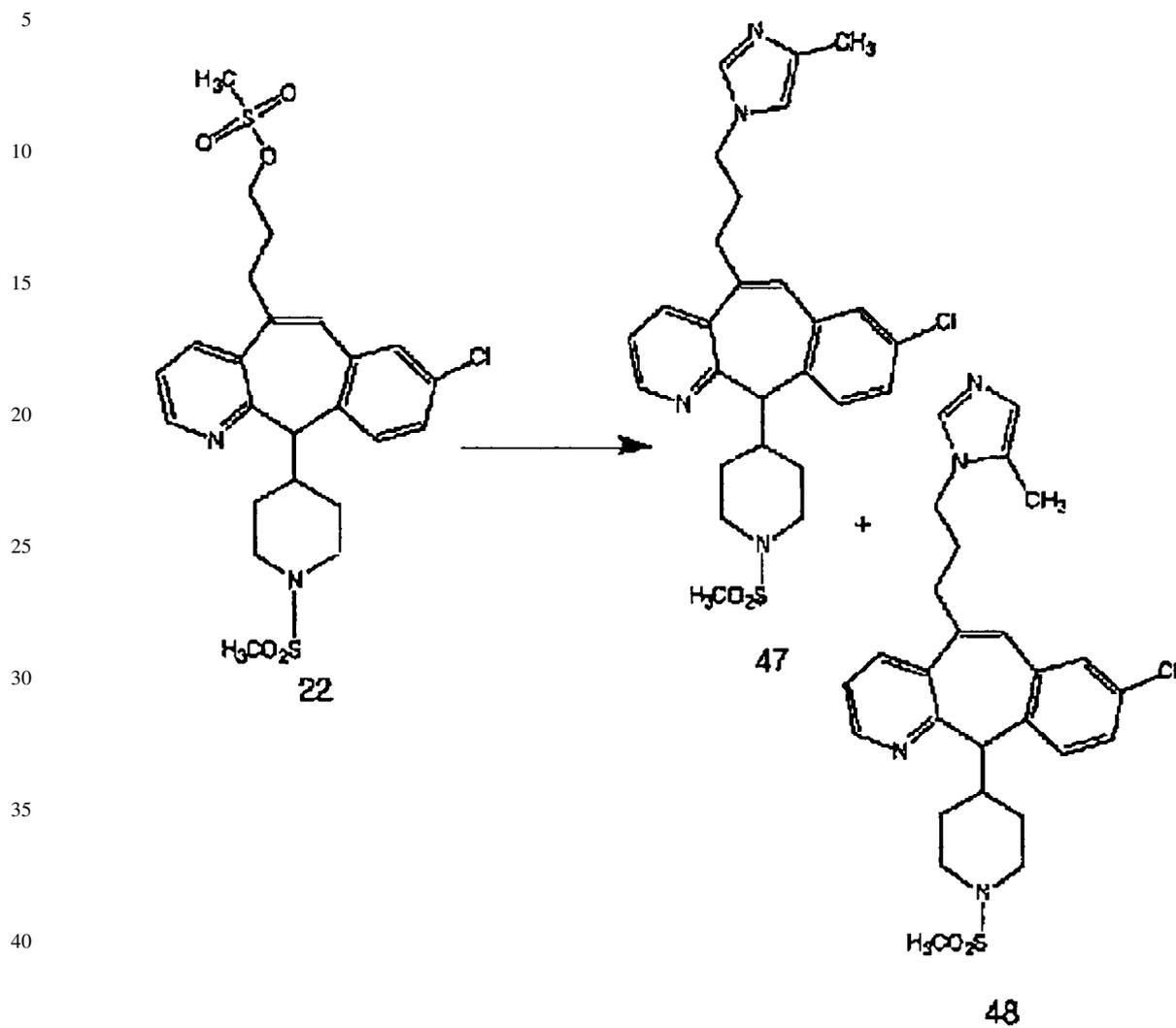
30 Preparación de Compuesto (46)



65 Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 7, sustituyendo con 2-metilimidazolilo sódico (45) el imidazolilo sódico, se preparó la mezcla de reacción del compuesto del título (46). MS: 511 (MH⁺).

Ejemplo 9

Mezcla de Compuestos (47) y (48)

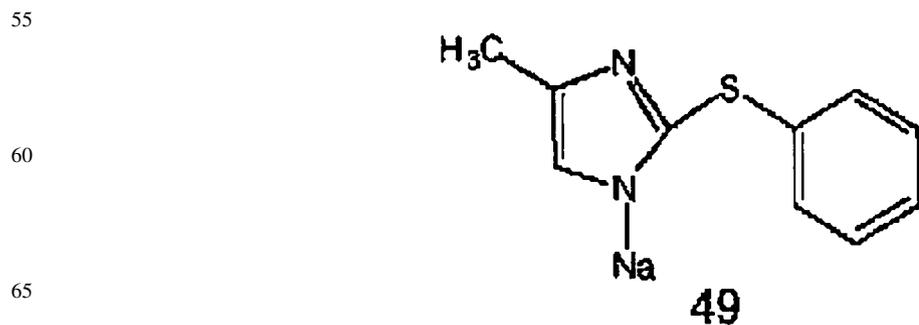


45 El compuesto (22) se hizo reaccionar de la misma manera que el Ejemplo 8, sustituyendo con 4-metilimidazol en la Etapa A, a fin de lograr una mezcla de derivados imidazol 4- y 5-metil sustituidos (47) y (48).

Ejemplo 10

Etapa A

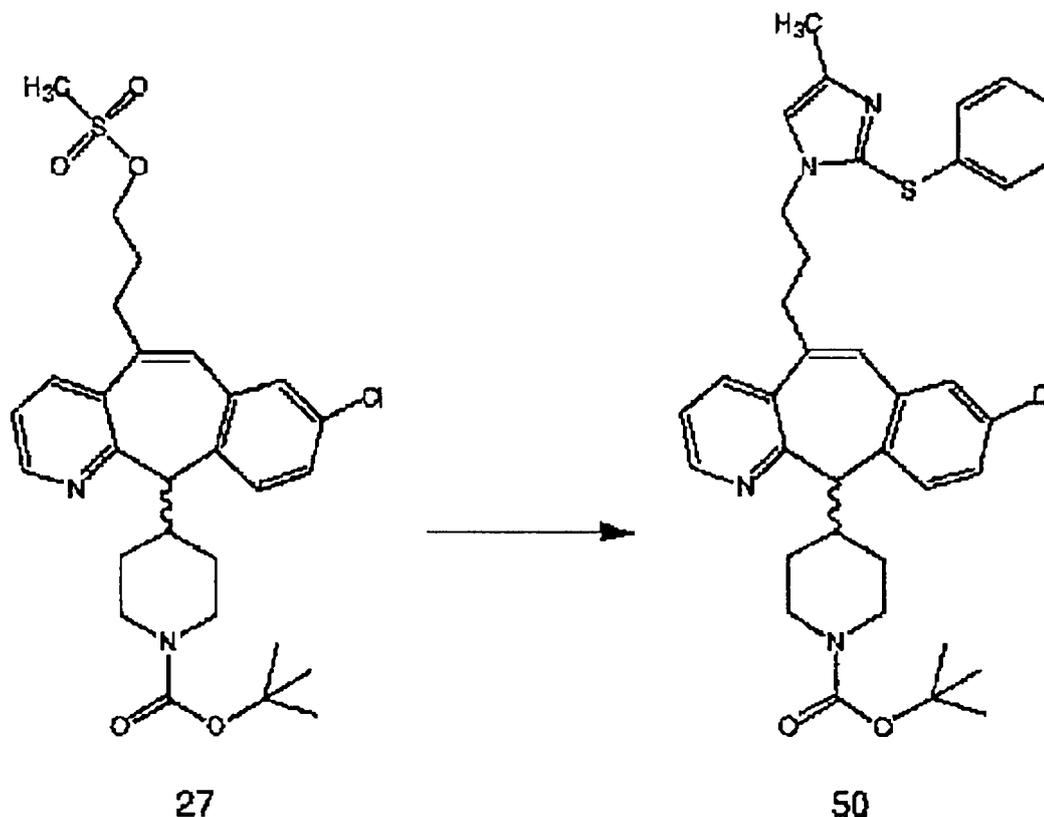
Preparación de Compuesto (49)



A imidazol metílico protegido con SEM (30 g, 0,141 mol), preparado de acuerdo con el procedimiento de la literatura (Whitten, J. P., *J. Org. Chem.*, 1986; 51; 1891-1894), en THF (250 ml) a -78°C , se agregó n-butil litio, 2,5 M (74 ml, 0,184 mol) en un período de 1 hora. La solución se agitó durante 1 hora a -78°C ; a continuación, se agregó una solución de disulfuro de difenilo (34,27 g, 0,155 mol) en THF (125 ml), en un período de 1/2 h. La mezcla se agitó y se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los solventes, y a continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con NaOH, 1,0 M (5 x 50 ml), y luego, con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto (45,28 g, 0,141 mol) se disolvió en etanol (100 ml) y HCl acuoso, 5 M (100 ml), y se agitó durante 12 horas, a 60°C . Se eliminó el solvente, y el residuo se disolvió en H_2O destilada. Se agregó NaOH acuoso, 5 M, hasta $\text{pH} = 8$; a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por medio de la cromatografía instantánea, eluyendo con 70% de hexanos:acetona, a fin de lograr el producto en forma de un sólido de color blanco. La amina se hizo reaccionar adicionalmente con NaH (1 equiv.) en DMF durante 1 hora, a fin de lograr el compuesto del título (49).

Etapa B

Preparación de Compuesto (50)

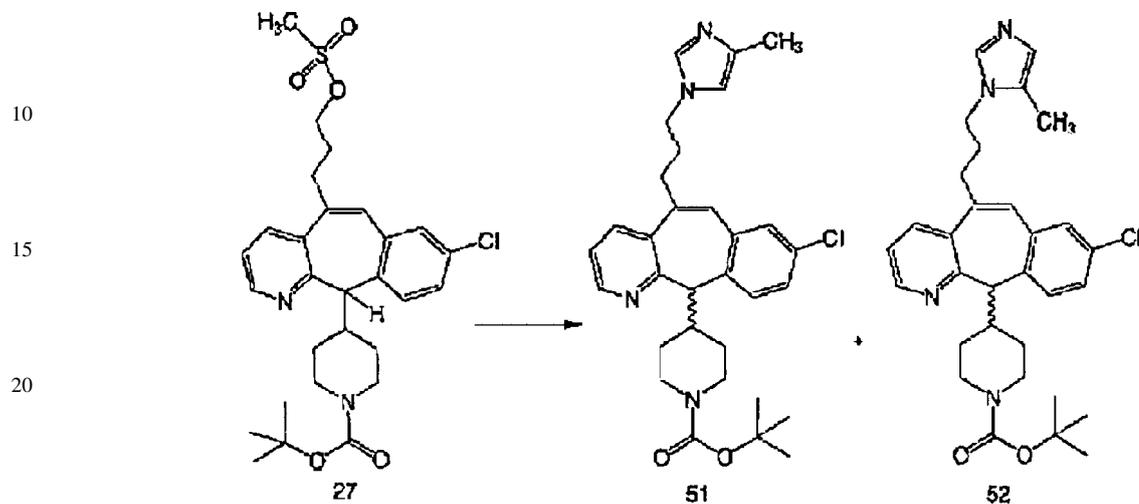


El compuesto (27) del Ejemplo de Preparación 4, Etapa E, se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 8, sustituyendo con 4-metil-2-fenilsulfanil-1H-imidazol sódico (49), para obtener el compuesto del título (50) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS: 643 (MH^+).

Ejemplo 11

Etapa A

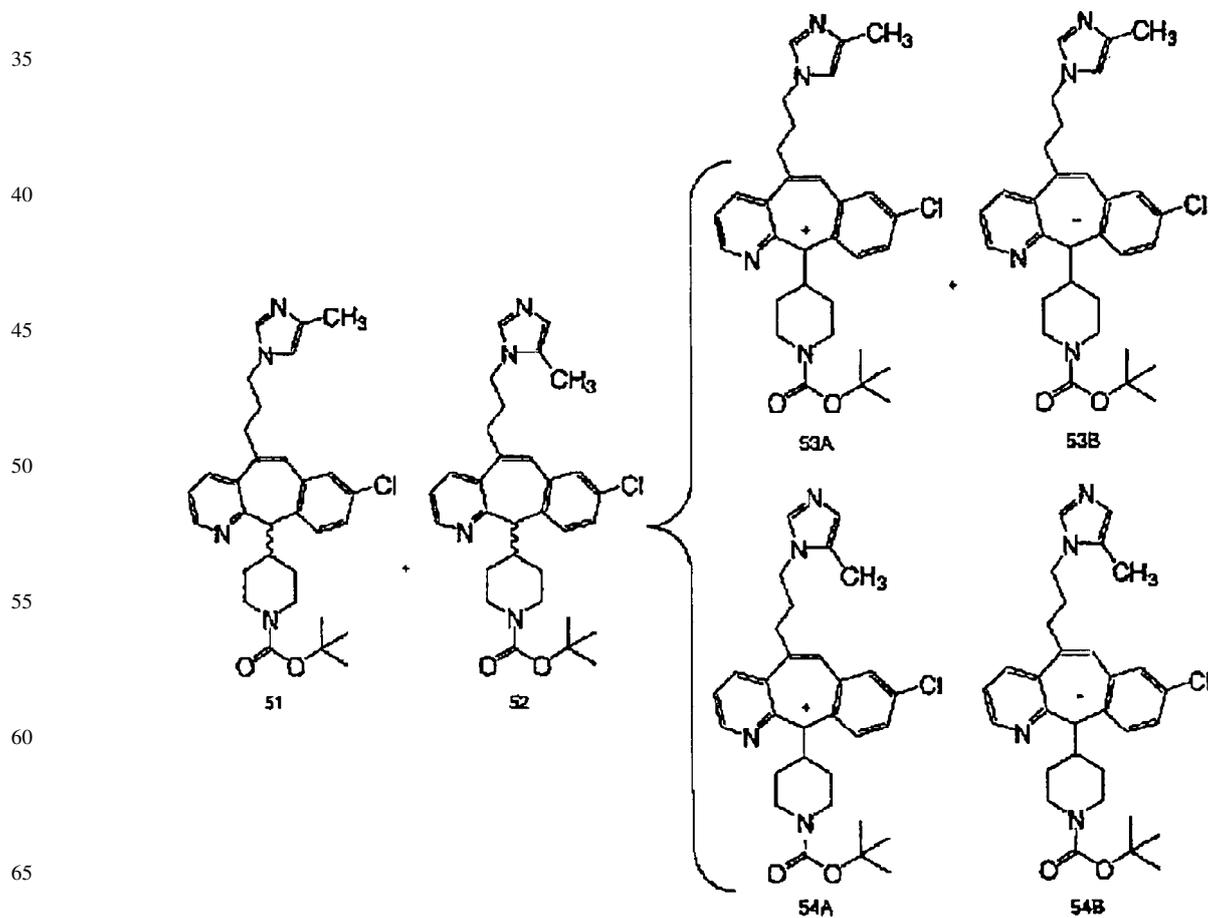
5 Mezcla de Compuestos (51) y (52)



El compuesto (27) del Ejemplo de Preparación 4, Etapa E, se trató de la misma manera que en el Ejemplo 9 anterior, para obtener una mezcla de los compuestos del título imidazol 4- y 5-sustituídos (51) y (52).

30 Etapa B

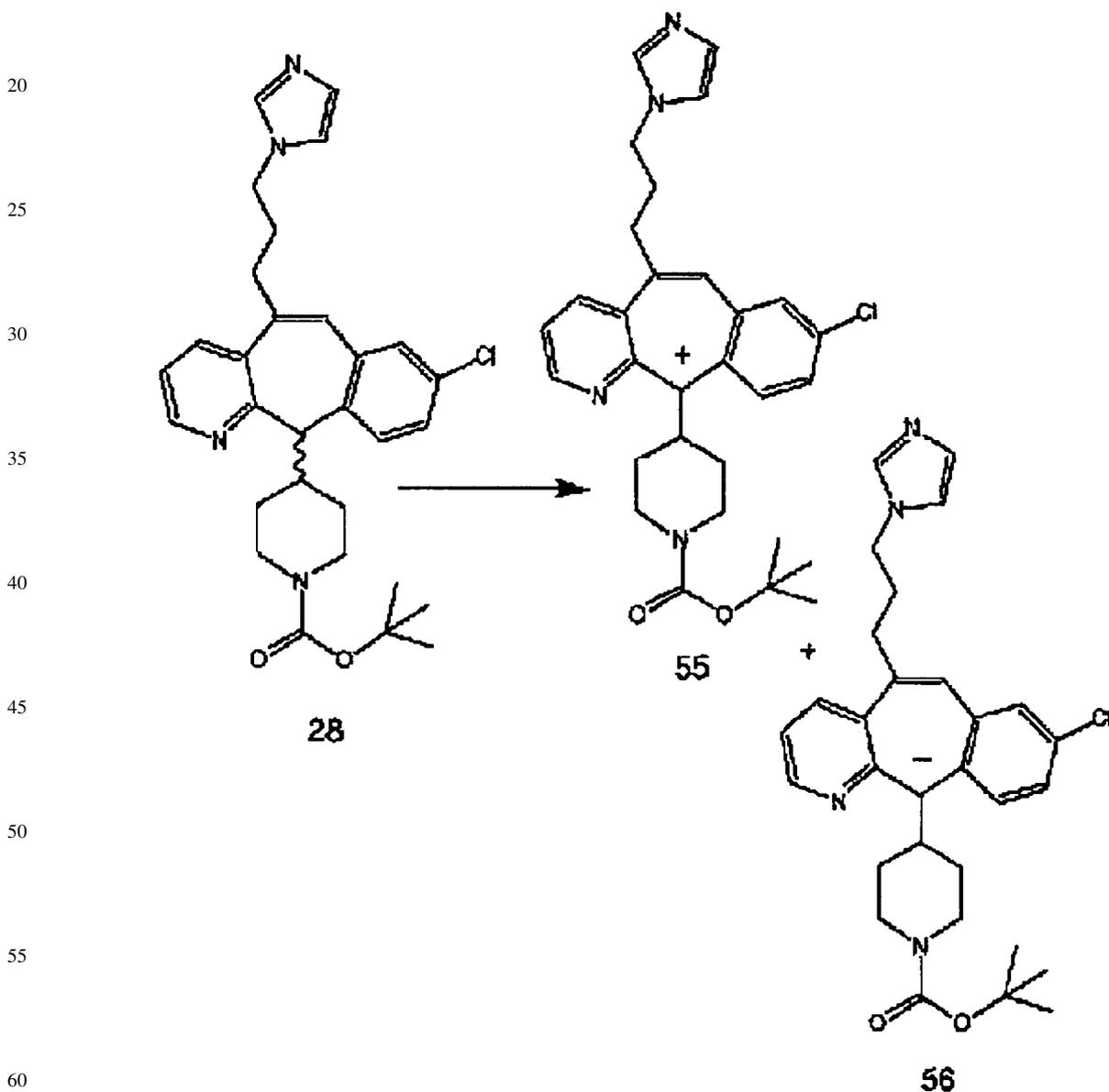
Preparación de Compuestos (53A) y (53B) (+,-) puros; y (54A) y (54B) (+,-) puros



Los compuestos de la Etapa A anterior se separaron adicionalmente en una mezcla de enantiómeros (4 y 5) (+) y enantiómeros (4 y 5) (-), usando una columna quiral AD de HPLC preparatoria, eluyendo con 20% de isopropanol-hexano:0,2% de dietilamina. MS: 532 (MH⁺). Los pares enantiómeros puros (+) y (-) luego se hicieron reaccionar con cloruro de trifenilmetilo (Aldrich) en CH₂Cl₂, iniciando a 0°C y entibiando hasta temperatura ambiente en un lapso de 3 horas. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía de columna eluyendo con 50% de acetato de etilo-acetona, a fin de lograr los enantiómeros puros (+) y (-) 4-metil sustituidos (53A) y (53B); MS: 533 (MH⁺). La columna luego se inundó con 100% de metanol, la fracción se concentró, y el residuo se trató con metanol saturado con amoníaco, durante la noche, a temperatura de reflujo. El producto se purificó por medio de la cromatografía de columna eluyendo con 50% de acetato de etilo-acetona, para obtener los enantiómeros puros (+) y (-) 5-metil sustituidos (54A) y (54B); MS: 533 (MH⁺).

Ejemplo 12

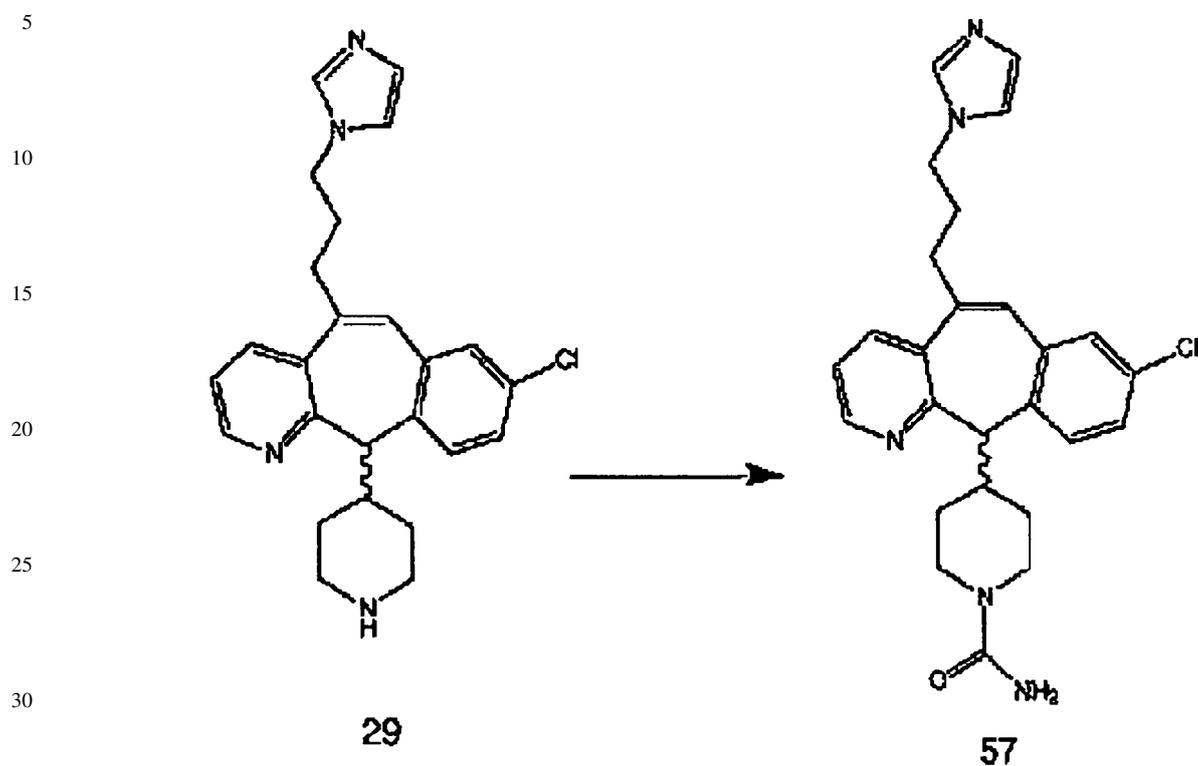
15 *Preparación de Compuestos (55) y (56)*



El compuesto (28) del Ejemplo de Preparación 4, Etapa F, se separó en sus enantiómeros puros mediante la HPLC preparatoria, usando una columna quiral AD eluyendo con 20% de isopropanol:hexano:0,2% de dietilamina, a fin de obtener los compuestos del título puros (55) y (56). MS: 519 (MH⁺).

Ejemplo 13

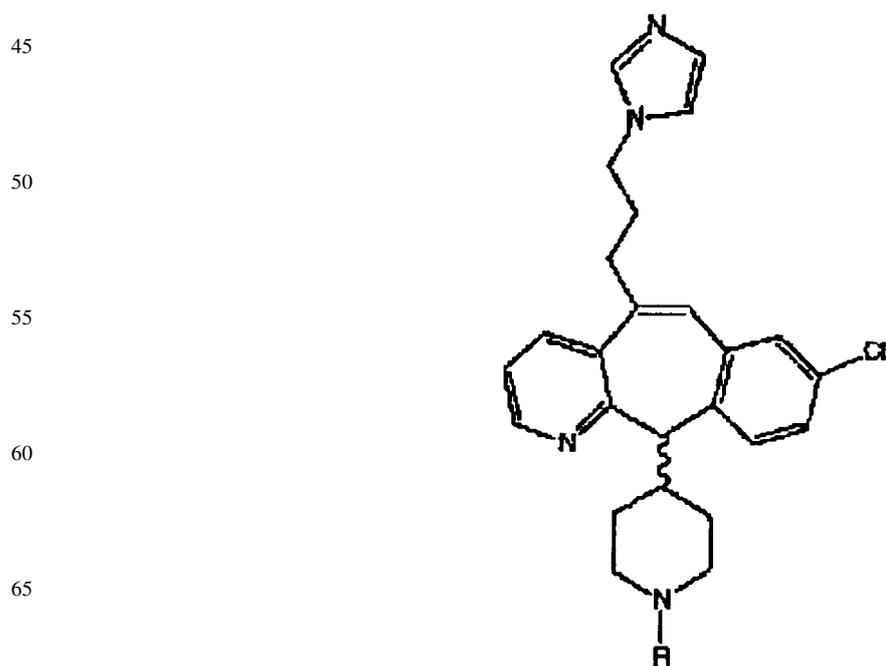
Preparación de Compuesto (57)



35 El compuesto (29) del Ejemplo de Preparación 4, Etapa G (0,20 g, 0,48 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml). Se agregó trietilamina (0,30 ml, 1,92 mmol), y luego, isocianato de trimetilsililo (Aldrich) (1,3 ml, 9,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NaOH, 1,0 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 3-5% de metanol saturado con amoníaco- CH_2Cl_2 , a fin de lograr el compuesto del título (57) en forma de un sólido de color blanco. MS: 464 (MH^+).

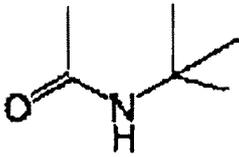
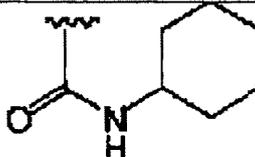
40

Ejemplos 14 y 15



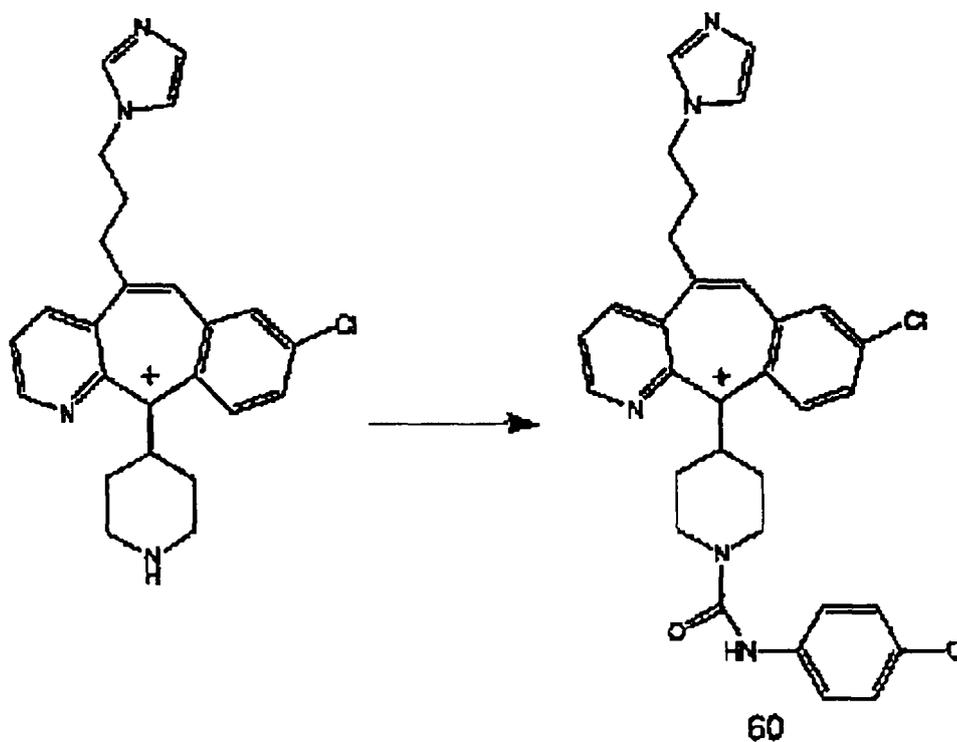
ES 2 284 686 T3

Mediante la sustitución con los isocianatos apropiados, y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 anterior, se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	R =	Comp. Nro.
14		(58) MS 518 (MH ⁺)
15		(59) MS 544 (MH ⁺)

Ejemplo 16

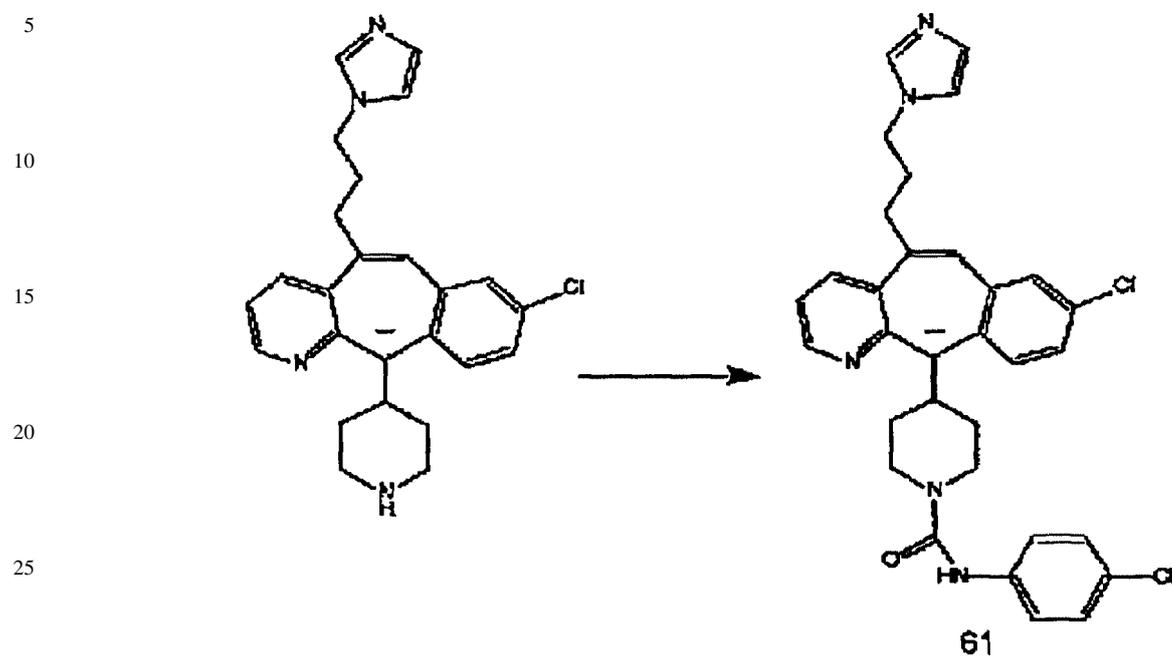
Preparación de Compuesto (60)



El compuesto (55) se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Preparación 4, Etapa G, a fin de proporcionar el enantiómero (+) de la amina inicial, que luego se hizo reaccionar con isocianato de 4-clorofenilo (Aldrich) (0,05 g, 0,34 mmol) de la misma manera que en el Ejemplo 13 anterior, a fin de lograr el compuesto del título (60) en forma de un sólido de color blanco. MS: 572 (MH⁺).

Ejemplo 17

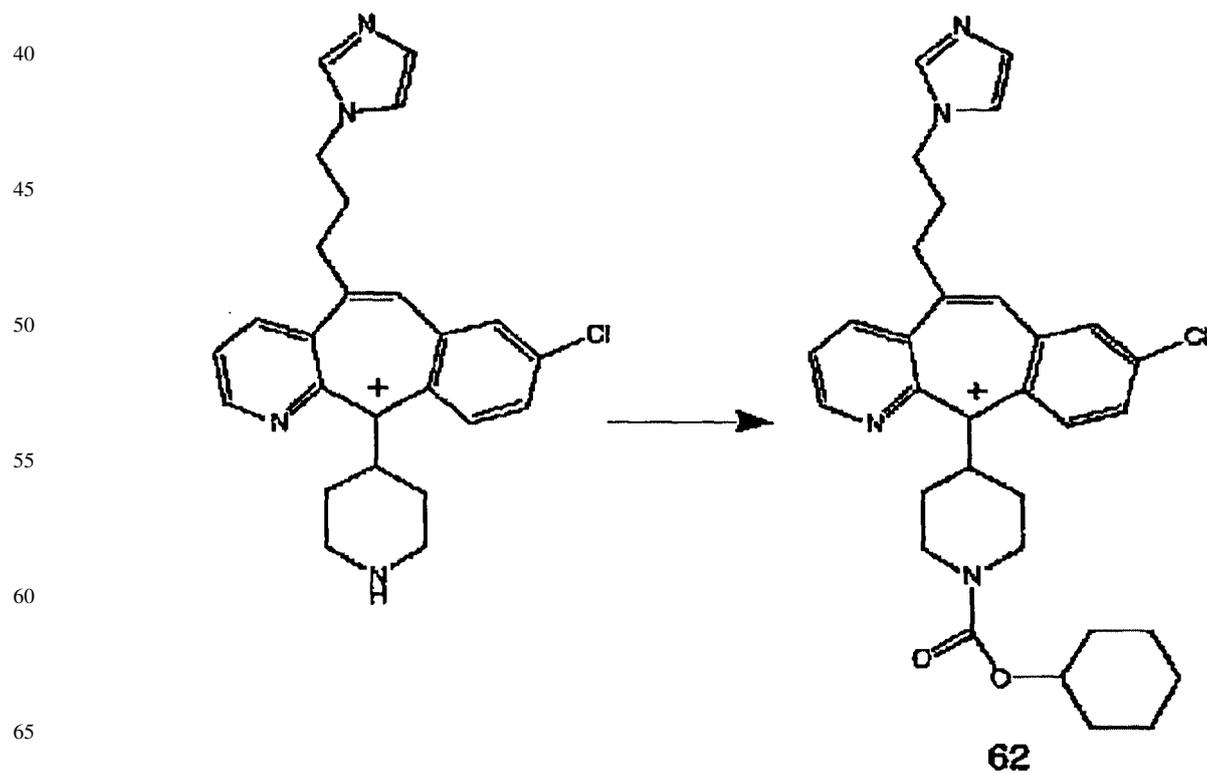
Preparación de Compuesto (61)



30 El compuesto (56) se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Preparación 4, Etapa G, a fin de proporcionar el enantiómero (-) de la amina inicial. La reacción de la misma manera que en el Ejemplo 16 anterior logró el compuesto del título (61) en forma de un sólido de color blanco. MS: 572 (MH⁺).

Ejemplo 18

Preparación de Compuesto (62)

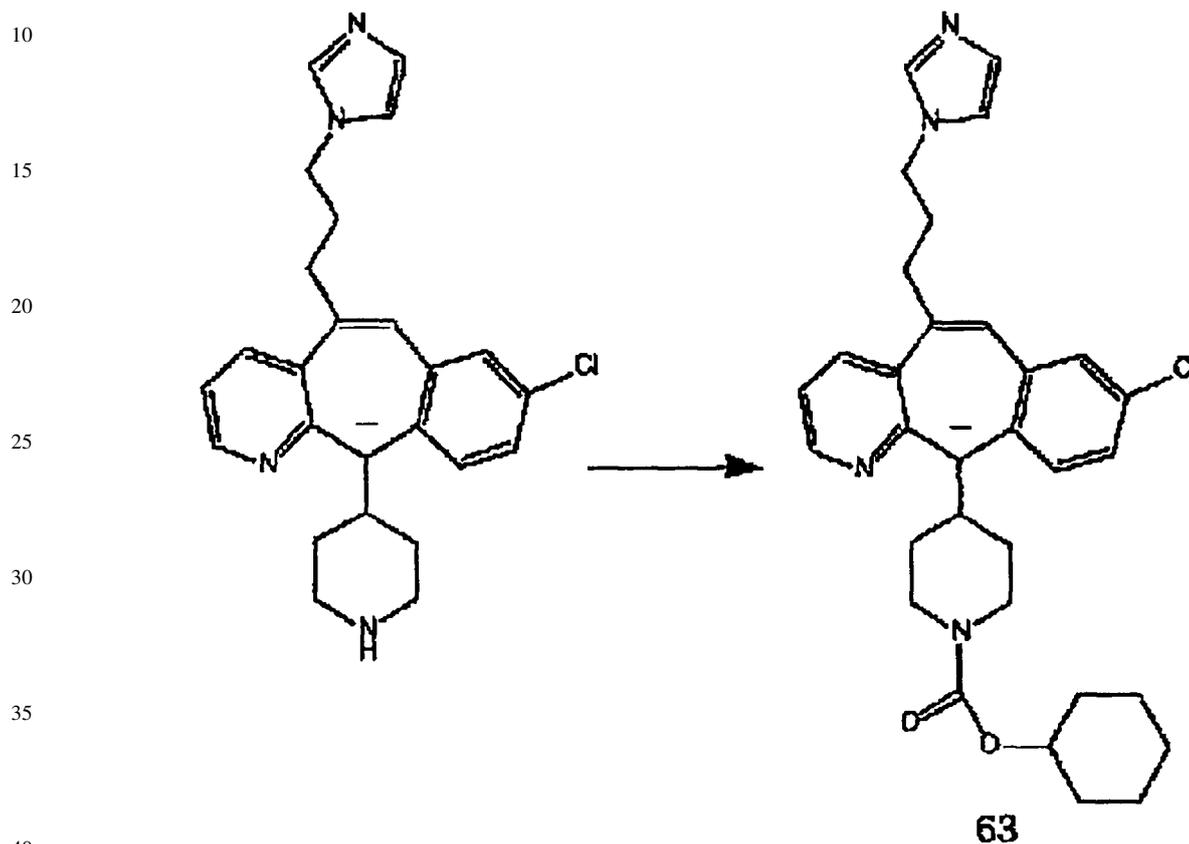


ES 2 284 686 T3

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, sustituyendo con cloroformiato de ciclohexilo (BASF) en lugar del isocianato, se logró el compuesto del título (62) en forma de un sólido de color blanco. MS: 545 (MH⁺).

5 Ejemplo 19

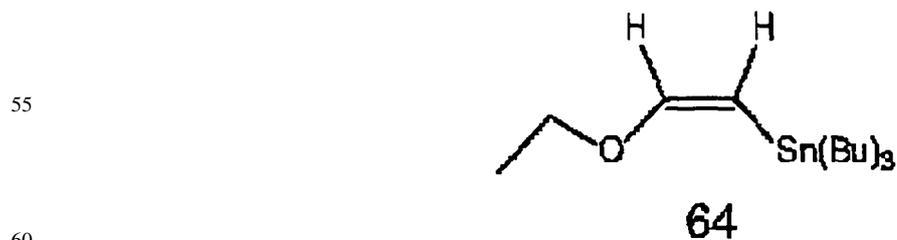
Preparación de Compuesto (63)



45 Siguiendo el mismo procedimiento que aquel descrito en el Ejemplo 18 anterior, sustituyendo con el enantiómero (-) de la amina inicial del Ejemplo 17, se logró el compuesto del título (63) en forma de un sólido de color blanco (MH⁺). MS: 545 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 6

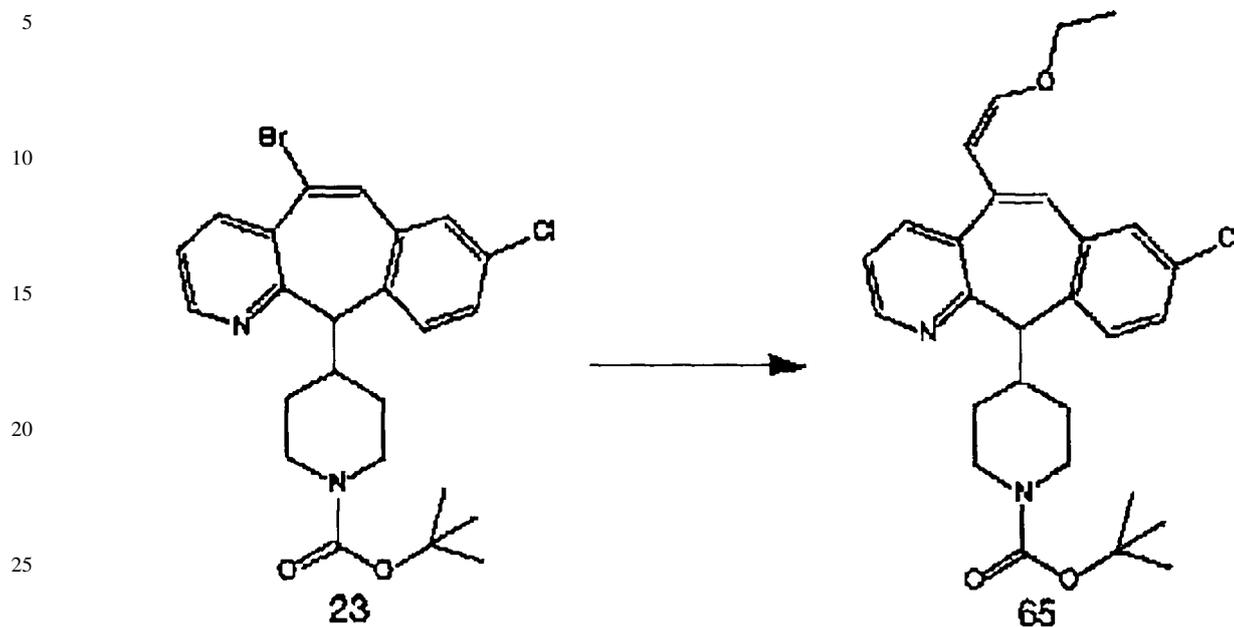
50 A. Preparación de tributil-(2-etoxi-vinil)-estannano (64)



65 En un tubo sellado, se agregó etoxi etina (Fluka), seguida de hidruro de tributilestano (Aldrich), y se calentaron a 55°C durante dos días. La mezcla de reacción luego se concentró hasta un líquido de color rojo oscuro. La purificación mediante la destilación logró el compuesto del título (64) en forma de un líquido blanquecino. Rango p. e. 98°-115°C (0,35 a 0,2 mm Hg).

Etapa B

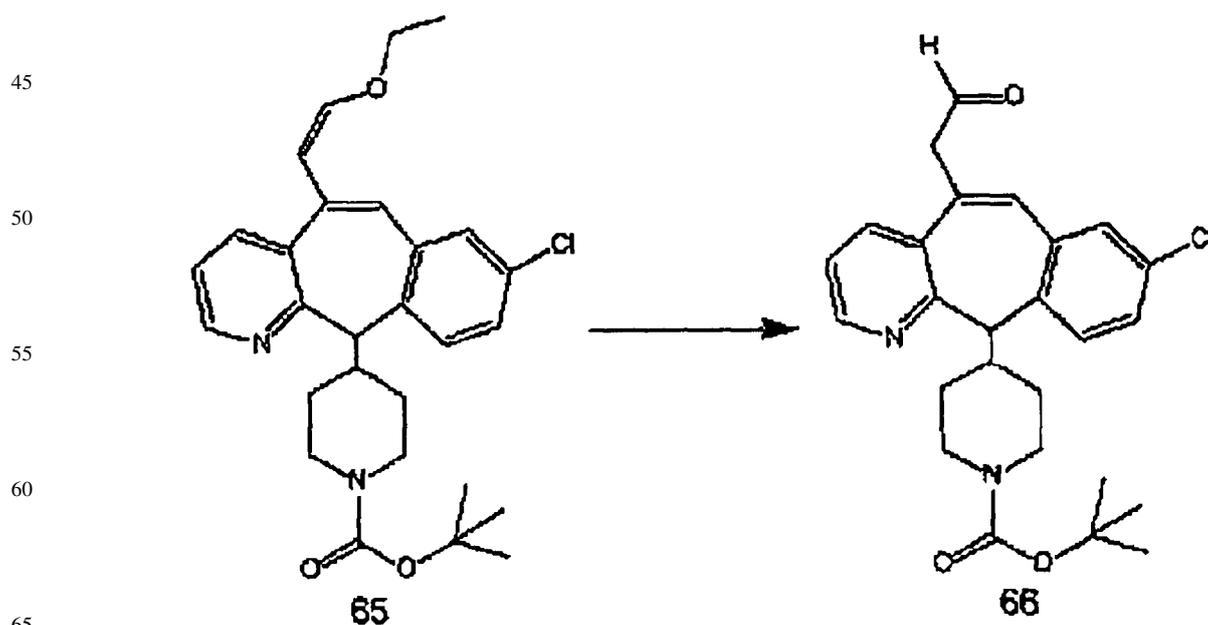
Preparación de Compuesto (65)



30 A una solución de compuesto (23) del Ejemplo de Preparación 4, Etapa A (6,51 g, 13,29 mM), diclorobis(tri-
 fenilfosfina) paladio (II) (Aldrich) (0,373 g, 0,53 mM) y cloruro de tetrabutilamonio (Aldrich) (3,69 g, 13,29 mM)
 en DMF (50 ml), se agregó compuesto (64) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa A. La reacción se agitó durante la
 noche a 75-80°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se agregó una
 solución de KF (0,93 g, 15,94 mM) en H₂O (70 ml). Con la adición, se formó un precipitado. La mezcla de reacción
 se agitó durante 15 minutos, y luego se agregó CH₂Cl₂ y se agitó durante 15 minutos adicionales. Se extrajo la mezcla
 35 de reacción con CH₂Cl₂, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por
 medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1:3%-1:1% de acetato de etilo-hexanos, a fin de
 lograr el compuesto del título (65) en forma de un sólido de color amarillo; p. f.: 86-90°C.

Etapa C

Preparación de Compuesto (66)

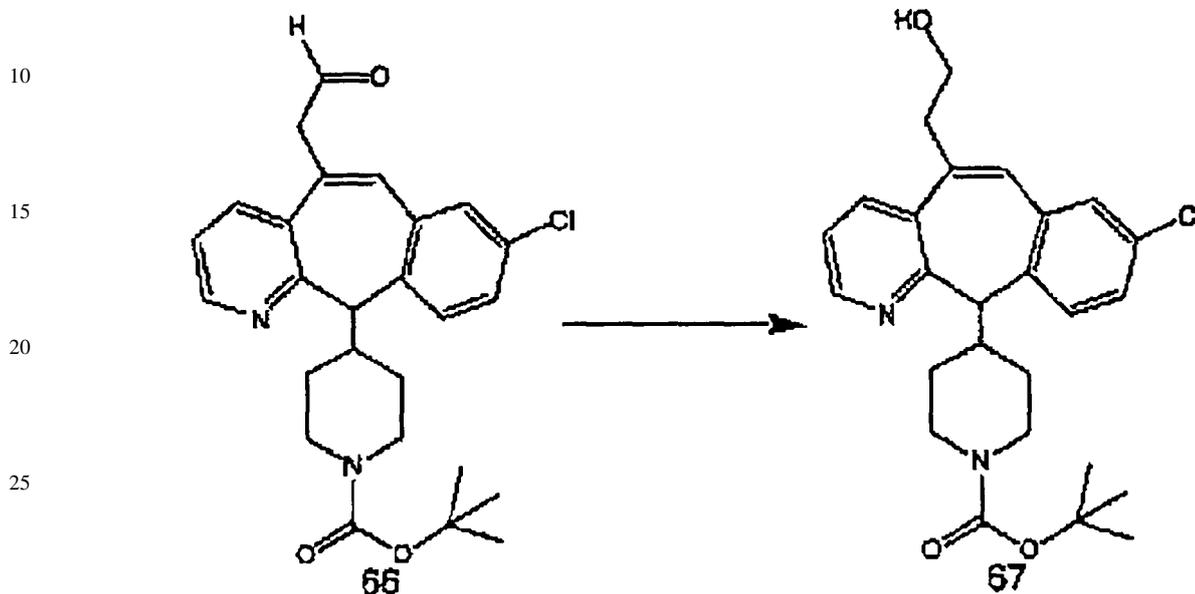


A una solución de compuesto (65) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa B (3,25 g, 6,76 mM) en THF/H₂O (33,7
 ml/7,3 ml) se agregó acetato de mercurio (II). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos; en

este tiempo, se formó un precipitado. A la mezcla se agregó entonces solución de KI saturada (70-80 ml), y se agitó un lapso de 5 min. Se agregó CH_2Cl_2 y se agitó durante 1 hora. La reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a fin de obtener el compuesto del título (66) en forma de un sólido de color marrón claro. MS: 453 (MH^+).

5

D. Preparación de Compuesto (67)



30

A una solución de compuesto (66) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa C (3,06 g, 6,8 mM) en etanol (40 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,31 g, 8,1 mM) en dos porciones, en un lapso de 7 min. La reacción se agitó durante 45 minutos, y luego se concentró, se recogió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa de salmuera se reextrajo con acetato de etilo adicional, y luego se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido. La purificación adicional mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1:1-5:1 de acetato de etilo-hexano, logró el compuesto del título (67) en forma de un sólido de color blanco. Rango p. f.: 120-130°C; MS: 455 (MH^+).

35

E. Preparación de Compuesto (68)

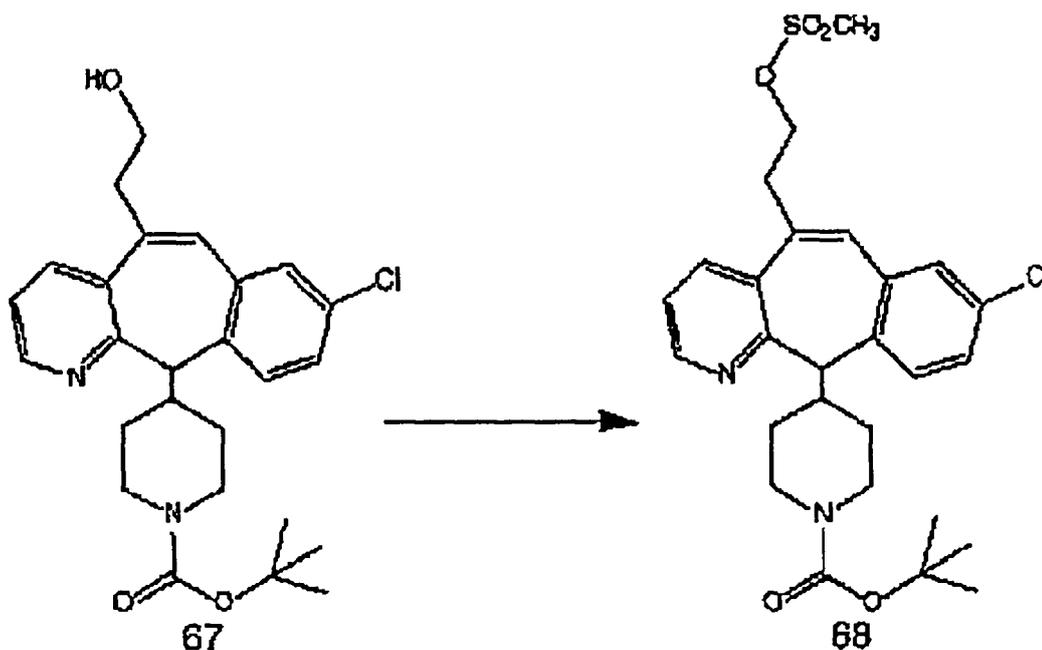
40

45

50

55

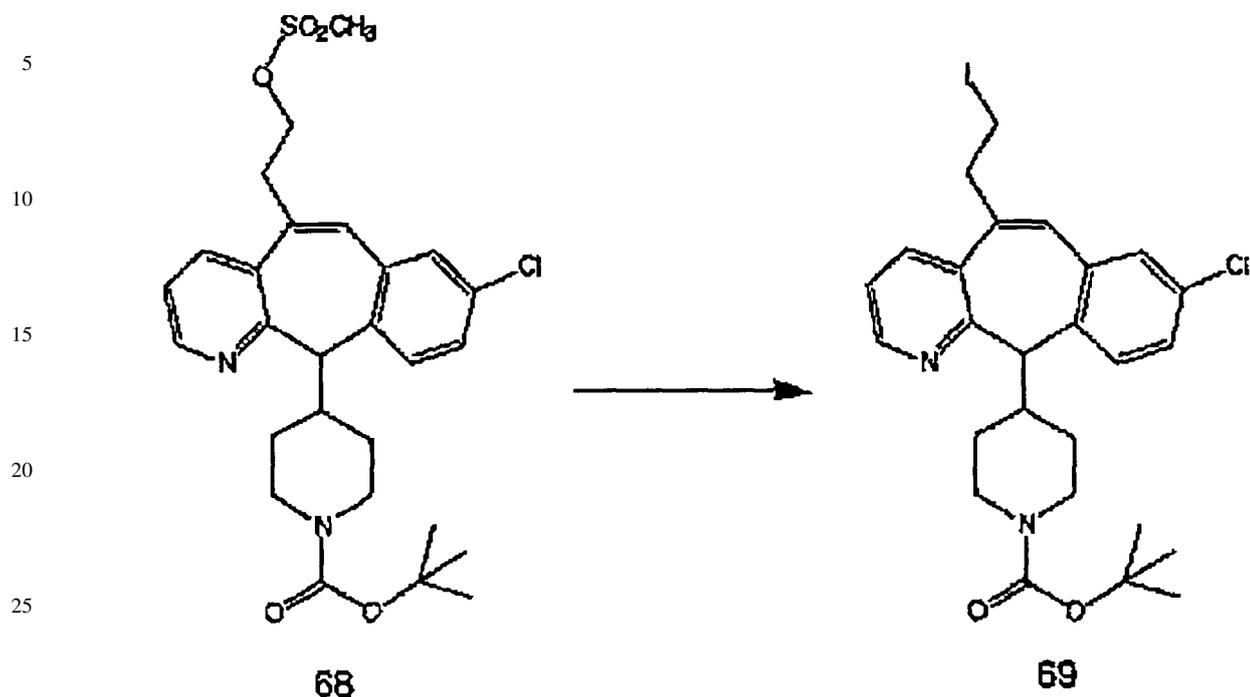
60



65

El compuesto (67) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa D, se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo de Preparación 3, Etapa C, a fin de lograr el compuesto del título (68) en forma de un sólido de color durazno.

F. Preparación de Compuesto (69)

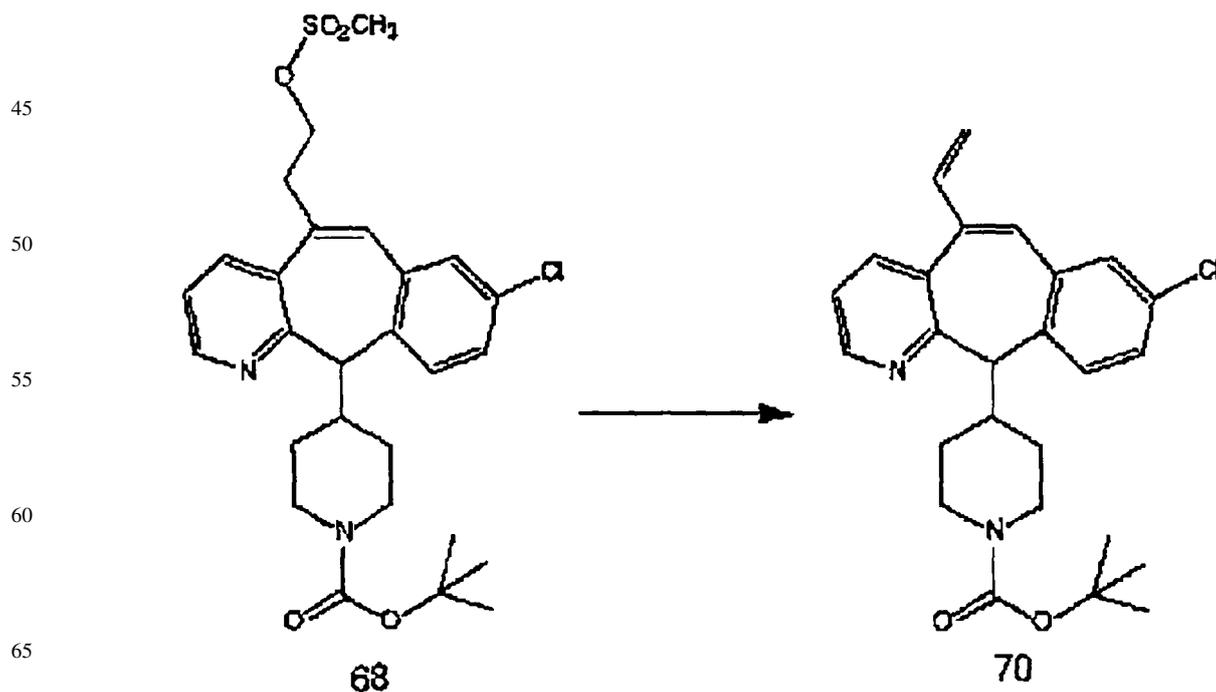


30 El compuesto (68) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa D (0,1 g, 0,19 mM) se disolvió en THF (2,5 ml). A la mezcla se agregó Lil (Aldrich) (0,064 g, 0,48 mM), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a fin de lograr el compuesto del título (69) en forma de un sólido de color amarillo amarronado.

35

Ejemplo 20

Preparación de Compuesto (70)



El compuesto (68) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa E, se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 8, Etapa B, para lograr el compuesto del título (70) en forma de un sólido de color blanco; p. f.: 94-101°C.

5

Ejemplo 21

Preparación de Compuesto (71)

10

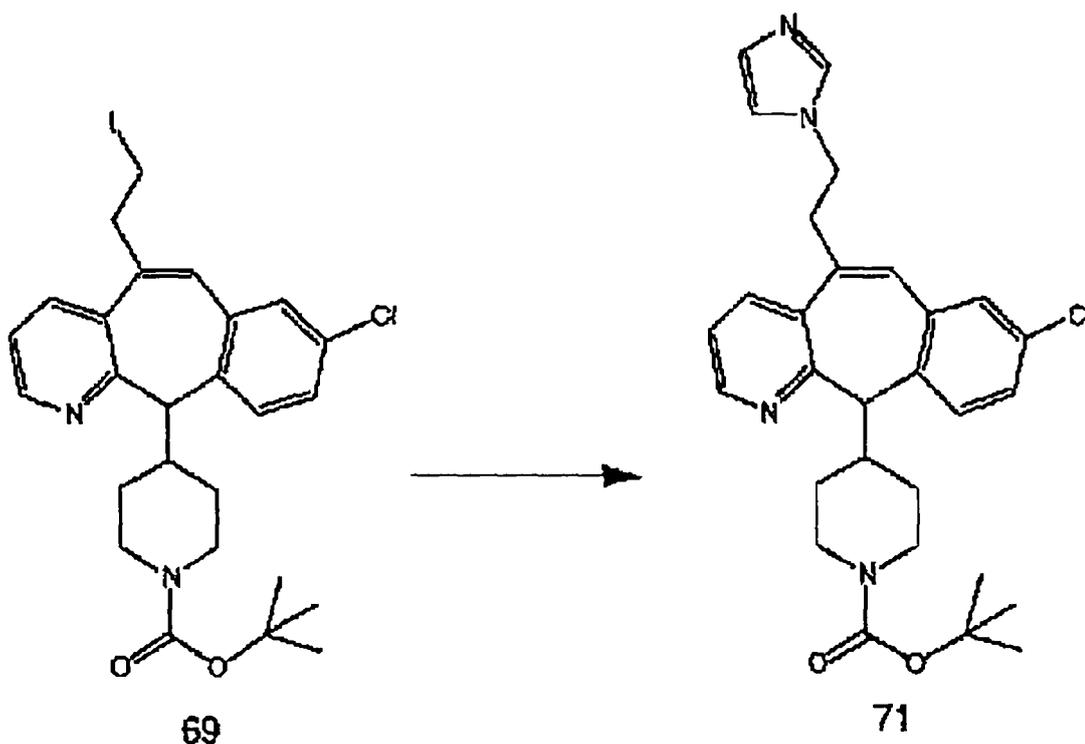
15

20

25

30

35



40

45

Al compuesto (69) del Ejemplo de Preparación 6, Etapa F (0,3 g, 0,05 mM) en CH_3CN (1 ml) se agregó imidazol (Aldrich) (0,014 g, 0,2 mM). La reacción se calentó hasta 52°C y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción, se concentró, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 0-5% de metanol/saturado con amoníaco: CH_2Cl_2 a fin de lograr el compuesto del título (71) en forma de un sólido de color blanco; p. f.: 95-104°C; MS: 505 (MH^+).

50

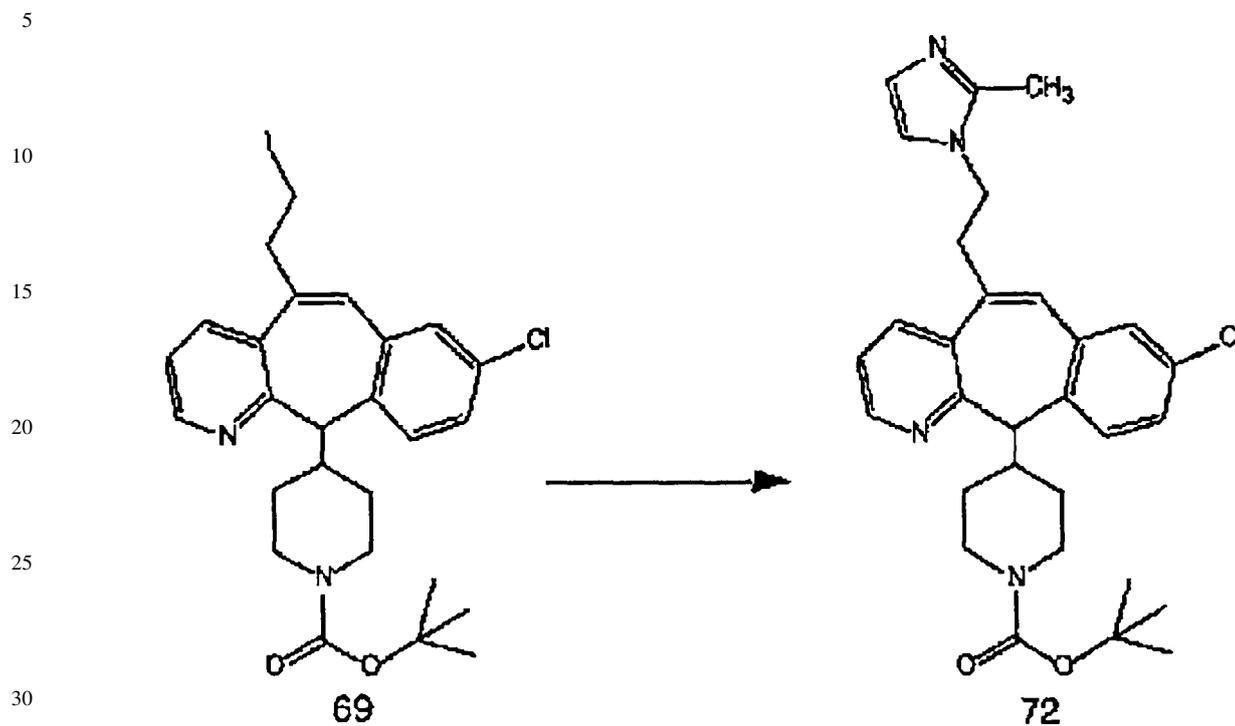
55

60

65

Ejemplo 22

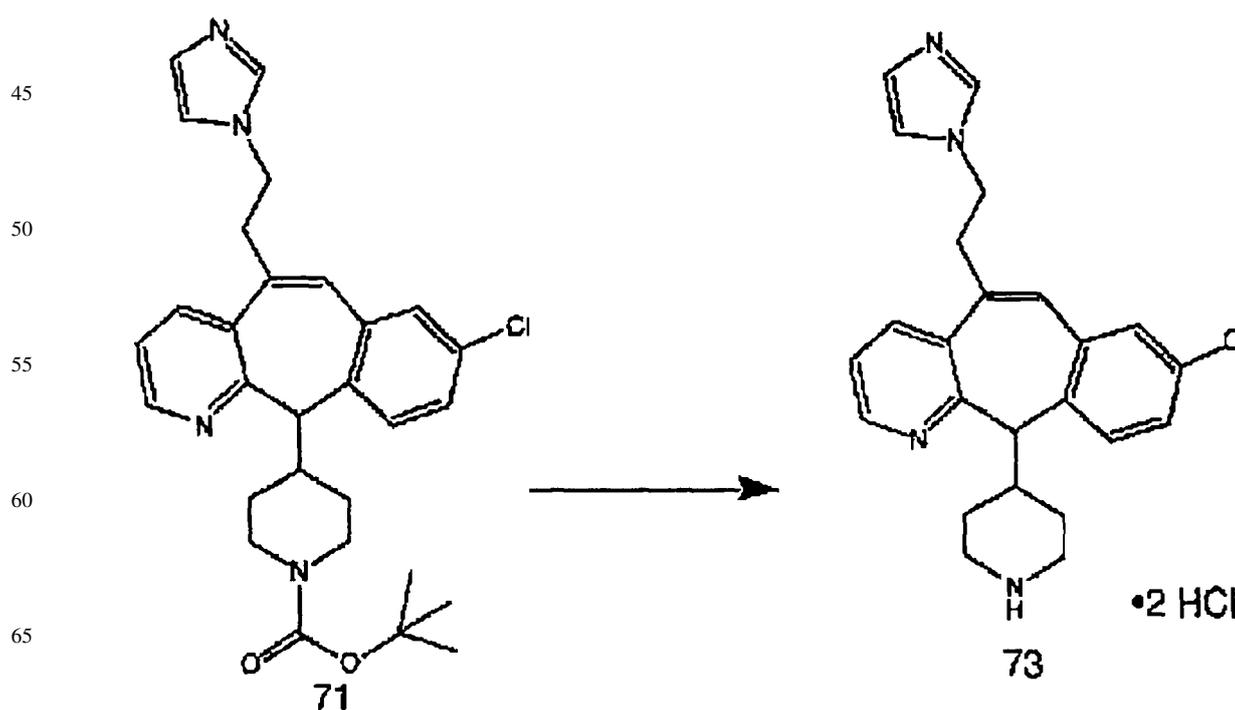
Preparación de Compuesto (72)



35 Sustituyendo con 2-metilimidazol el imidazol, y haciendo reaccionar esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo 21, se logró el compuesto del título (72) en forma de un sólido de color tostado claro; p. f.: 93-104°C.

Ejemplo 23

40 Preparación de Compuesto (73)



ES 2 284 686 T3

El compuesto (71) (0,31 g, 0,06 mM) del Ejemplo 21 se disolvió en HCl, 4 M/dioxano (0,5 ml) y se agitó durante 1 hora. La concentración de la mezcla de reacción logró el compuesto del título (73) en forma de un sólido de color amarillo claro; p. f.: 195-205°C.

5

Ejemplo 24

Preparación de Compuesto (74)

10

15

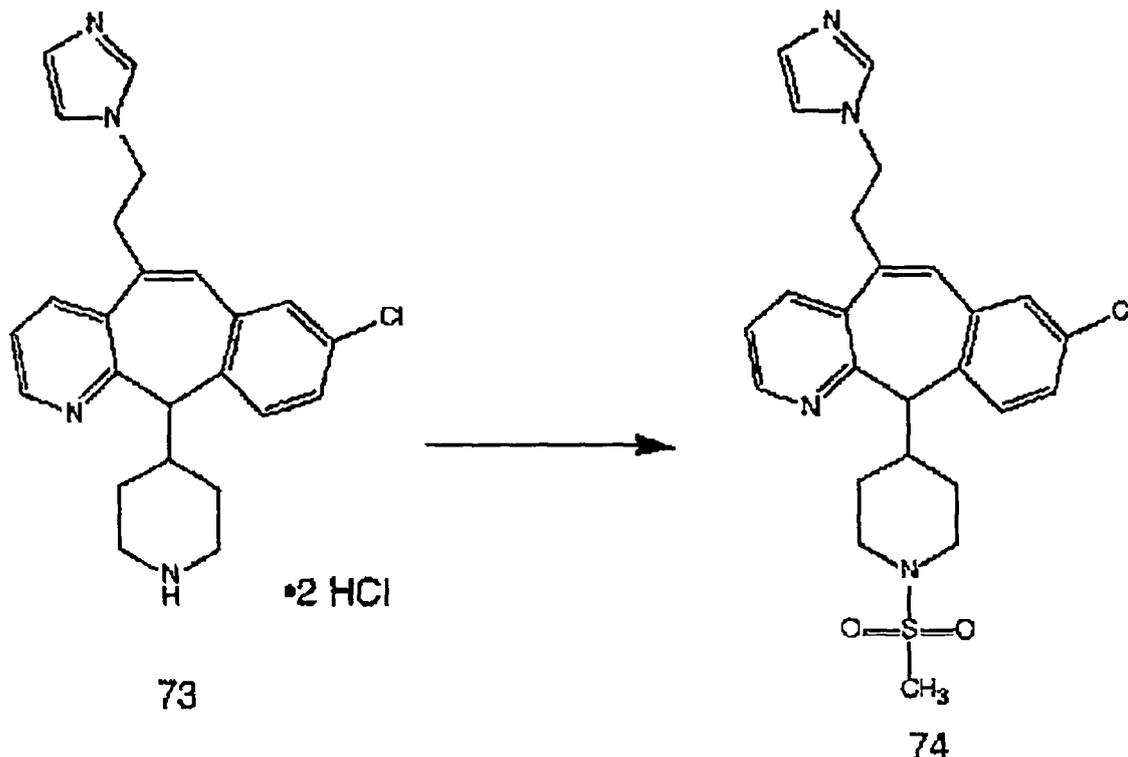
20

25

30

35

40



45

A una solución de compuesto (73) del Ejemplo 23 (0,026 g, 0,05 mM) en CH_2Cl_2 se agregó trietilamina (Aldrich) (0,046 ml, 0,33 mM), seguida de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (0,01 ml, 0,1 mM). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se apagó la reacción con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por medio de la cromatografía de capa delgada preparatoria, eluyendo con 90:10 de CH_2Cl_2 :metanol saturado con amoníaco, a fin de lograr el compuesto del título (74); p. f.: 105-116°C.

50

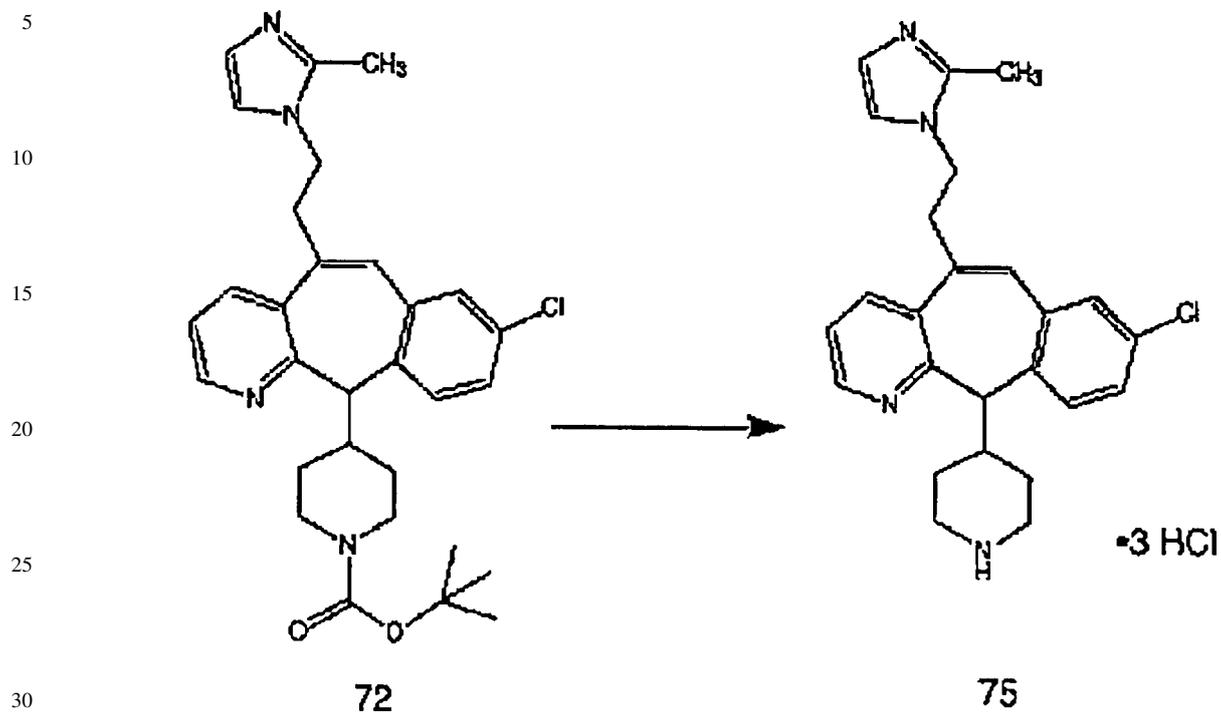
55

60

65

Ejemplo 25

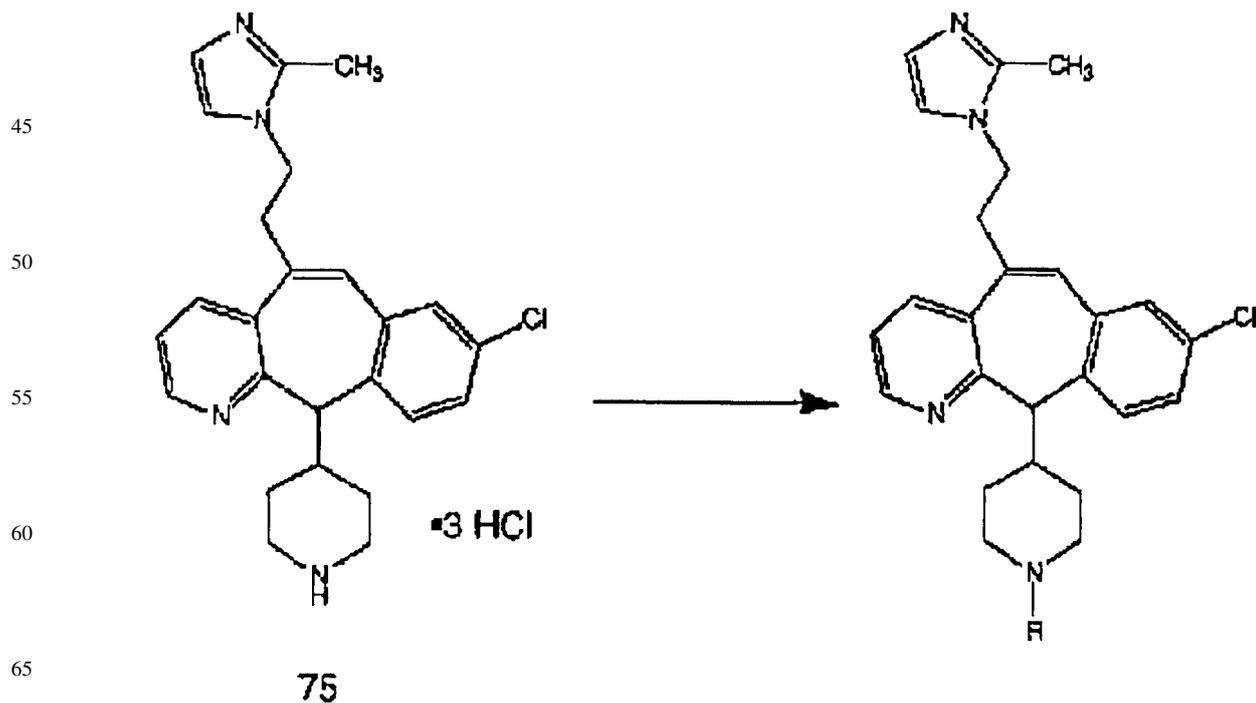
Preparación de Compuesto (75)

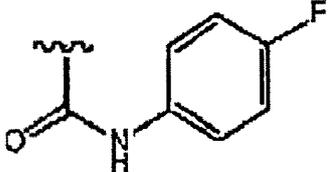
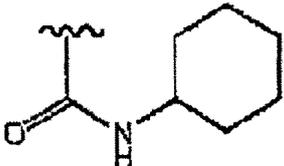
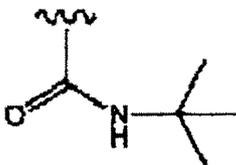
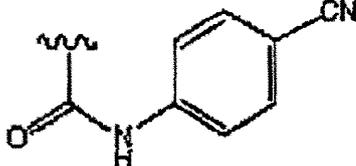


El compuesto (72) del Ejemplo 22 se agitó con HCl, 4 M/dioxano, durante 2 horas. La concentración de la mezcla de reacción logró el compuesto del título (75) en forma de un sólido blanquecino; p. f.: 185-203°C.

Ejemplos 26-29

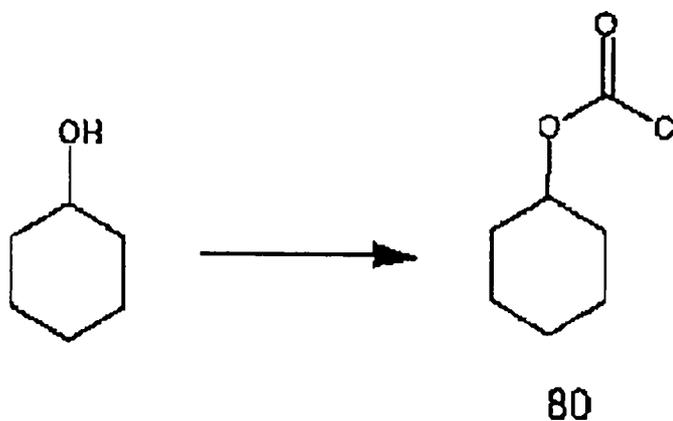
Con la reacción de compuesto (75) del Ejemplo 25 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, y la sustitución con el isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.



Ej.	R =	Comp. Nro.
26		(76) p. f.: 133-144°C
27		(77) p. f.: 131-140°C
28		(78) p. f.: 125-132°C
29		(79) p. f.: 160-172°C

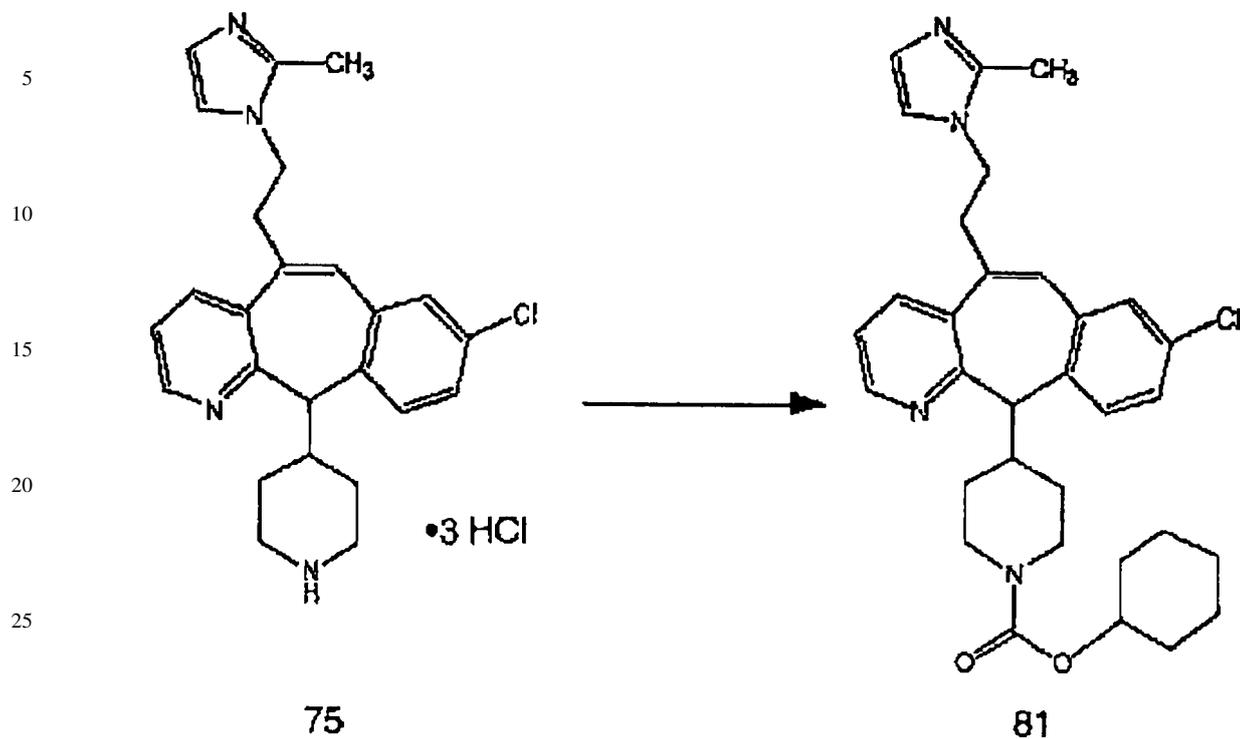
Ejemplo 30

A. Preparación de cloroformiato de ciclohexilo



Una solución de ciclohexanol (Aldrich) (25 ml, 0,2 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agregó, gota a gota, en un lapso de 1 hora, a una solución de fosgeno en tolueno (262 ml de una solución 1,93 M, 0,5 mol) a 0°C. La reacción se entibió hasta temperatura ambiente durante 3 horas, y se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron, a fin de lograr el compuesto del título (80) en forma de un líquido incoloro.

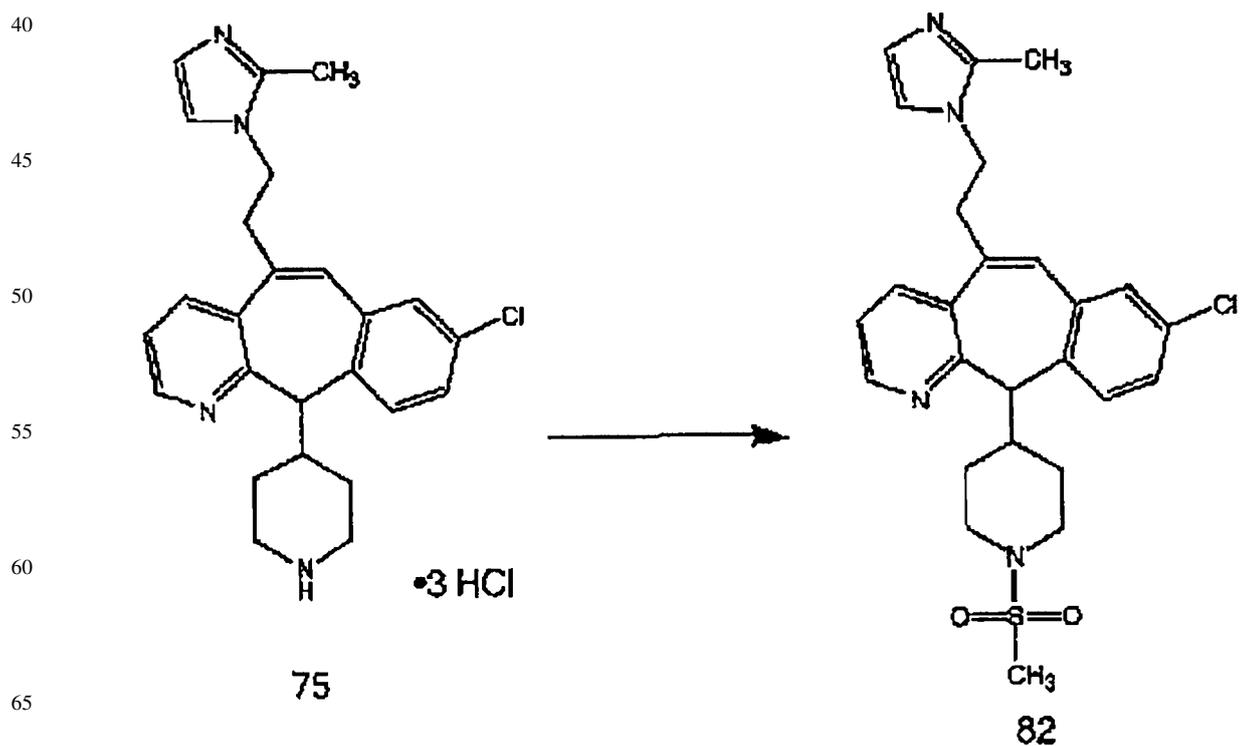
B. Preparación de Compuesto (81)



La reacción de compuesto (75) del Ejemplo 25 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, sustituyendo con el cloruro ácido (80) del Ejemplo 30, Etapa A, en lugar del isocianato, logró el compuesto del título (81) en forma de un semisólido blanquecino; p. f.: 89-98°C.

Ejemplo 31

Preparación de Compuesto (82)



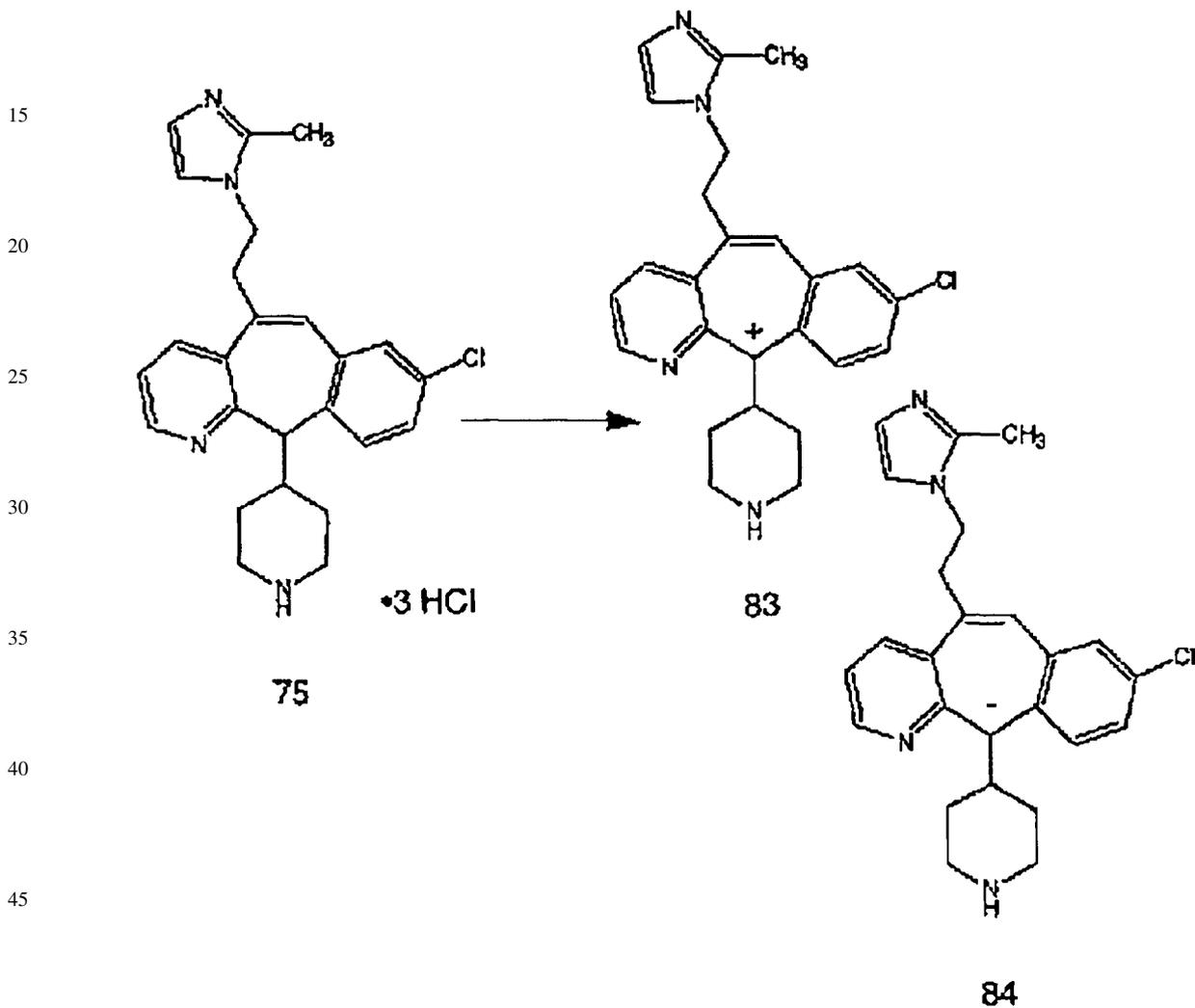
La reacción de compuesto (75) del Ejemplo 25 de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, sustituyendo con cloruro de metanosulfonilo en lugar del isocianato, logró el compuesto del título (82) en forma de un semisólido de color tostado; p. f.: 120-129°C.

5

Ejemplo 32

Separación de Compuesto (75) en enantiómeros (+) y (-) (83) y (84)

10



50

El compuesto (75) se separó en enantiómeros puros (+) y (-), usando la cromatografía de columna Chiralpack-AD preparatoria, eluyendo con 85:15:0,2% de 2-propanol:hexano/dietilamina, a fin de lograr los compuestos del título (83) y (84), respectivamente.

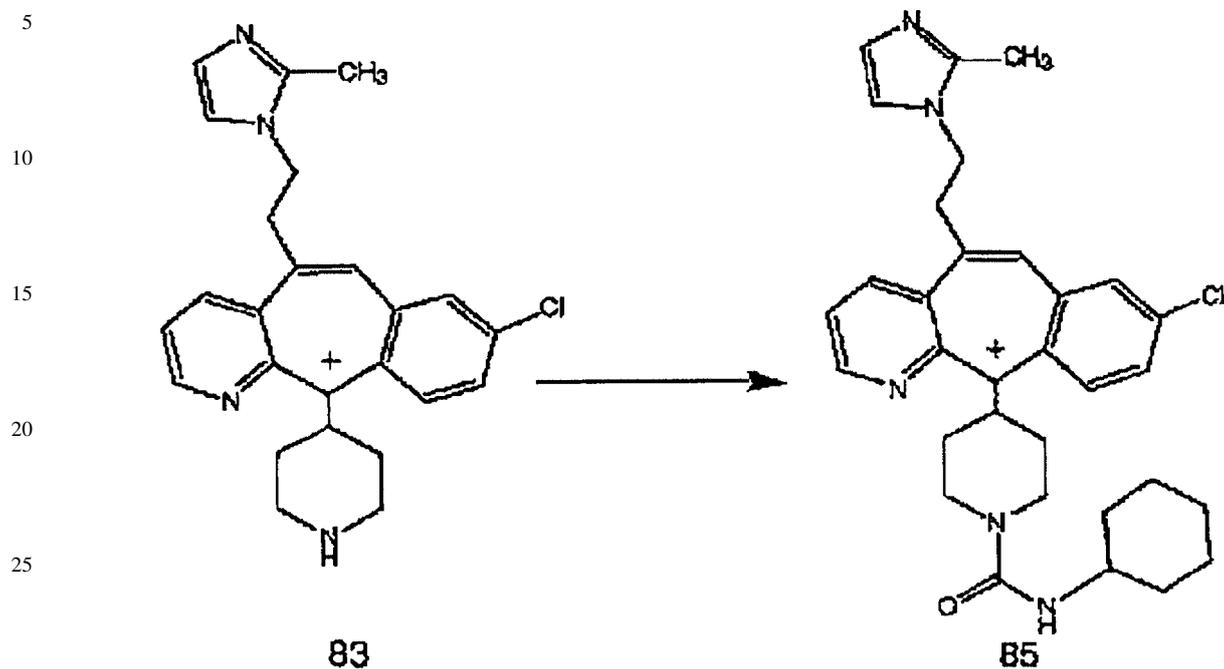
55

60

65

Ejemplo 33

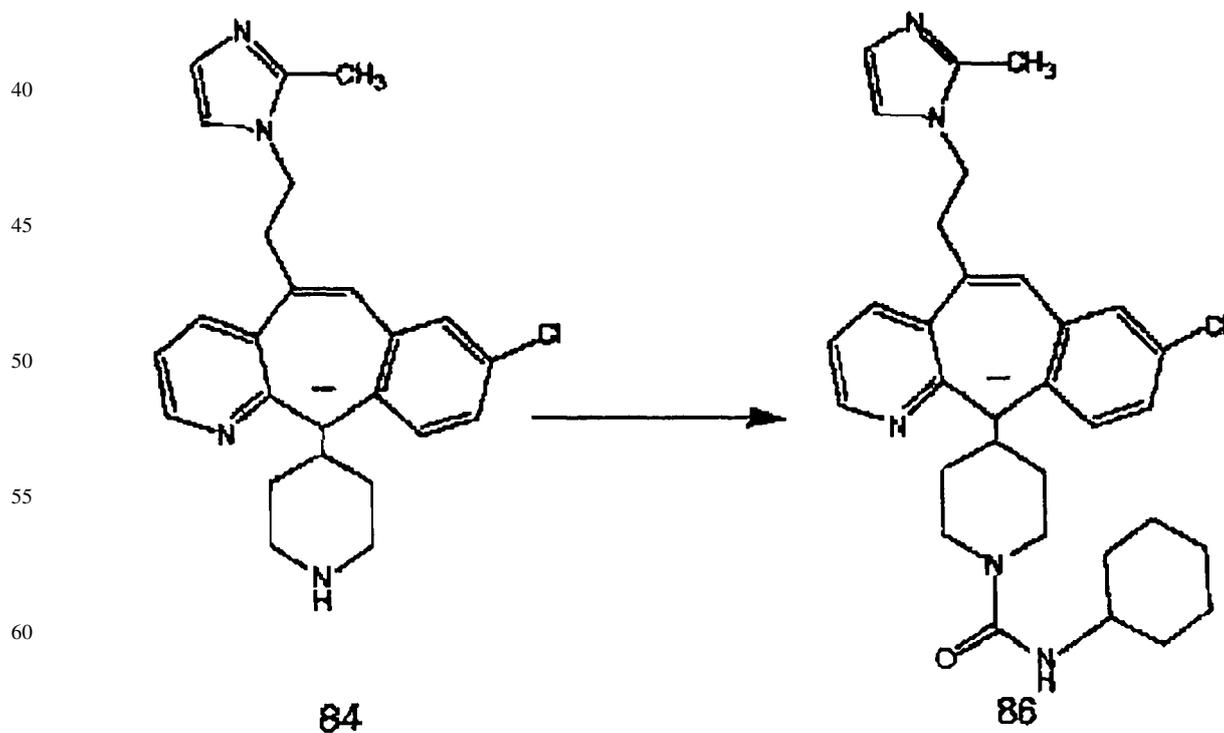
Preparación de Compuesto (85)



30 El compuesto (83) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 27, a fin de lograr el compuesto del título (85) en forma de un sólido de color blanco; p. f.: 122-129°C.

Ejemplo 34

35 Preparación de Compuesto (86)



65 El compuesto (84) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 27, a fin de lograr el compuesto del título (86) en forma de un sólido de color blanco; p. f.: 118-133°C.

Ejemplo 35

Preparación de Compuestos (87) y (88)

5

10

15

20

25

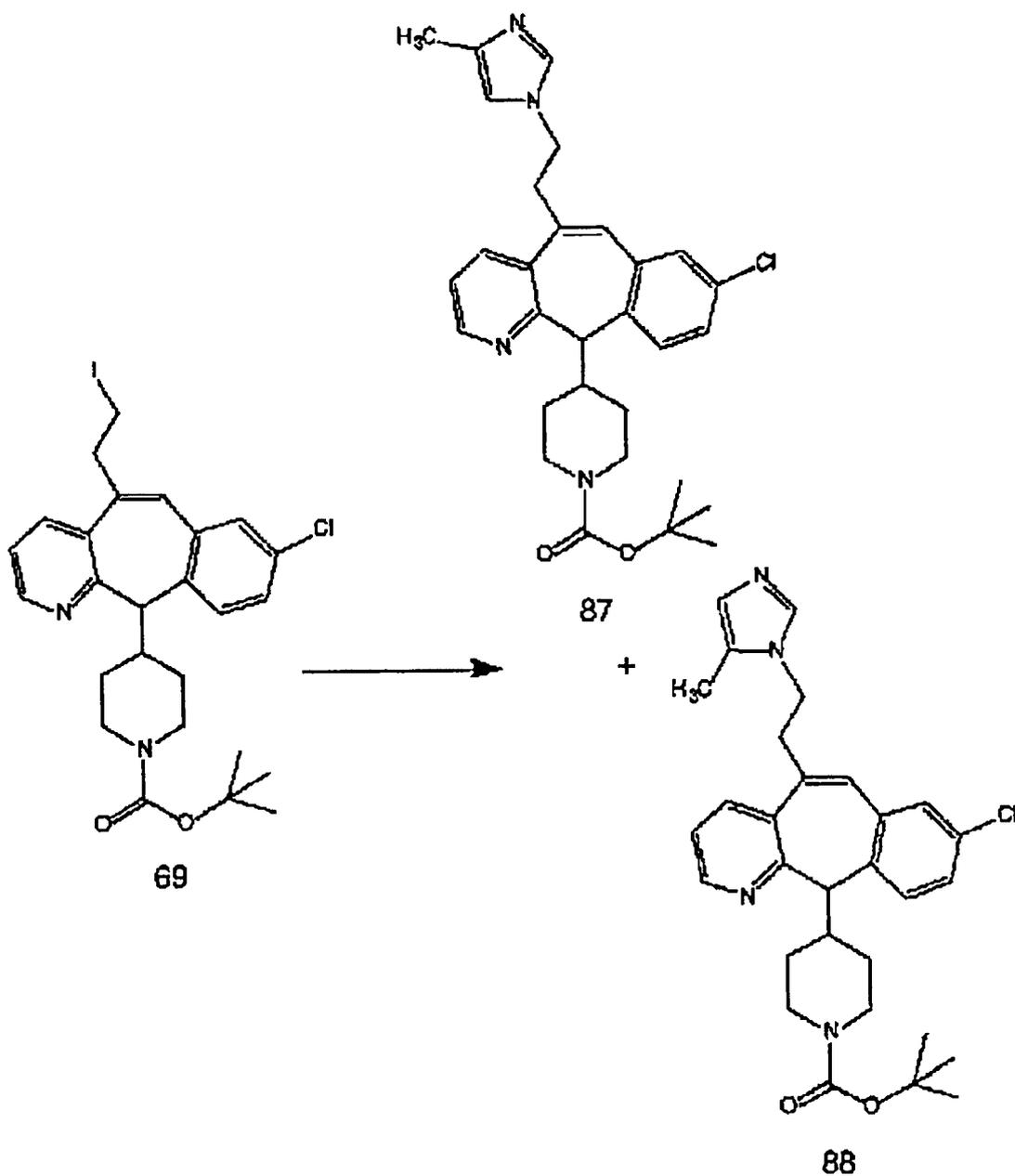
30

35

40

45

50



55

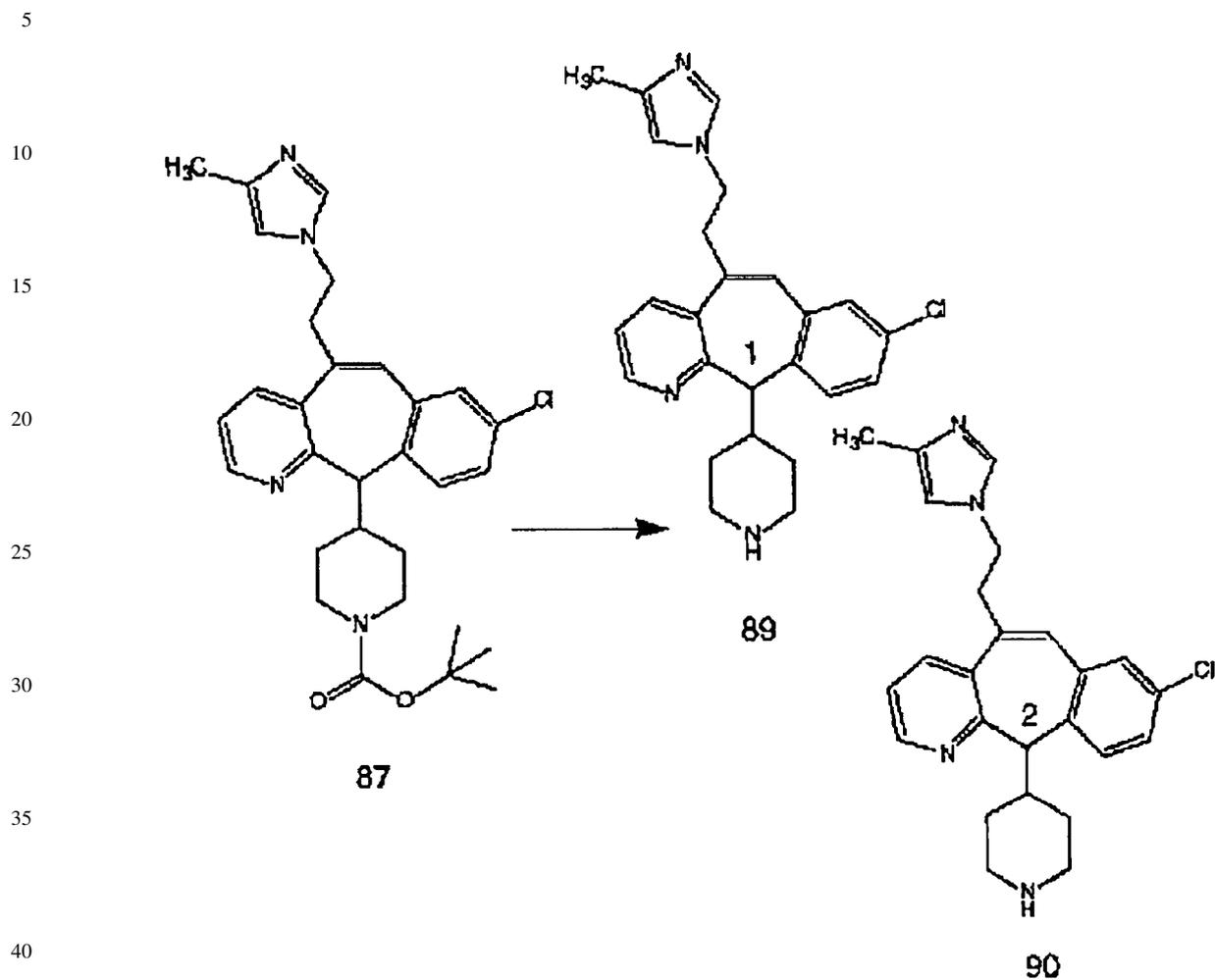
El compuesto (69) del Ejemplo 19 se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 21, sustituyendo con 4-metil imidazol el imidazol, a fin de lograr una mezcla de los derivados imidazol 4 y 5 sustituidos. La mezcla (0,234 g, 0,45 mM) se trató posteriormente con cloruro de tritilo (Aldrich) (0,047 g, 0,17 mM) y se separó por medio de la cromatografía de capa delgada preparatoria, eluyendo con 1:6% de acetato de etilo-acetona, a fin de lograr los isómeros puros (87) y (88); p. f. (87): 97-107°C (sólido de color blanco).

60

65

Ejemplo 36

Preparación de Compuesto (89)



45 El compuesto (87) del Ejemplo 35 (0,085 g, 0,16 mM) se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 25. La mezcla enantiómera resultante luego se separó mediante la cromatografía de columna Chiralpack-AD preparatoria, eluyendo con 15-85% de isopropanol-hexano, 0,2% de dietilamina, a fin de lograr los enantiómeros 1 y 2 en forma de sólidos blanquecinos.

50

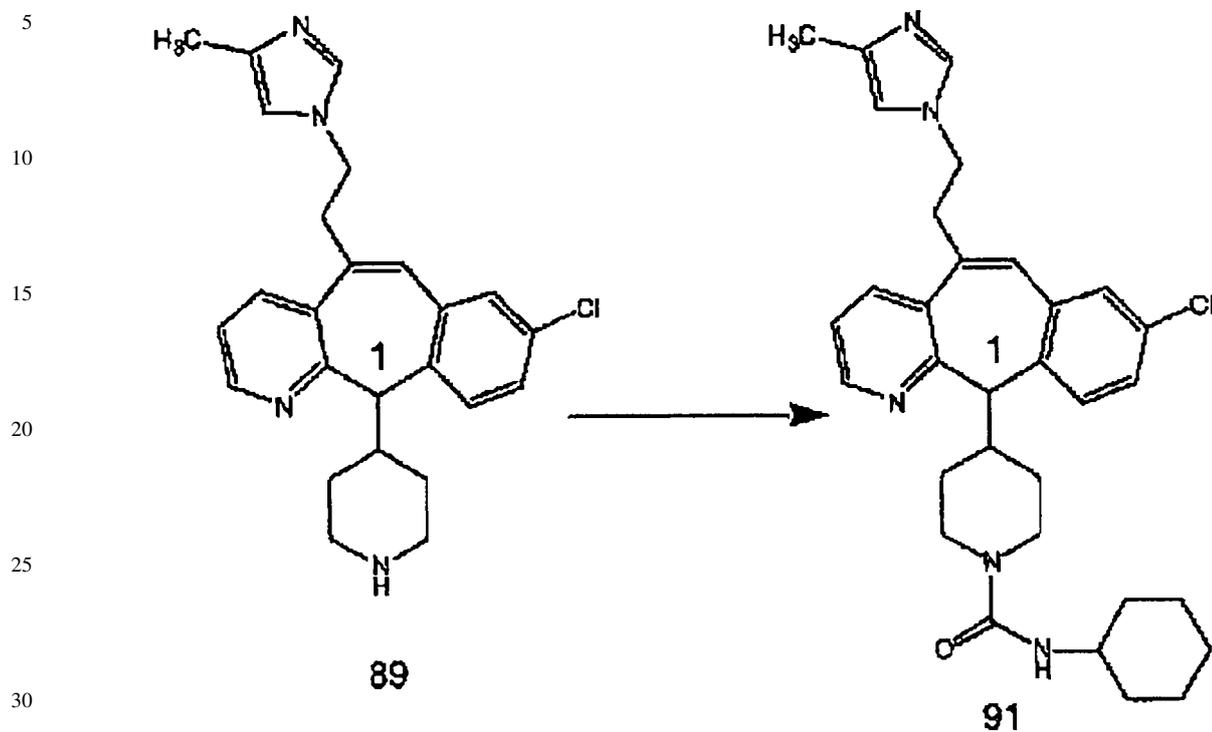
55

60

65

Ejemplo 37

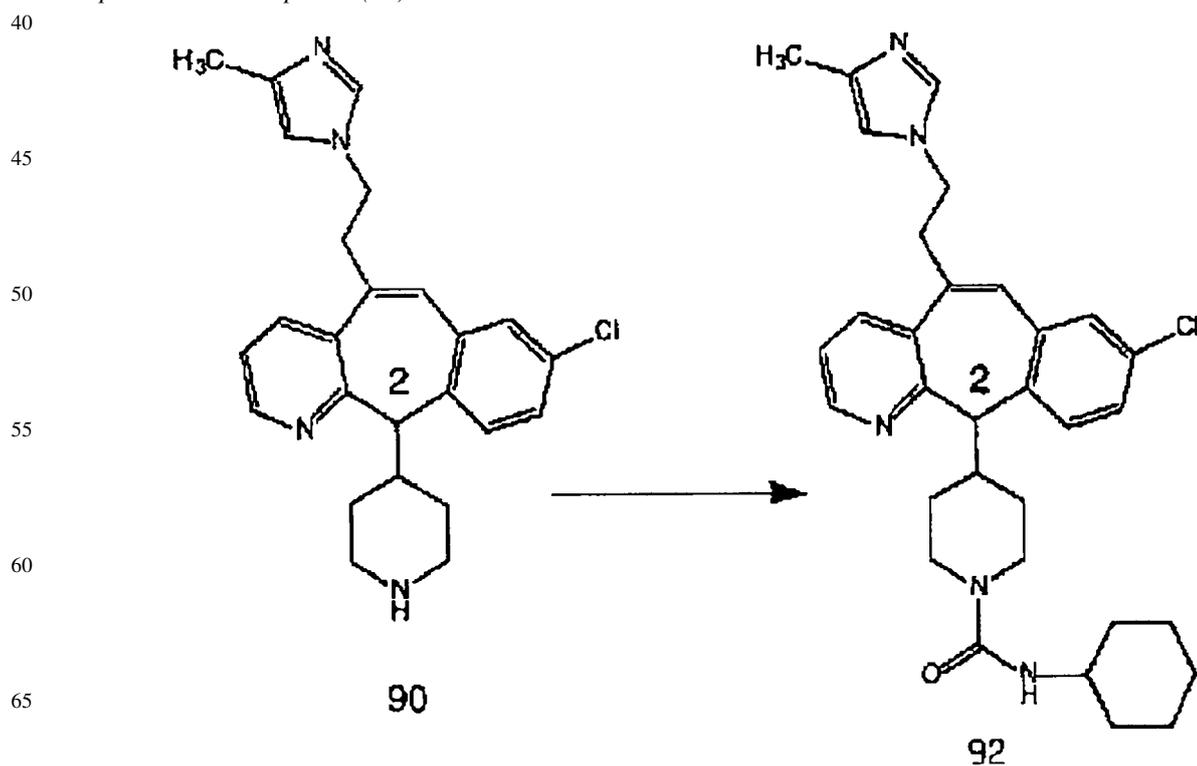
Preparación de Compuesto (91)



35 El compuesto enantiómeramente puro (89) del Ejemplo 36 (0,02 g, 0,049 mM) se hizo reaccionar de manera similar al Ejemplo 27, a fin de lograr el compuesto del título (91) en forma de un sólido de color blanco; p. f.: 130-142°C.

Ejemplo 38

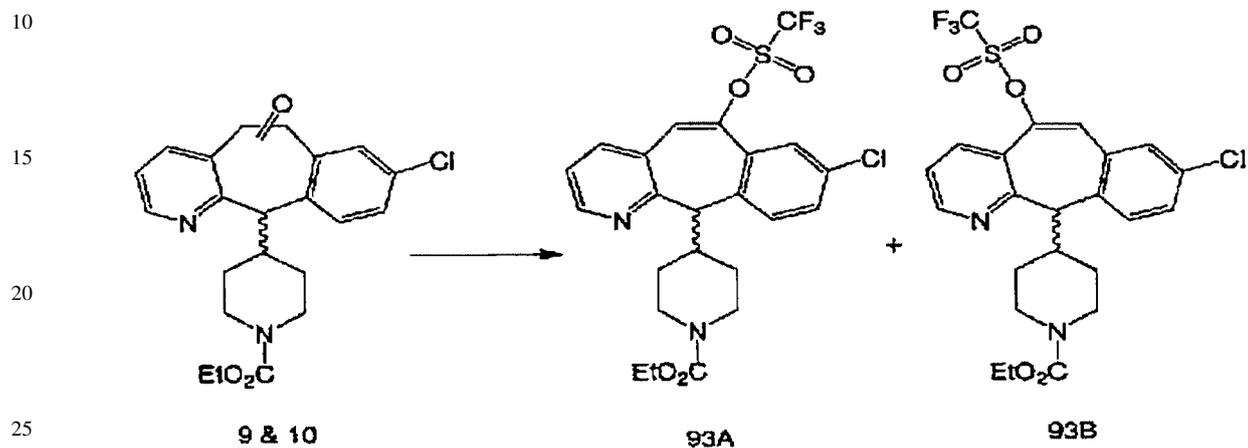
Preparación de Compuesto (92)



El compuesto enantiómeramente puro (90) del Ejemplo 36 (0,023 g, 0,054 mM) se hizo reaccionar de manera similar al Ejemplo 27, a fin de lograr el compuesto del título (92); p. f.: 125-135°C.

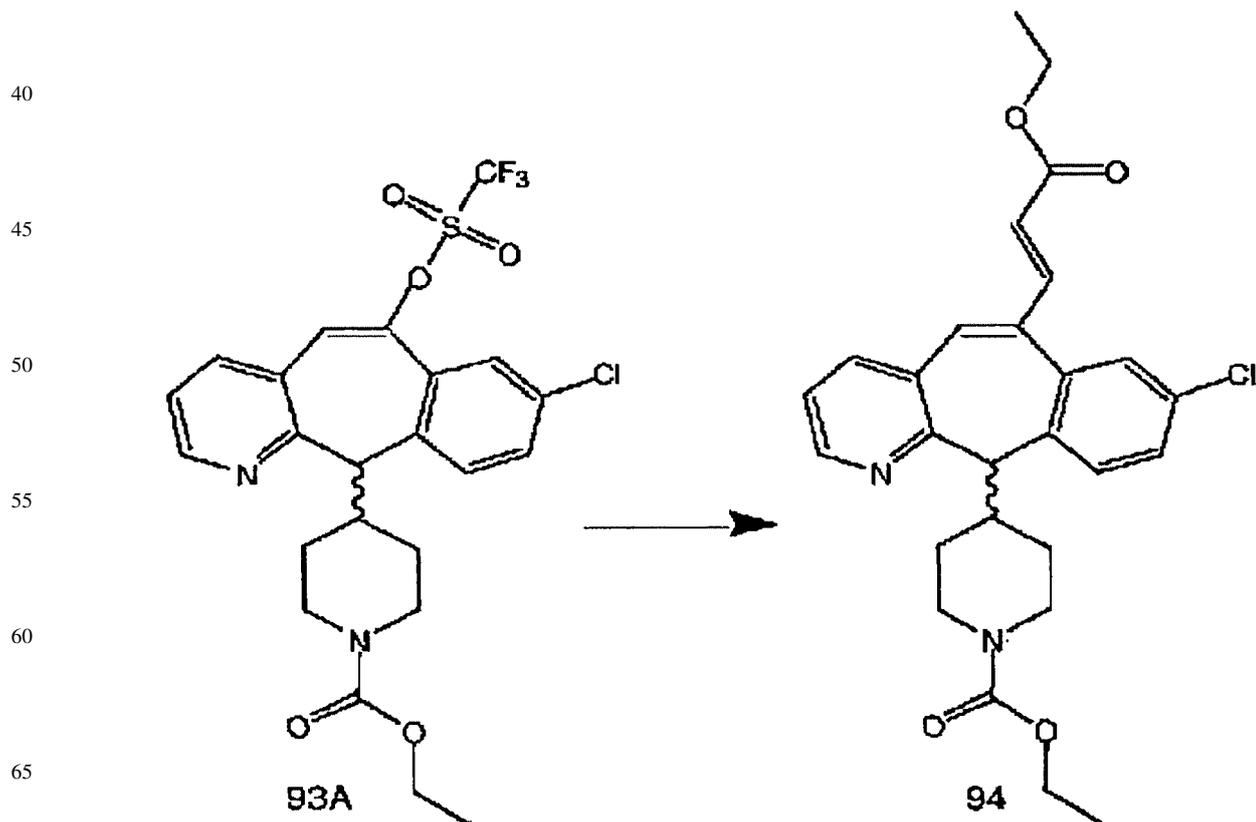
5 Ejemplo de preparación 7

A. Compuestos (93A y B)



30 Una mezcla de compuestos de piperizino (9) y (10) del Ejemplo de Preparación 1, Etapa F, en THF a -78°C se hizo reaccionar con LDA (1,1 eq.) y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se entibió hasta -20°C, y luego se agregó sulfonimida de N-fenil trifluorometano (1,1 eq.). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con H₂O; se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación y la separación por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice lograron los compuestos puros (93A y B).

35 B. Preparación de Compuesto (94)



ES 2 284 686 T3

El compuesto (93A) anterior se disolvió en DMF; se agregaron sucesivamente Et₃N (29 eq.), acrilato de etilo (5,4 eq.), K₂CO₃ (5 eq.), Bu₄NBr (2 eq.) y acetato de paladio (II) (0,13 eq.). La mezcla se agitó y se calentó hasta 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró, y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se extrajo con CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró, y el residuo se purificó mediante la cromatografía de columna en sílice instantánea, a fin de lograr el compuesto del título (94).

C. Preparación de Compuesto (95)

10

15

20

25

30

35

40

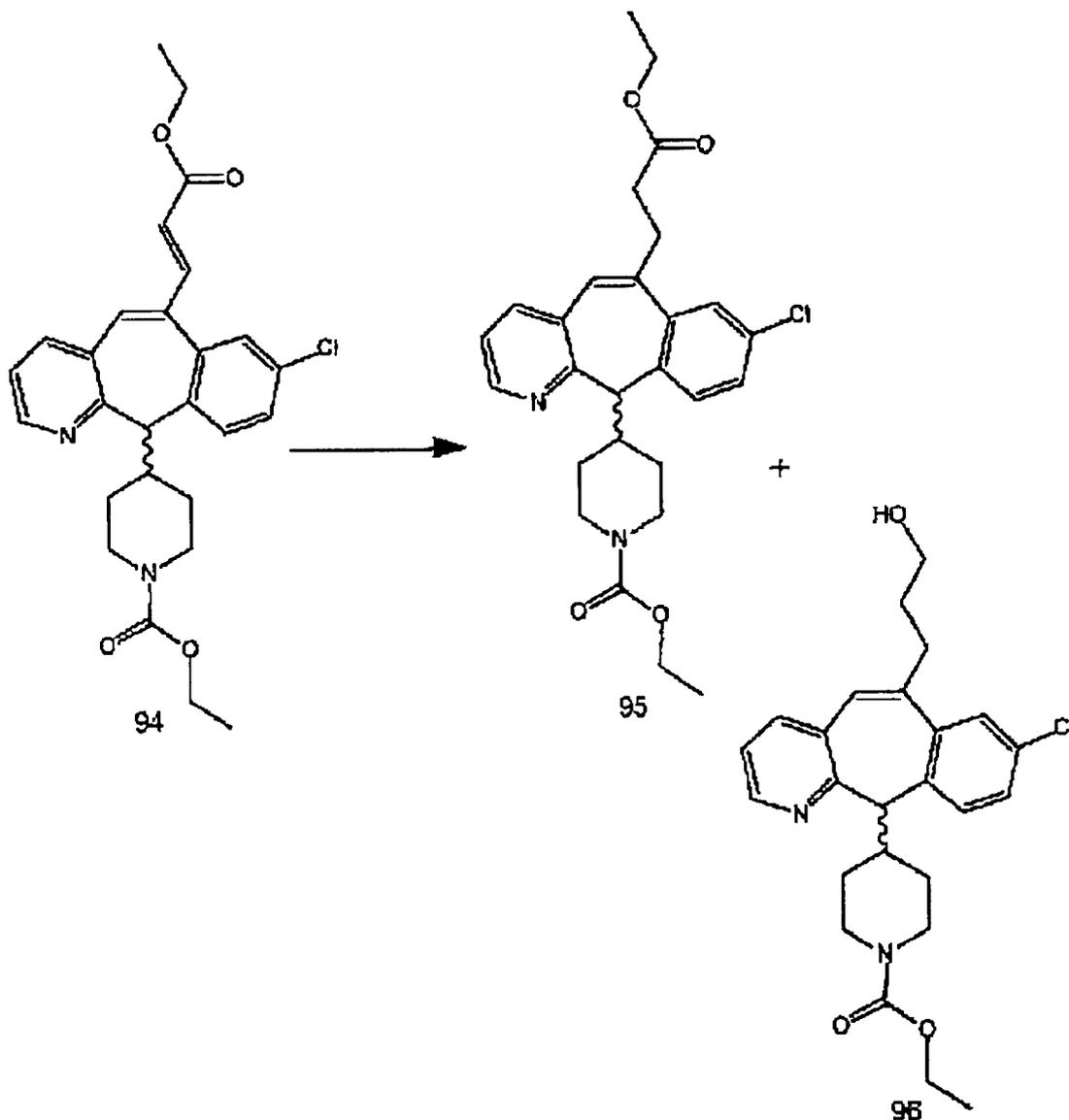
45

50

55

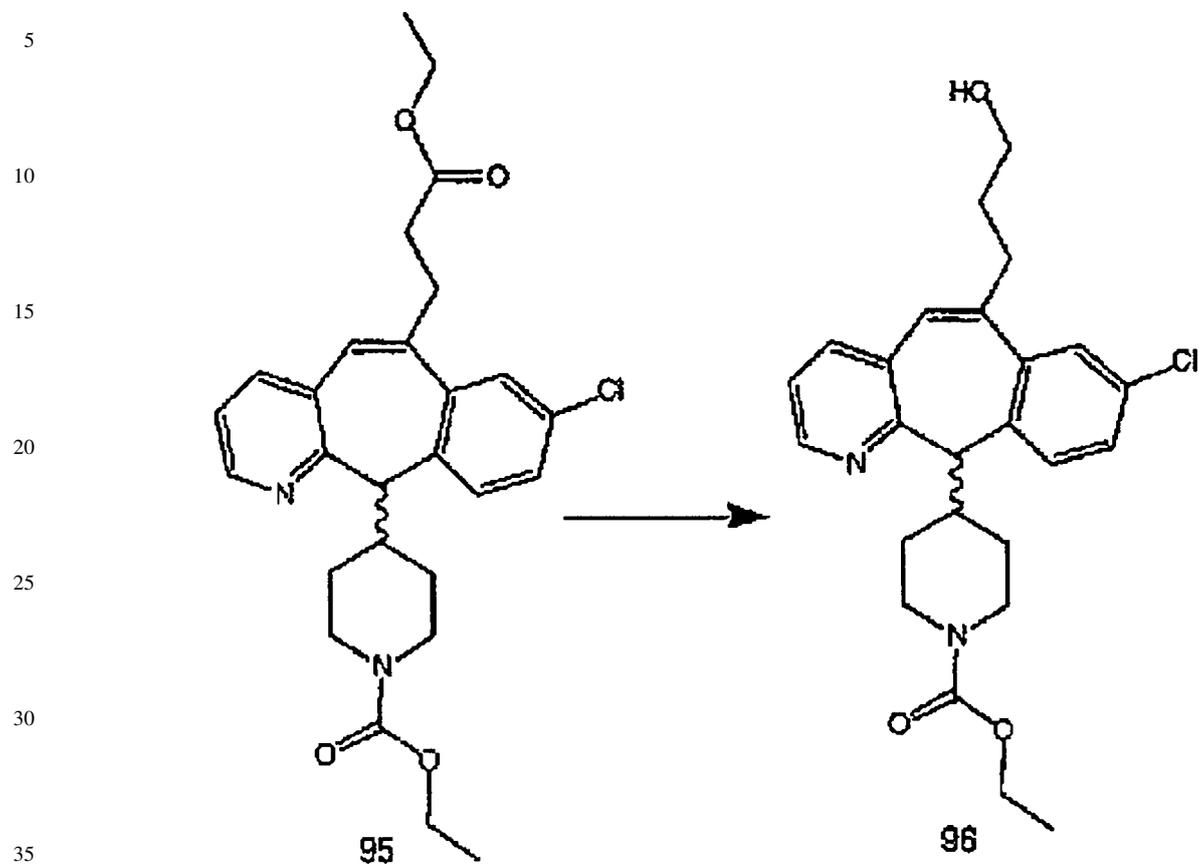
60

65



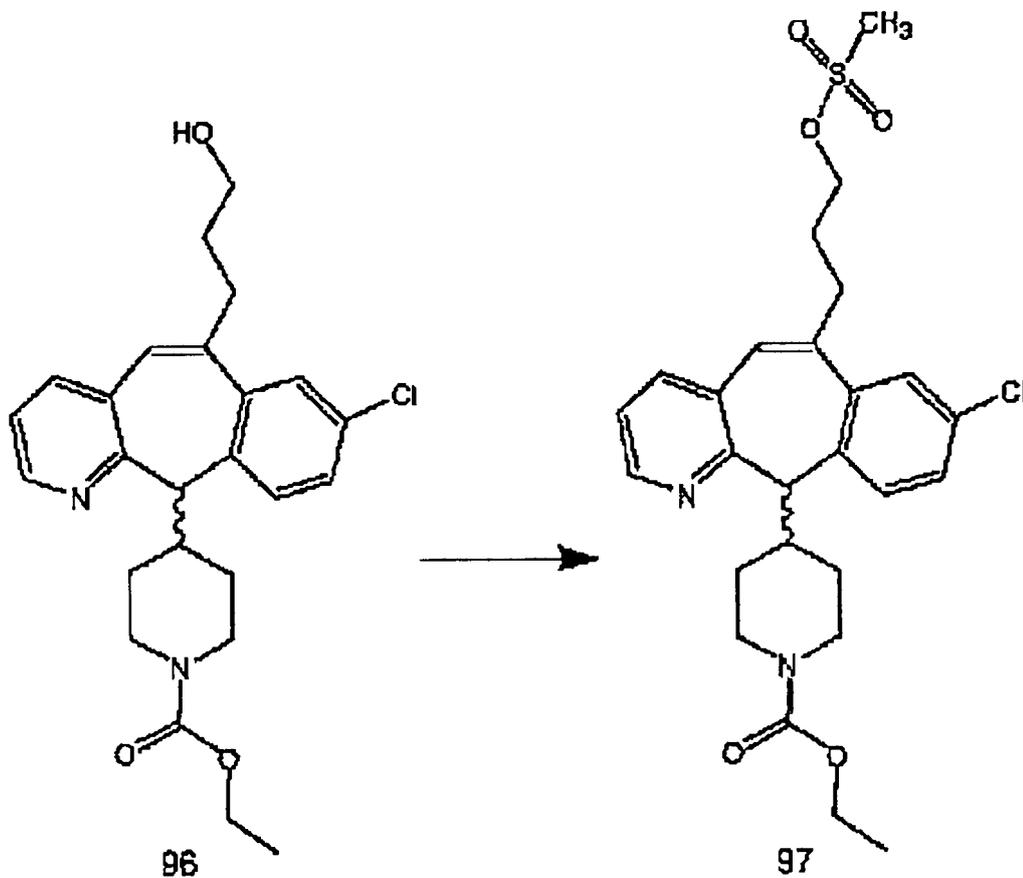
El compuesto (94) se disolvió en EtOH enfriado en un baño de hielo, y se hizo reaccionar con NaBH₄ (15 eq.) durante 3 minutos. Luego se agregó CuCl (2 eq.) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂; se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta una mezcla del compuesto del título (95) y el compuesto hidroxilo (96).

D. Preparación de Compuesto (96)



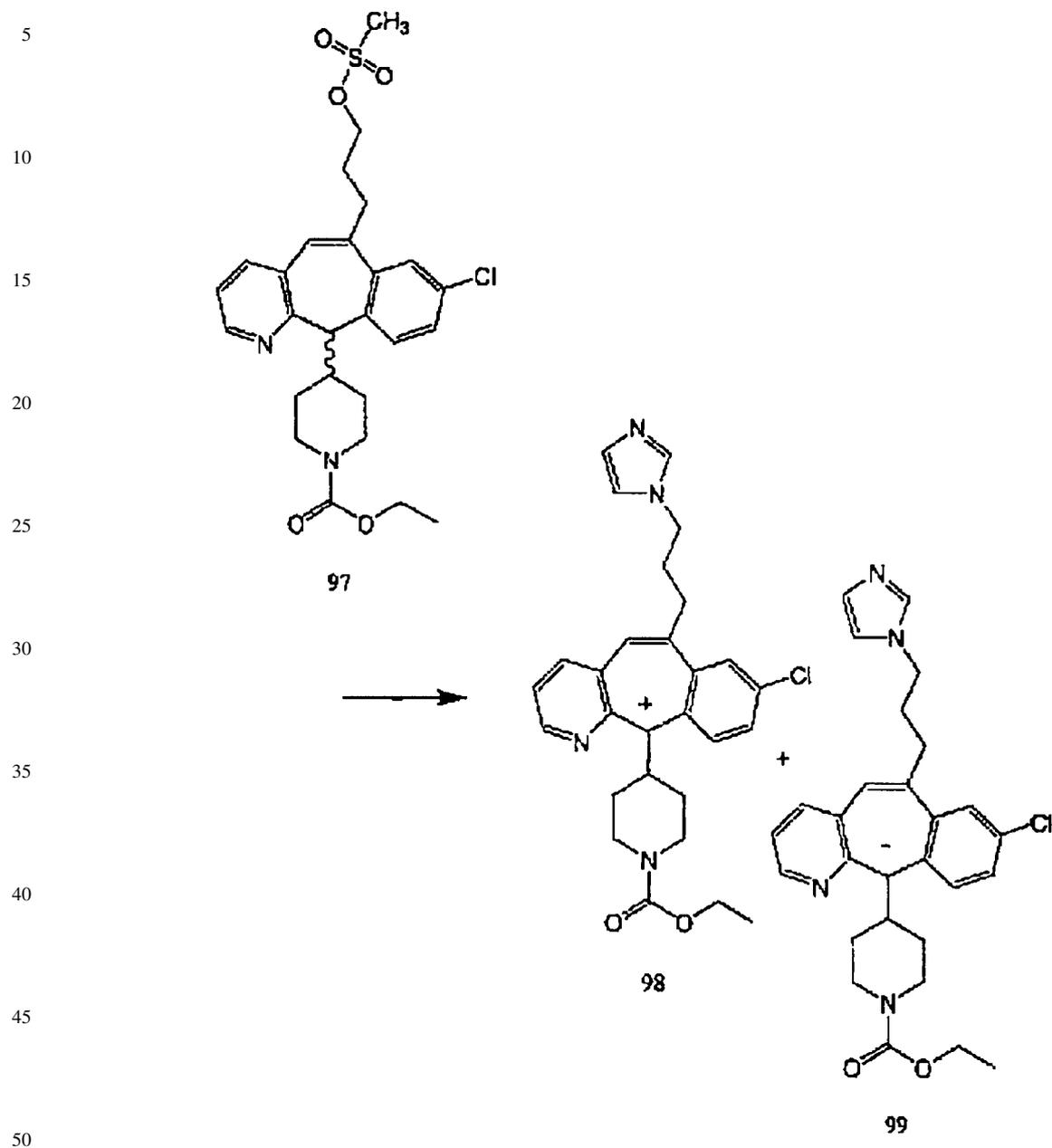
El compuesto (95) se hizo reaccionar adicionalmente con LiBH_4 (3 eq.) en THF a temperatura de reflujo, durante 4 horas. Se agregó EtOAc, y la mezcla se lavó con Na_2CO_3 ; luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a fin de lograr el compuesto del título (96).

E. Preparación de Compuesto (97)

5
10
15
20
25
30
3540
45
50
55
60
65

El compuesto (96) se disolvió en CH_2Cl_2 ; se agregó Et_3N (3 eq.), y luego, cloruro de metanosulfonilo (1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; luego se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con Na_2CO_3 ; se secó sobre NaSO_4 y se concentró, para obtener el compuesto del título (97).

F. Compuestos (98) y (99)

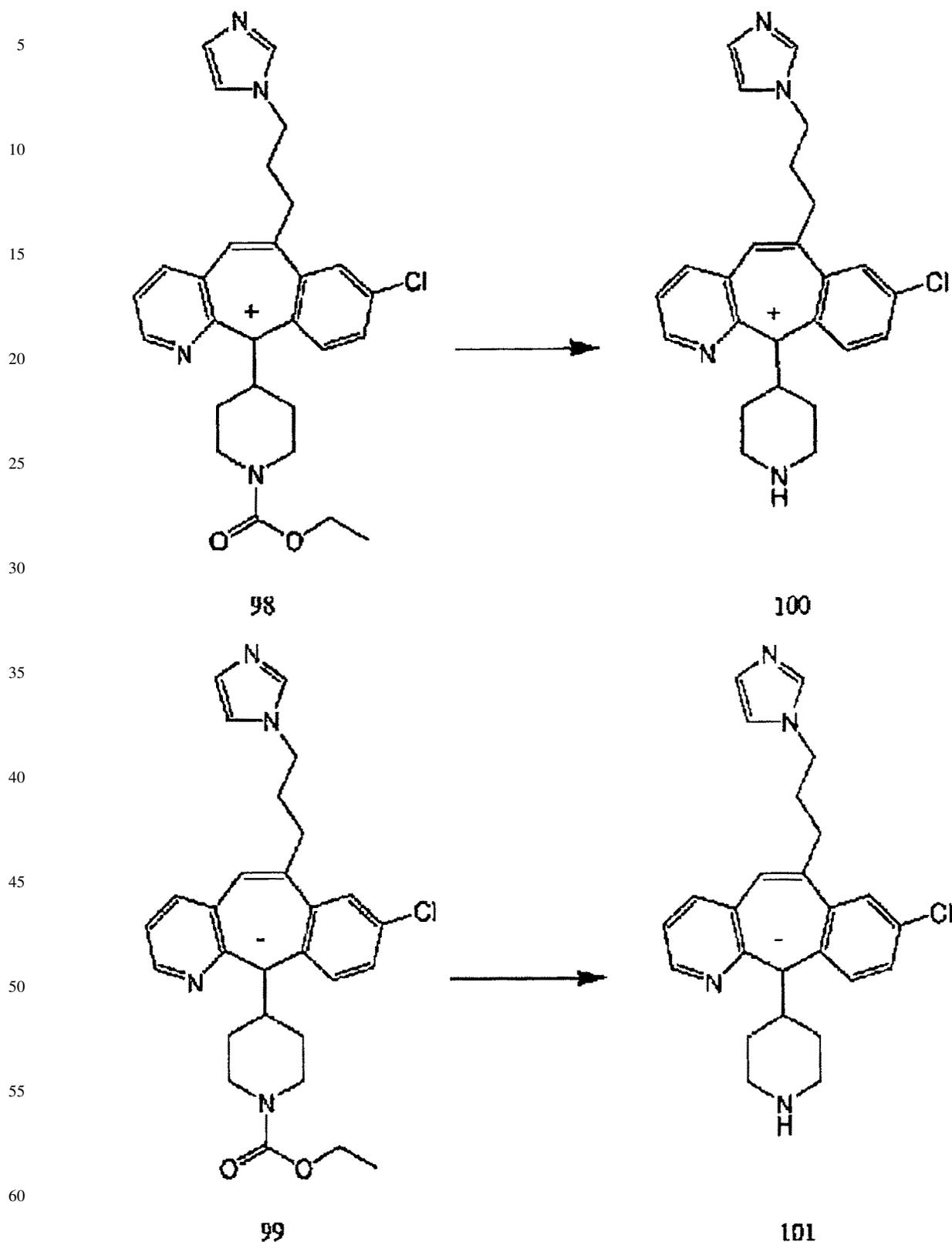


55 A una solución de imidazol sódico (Aldrich) en DMF se agregó NaH (2 eq.), y la mezcla se agitó durante 15 min; a continuación, se agregó compuesto (97) (de la etapa anterior) (1 eq.), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y luego se extrajo con acetato de etilo; se lavó con Na₂CO₃, se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice instantánea. La separación adicional de los enantiómeros puros (+) y los enantiómeros puros (-) se efectuó en una columna Chiracel AD, para lograr los compuestos del título (98) y (99).

60

65

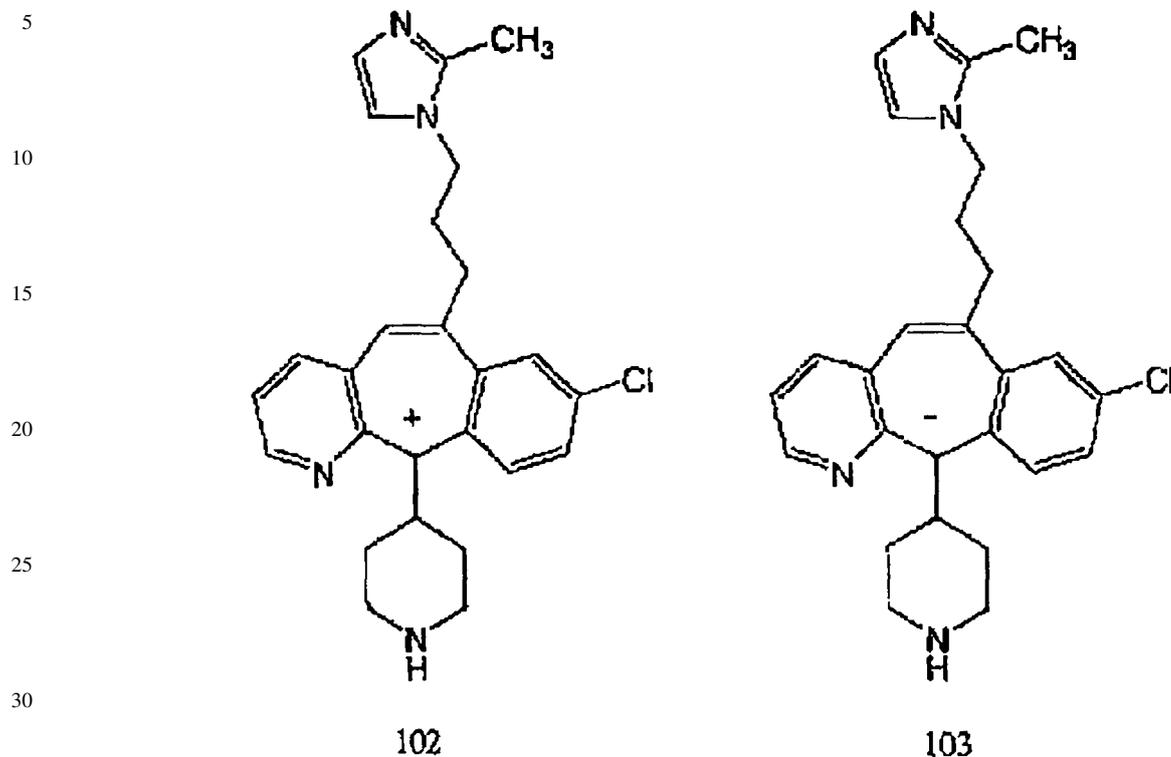
G. Compuestos (100) y (101)



Los compuestos (98) y (99) se hidrolizaron en forma individual hasta sus aminas libres, mediante el reflujo en HCl conc. durante 5 horas. Las mezclas de reacción se vertieron separadamente en hielo y se alcalinizaron con NH_4OH . Las soluciones luego fueron extraídas con CH_2Cl_2 ; se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a fin de lograr los compuestos del título (100) y (101).

Ejemplo de preparación 8

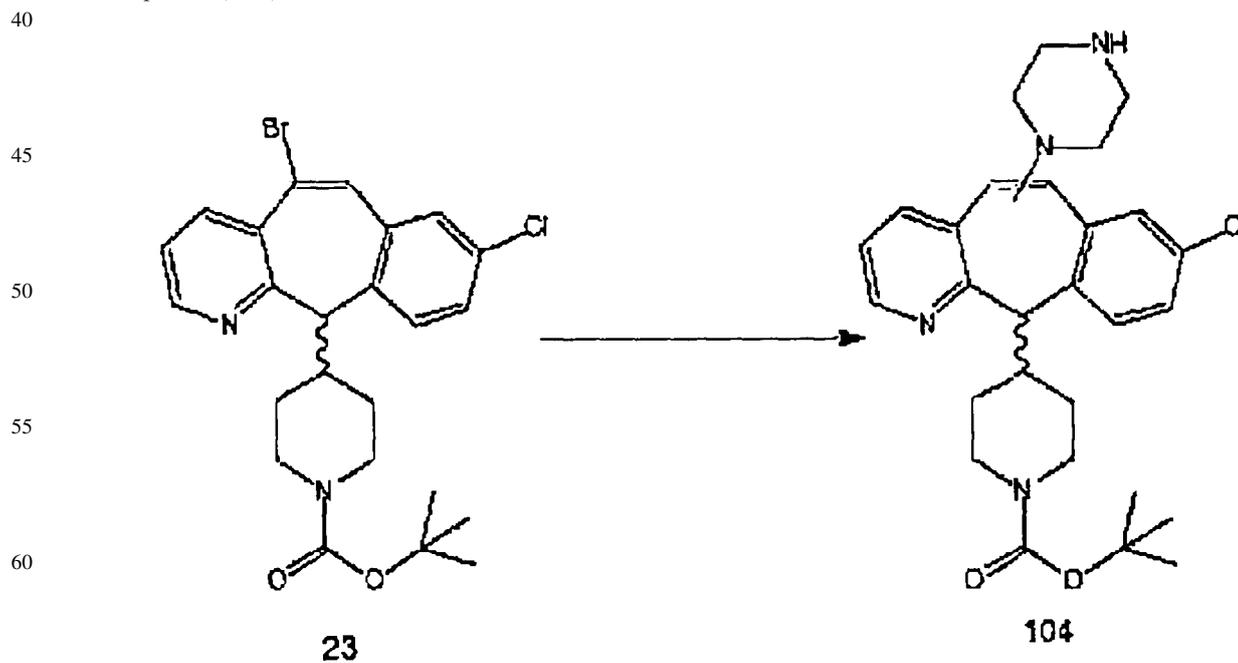
Preparación de Compuestos (102) y (103)



35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapas A-G, sustituyendo con 2-metil imidazol el imidazol sódico en la Etapa F, se prepararon los compuestos del título (102) y (103).

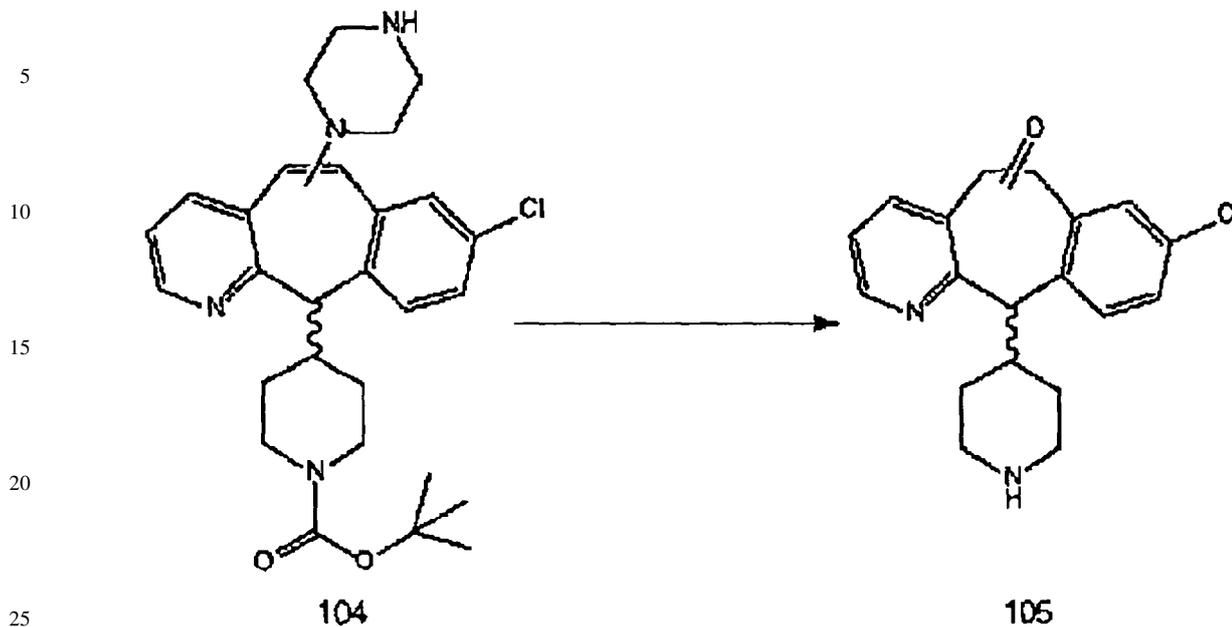
Ejemplo de preparación 9

A. Compuesto (104)



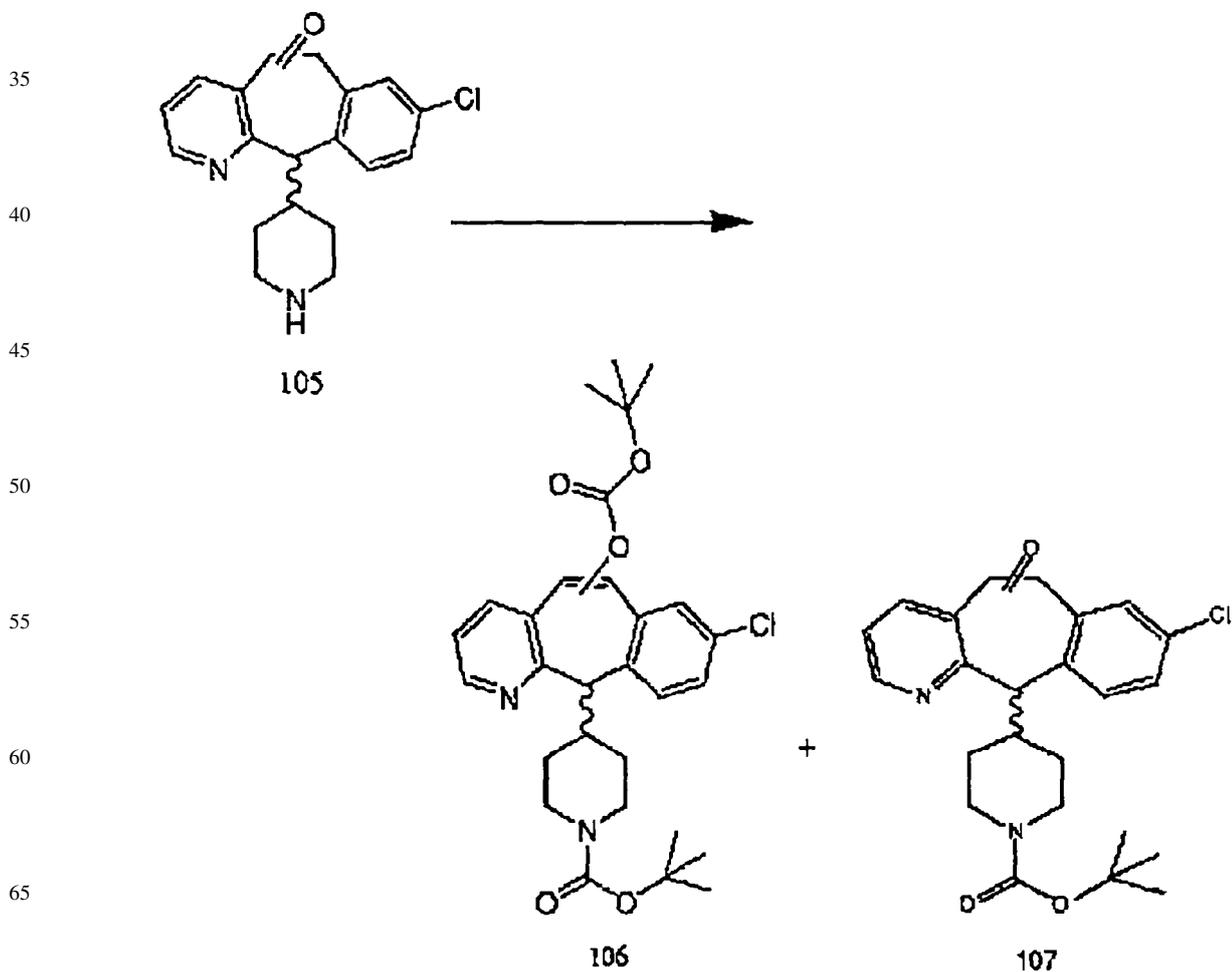
65 El compuesto (23) del Ejemplo de preparación 4 se hizo reaccionar con piperazina de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 1, Etapa E, a fin de lograr el compuesto del título (104).

B. Preparación de Compuesto (105)



El compuesto (104) de la etapa anterior se hidrolizó con HCl, 6 N, durante la noche a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción enfriada se alcalinizó con 50% p/p de NaOH, y luego se extrajo con 80% de THF-EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (105).

C. Preparación de Compuestos (106) y (107)



El compuesto (105) se disolvió en 50:1 de MeOH:H₂O, y luego se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (2 eq.). Se ajustó el pH a 9, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃, se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener una mezcla de los compuestos del título (106) y (107).

5

D. Preparación de Compuesto (107)

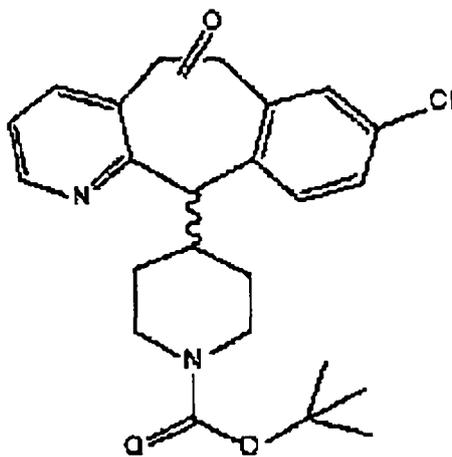
10

15

20

25

30



107

A la mezcla de compuestos (106) y (107) de la Etapa C anterior, en 80% de MeOH/H₂O a temperatura ambiente, se agregó carbonato de cesio (2 eq.). La reacción se agitó durante la noche. Luego se concentró la mezcla, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, para lograr el compuesto del título (107).

35

E. Preparación de Compuestos (108A y B)

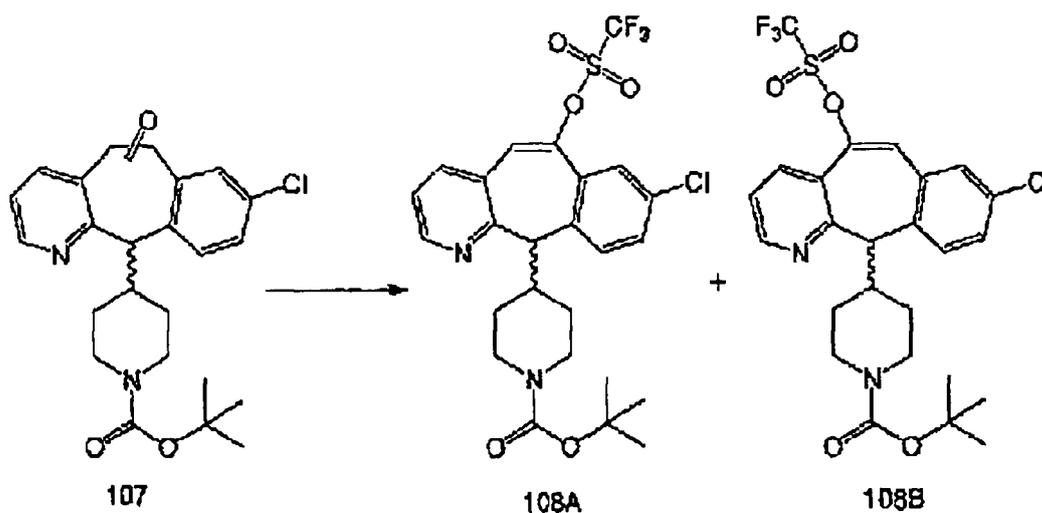
40

45

50

55

60



107

108A

108B

El compuesto (107) se hizo reaccionar con sulfonimida de N-feniltrifluorometano de manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapa A, a fin de lograr el compuesto del título (108A y 108B).

65

F. Preparación de Compuesto (109)

5

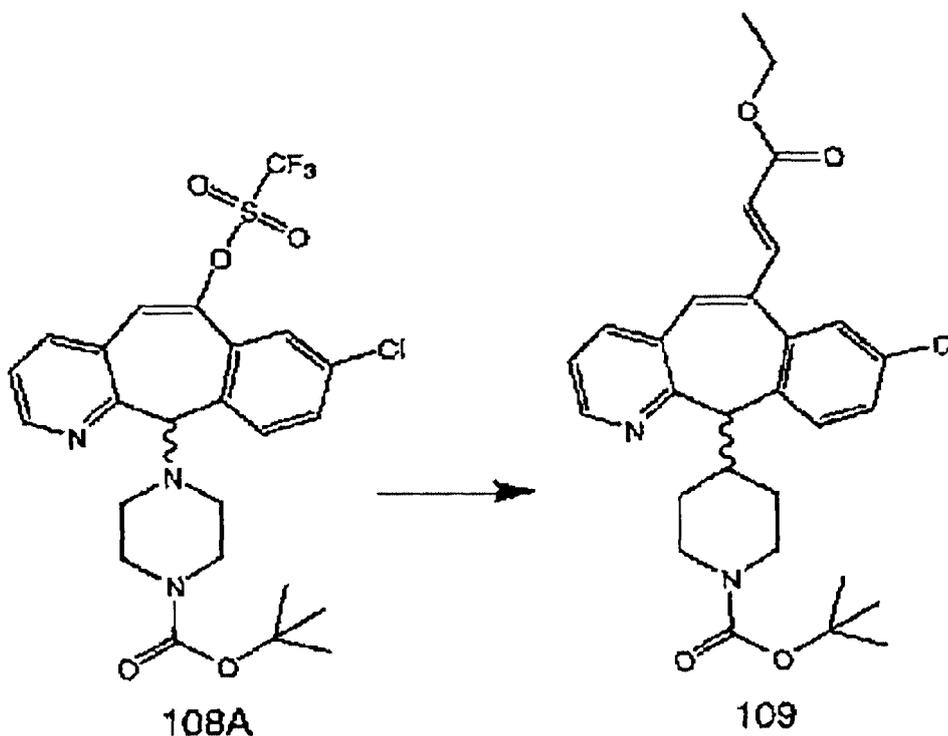
10

15

20

25

30



El compuesto (108A) se hizo reaccionar con acetato de etilo de manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapa B, para lograr el compuesto del título (109).

G. Preparación de Compuesto (110)

35

40

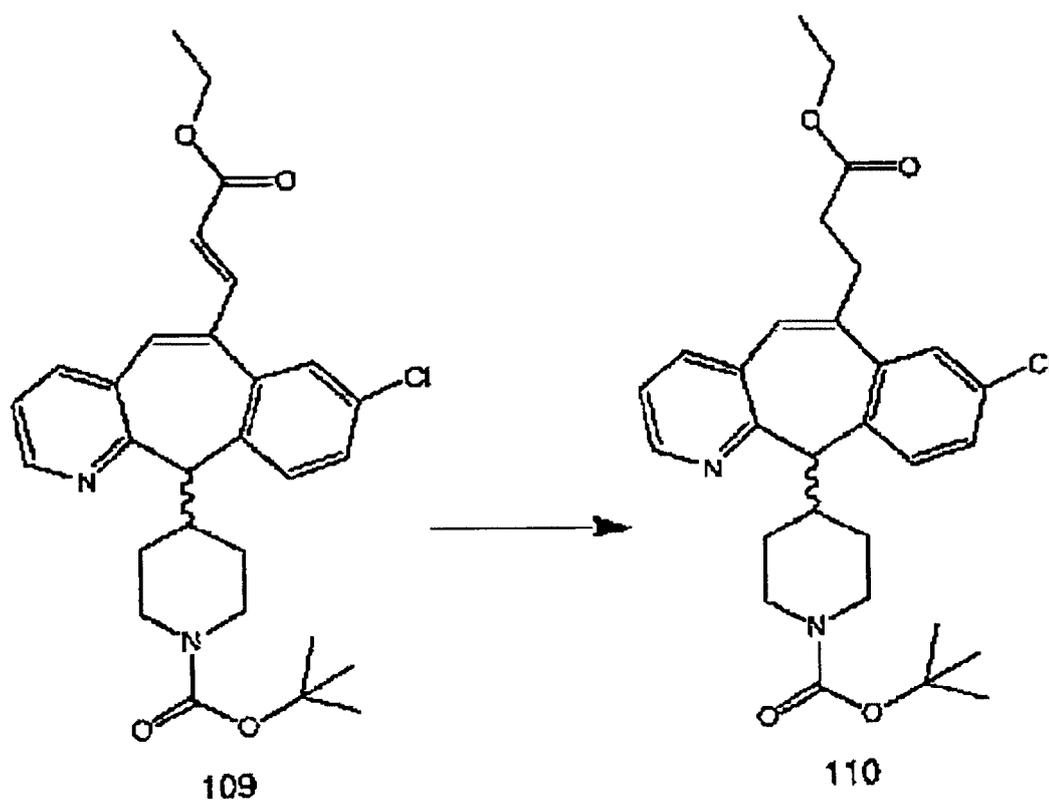
45

50

55

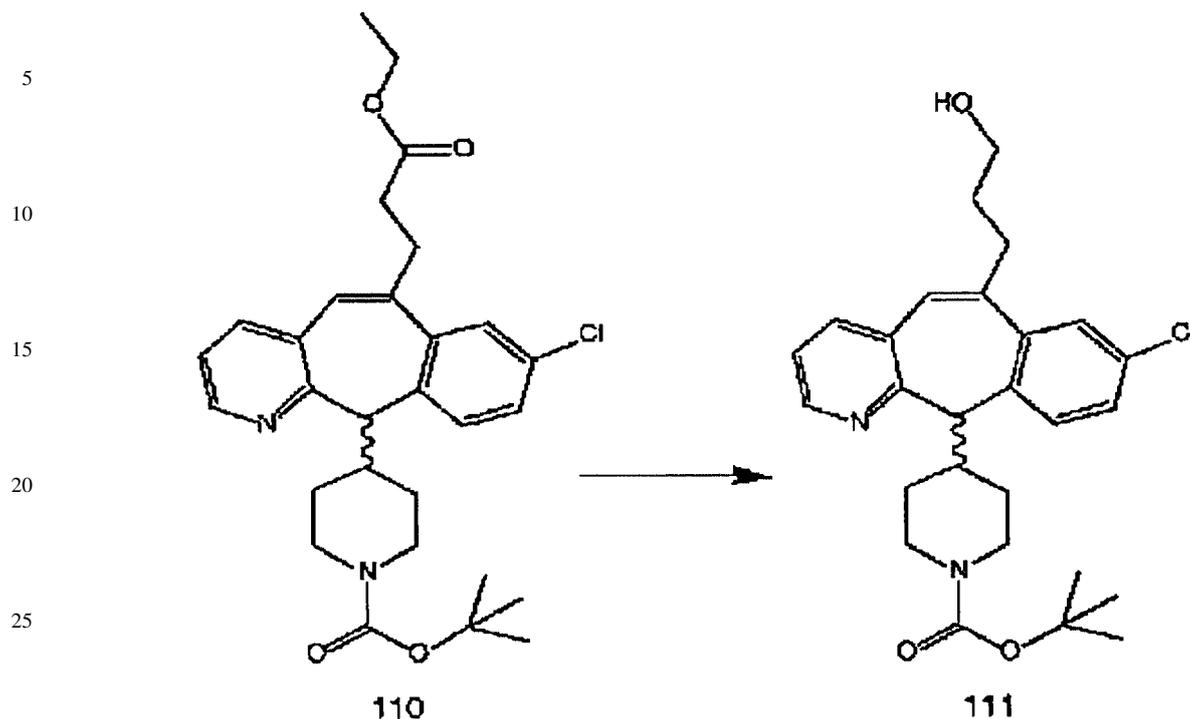
60

65



El compuesto (109) se hizo reaccionar con NaBH_4 y CuCl , de manera similar a aquella descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapa C, a fin de lograr el compuesto del título (110).

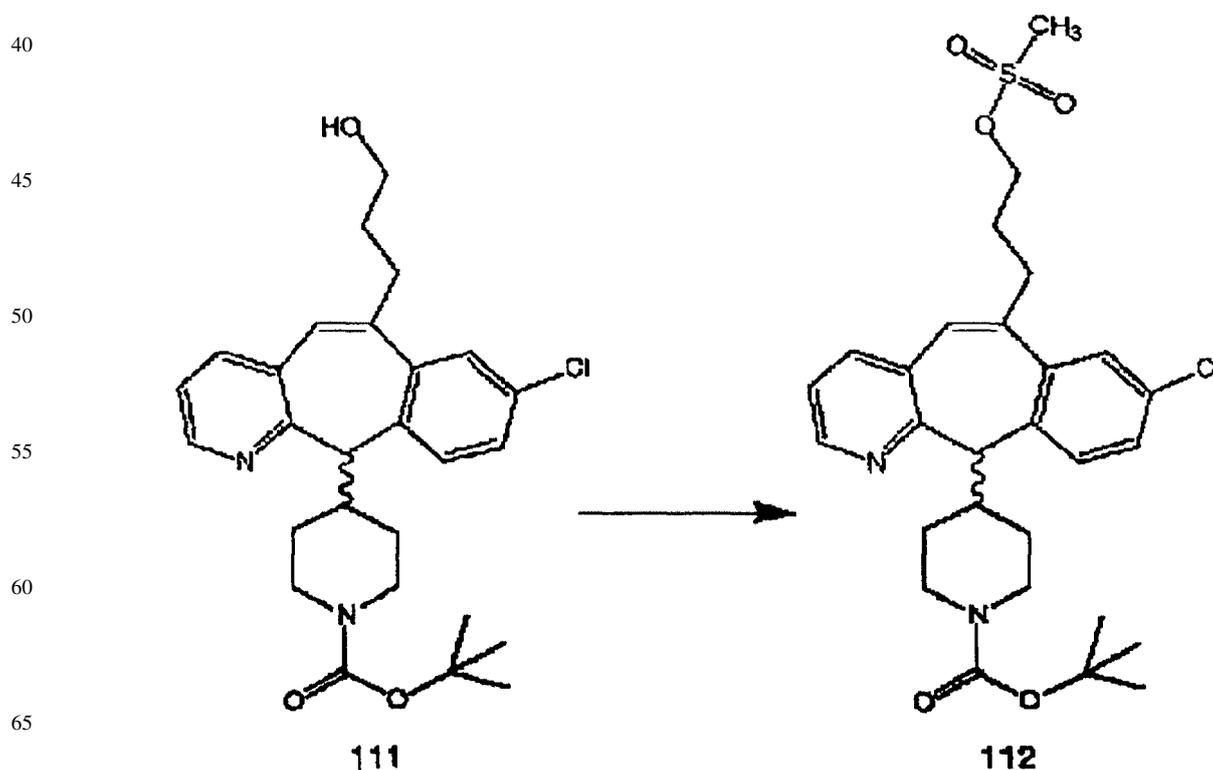
H. Preparación de Compuesto (111)



30 El compuesto (110) se disolvió en THF, y luego se agregó LiAlH_4 , 1 M/THF (1 eq.); la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron H_2O y 15% de NaOH, y luego la mezcla se extrajo con EtOAc. La reacción se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de la cromatografía de columna en sílice instantánea, eluyendo con 20% de EtOAc/ CH_2Cl_2 , logró el compuesto del título hidroxilado (111).

35

I. Preparación de Compuesto (112)



El compuesto (111) se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonylo de manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapa E, a fin de lograr el compuesto del título (112).

J. Preparación de Compuestos (113), (114), (115) y (116)

5

10

15

20

25

30

35

40

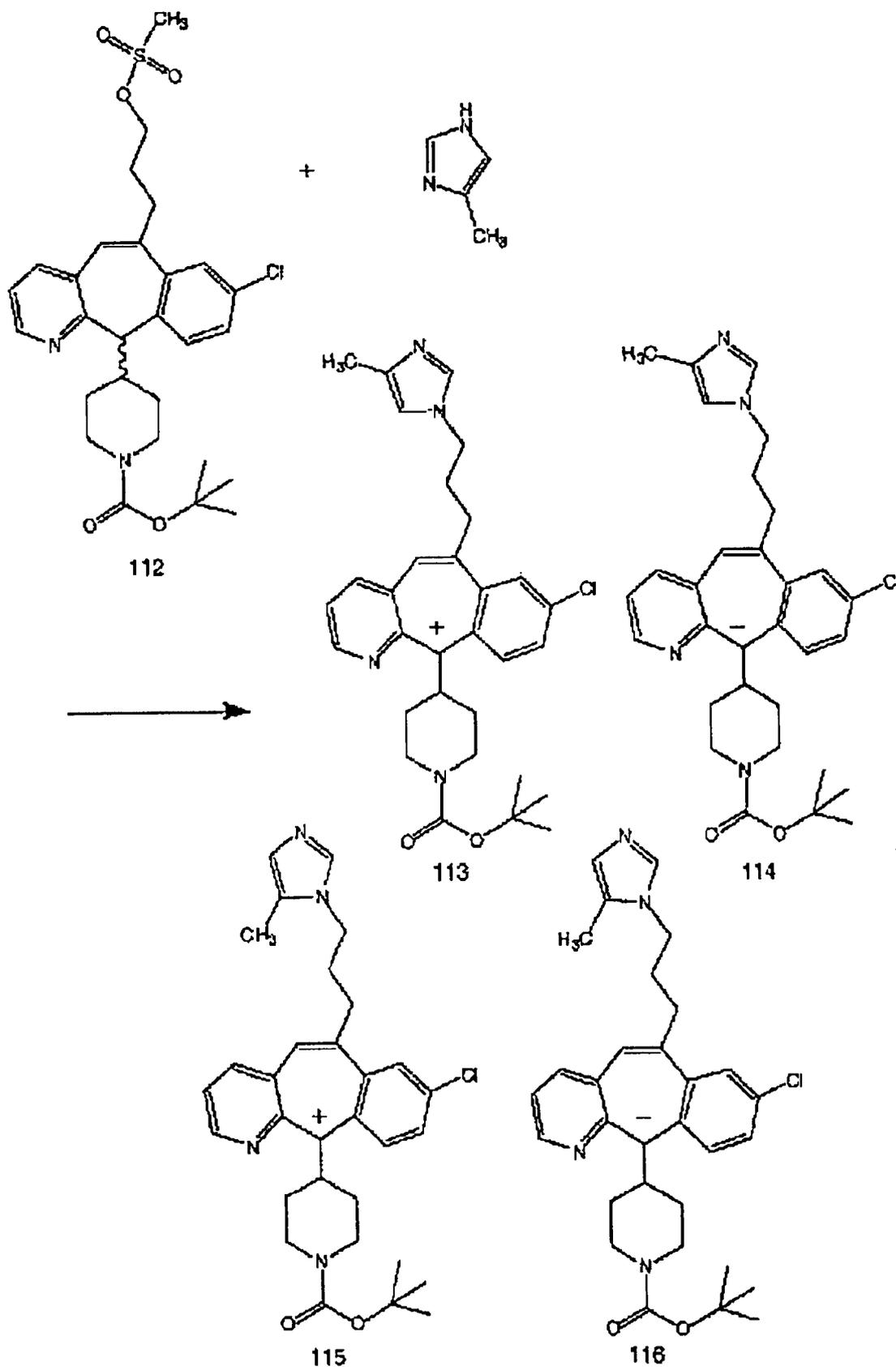
45

50

55

60

65



El compuesto (112) se hizo reaccionar de manera similar a aquella descrita en el Ejemplo de preparación 7, Etapa F, sustituyendo con 4-metilimidazol, el imidazol sódico. Se obtuvo una mezcla de (+,-)4 y (+,-)5-metil imidazoles. La mezcla se trató de la misma manera que se describe en el Ejemplo 11, a fin de lograr los estereoisómeros puros (113), (114), (115) y (116).

5

K. Preparación de Compuestos (117) y (118)

10

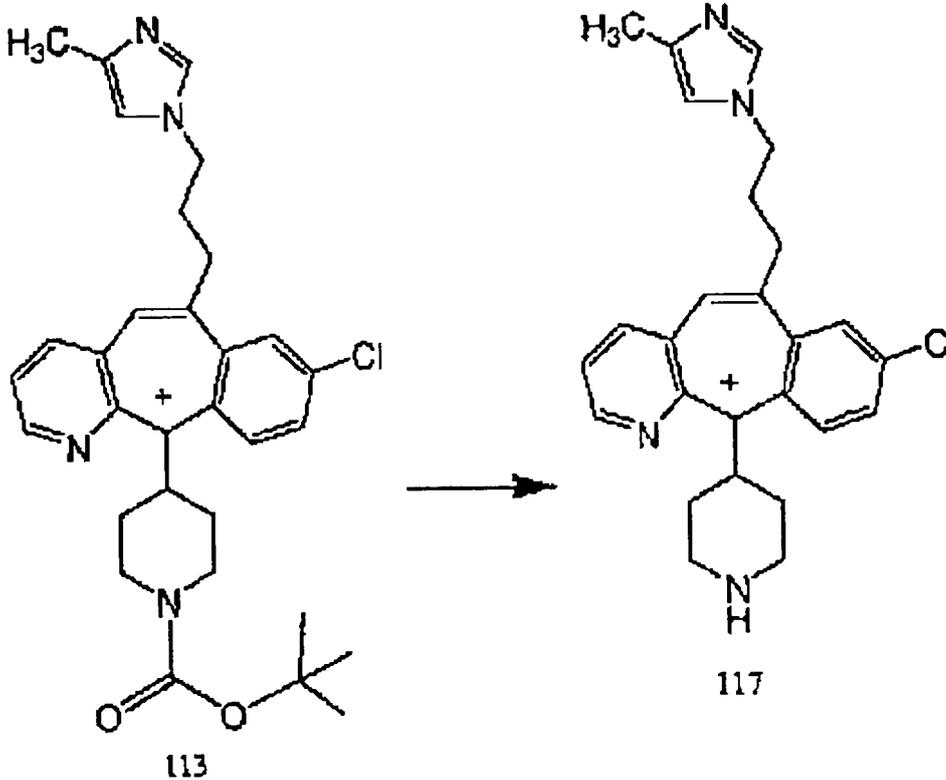
15

20

25

30

35



40

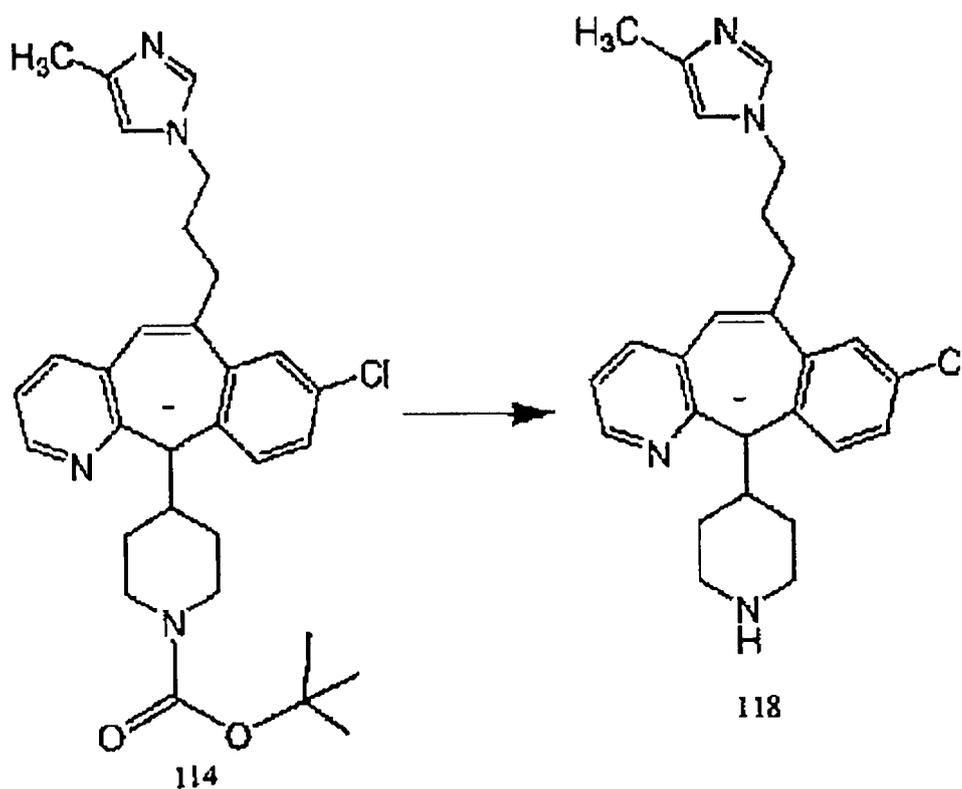
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

Los compuestos (113) y (114) se hidrolizaron hasta sus aminas libres, mediante la agitación en HCl/dioxano durante 4 horas. Las mezclas entonces se concentraron hasta sequedad, a fin de lograr los compuestos del título (117) y (118).

5

Ejemplo de preparación 10

Compuestos (119) y (120)

10

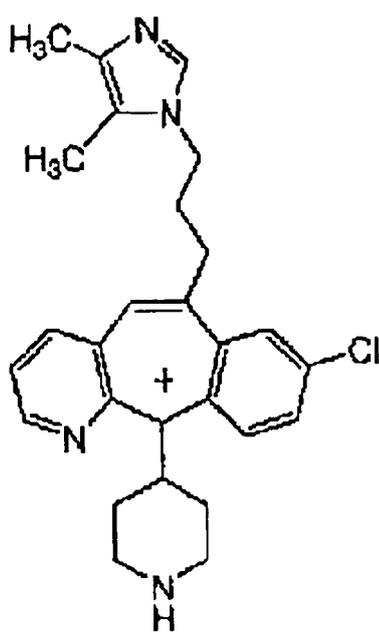
15

20

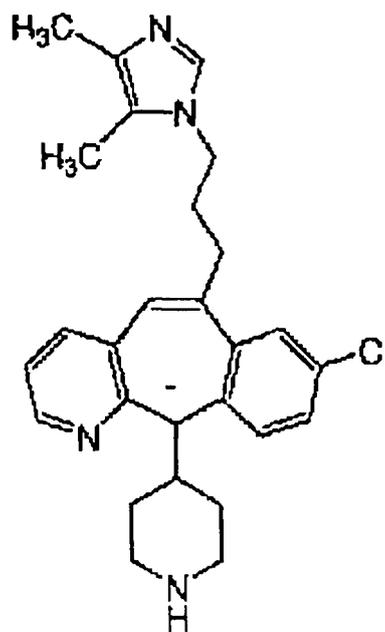
25

30

35



119



120

40

De manera similar a aquella descrita en el Ejemplo de preparación 9, Etapas A-K, sustituyendo con 4,5-dimetilimidazol en la Etapa J, se prepararon los compuestos del título (119) y (120).

45

50

55

60

65

Ejemplos 39-45

Con la reacción de los compuestos (100) o (101) del Ejemplo de preparación 7, de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, y la sustitución con el isocianato o cloroformiato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.

5

10

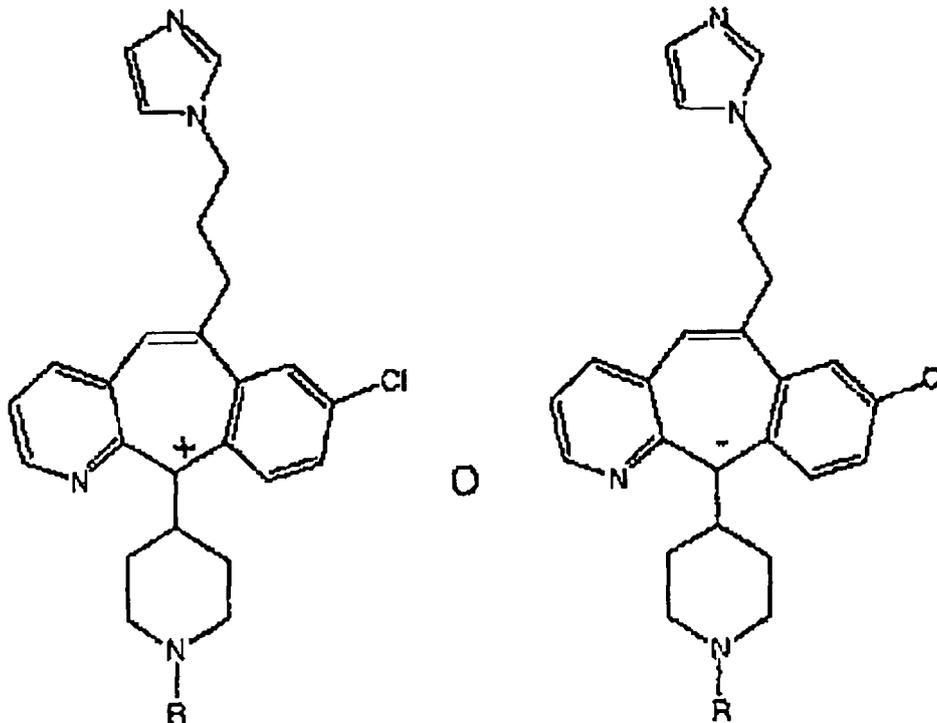
15

20

25

30

35



40

45

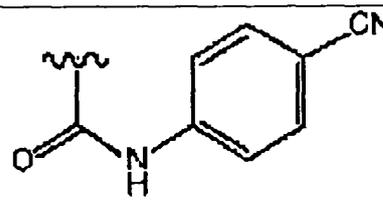
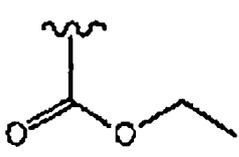
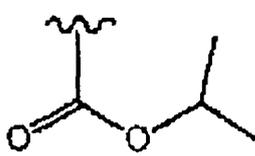
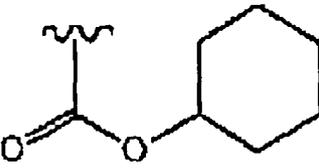
50

55

60

65

Ej.	R =	Comp. Nro.
39		(121) y (122)
40		(123) y (124)
41		(125) y (126)

42	 <p>Chemical structure of N-(4-cyanophenyl)acetamide. It consists of a benzene ring with a cyano group (-CN) at the para position and an acetamido group (-NH-C(=O)-CH₃) at the other para position. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetamido group.</p>	(127) y (128)
43	 <p>Chemical structure of ethyl acetate. It consists of an acetate group (-C(=O)-CH₃) linked to an ethyl group (-CH₂-CH₃) via an oxygen atom. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetate group.</p>	(129) y (130)
44	 <p>Chemical structure of isopropyl acetate. It consists of an acetate group (-C(=O)-CH₃) linked to an isopropyl group (-CH(CH₃)-CH₂-CH₃) via an oxygen atom. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetate group.</p>	(131) y (132)
45	 <p>Chemical structure of cyclohexyl acetate. It consists of an acetate group (-C(=O)-CH₃) linked to a cyclohexane ring via an oxygen atom. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetate group.</p>	(133) y (134)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplos 46-51

Con la reacción de los compuestos (102) o (103) del Ejemplo de preparación 8, de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, y la sustitución con el isocianato o cloroformiato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.

5

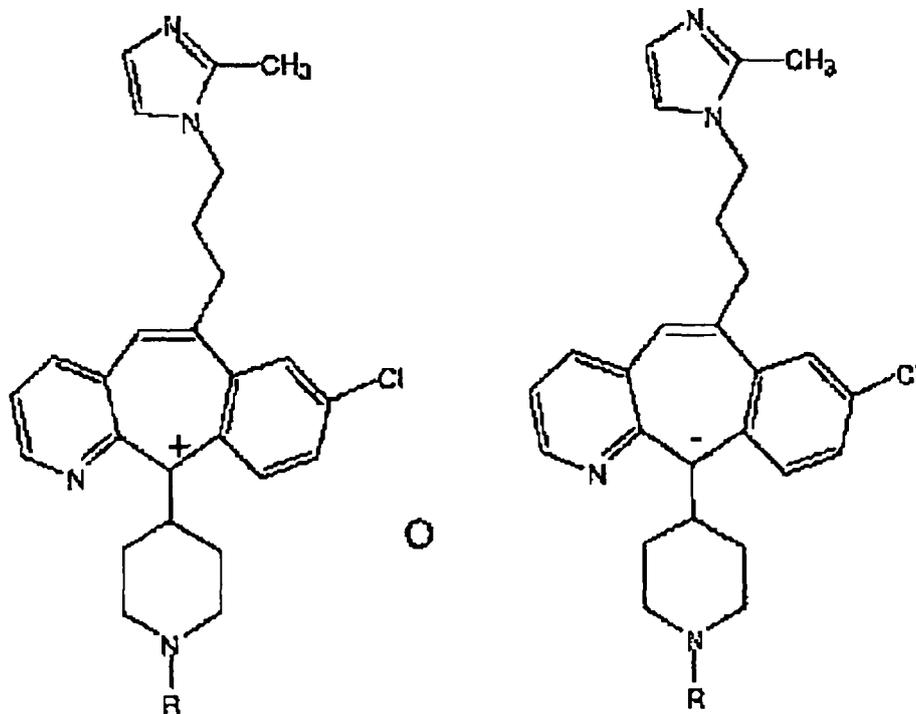
10

15

20

25

30



35

40

45

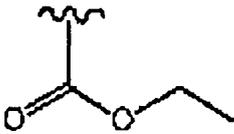
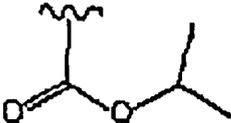
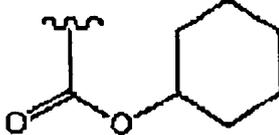
50

55

60

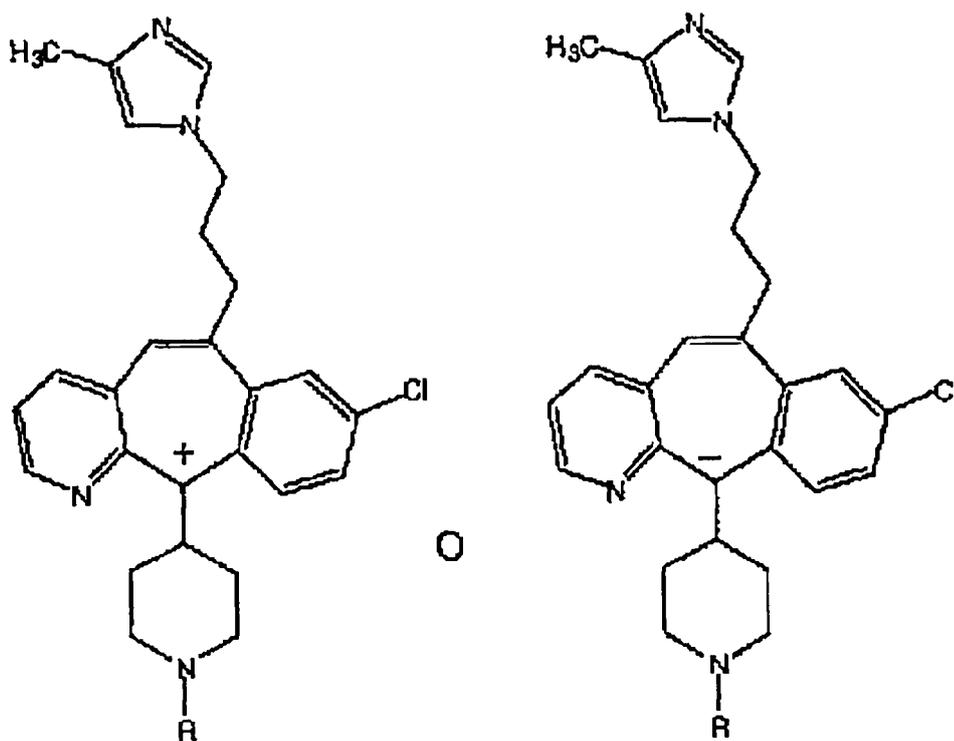
65

Ej.	R =	Comp. Nro.
46		(135) y (136)
47		(137) y (138)
48		(139) y (140)

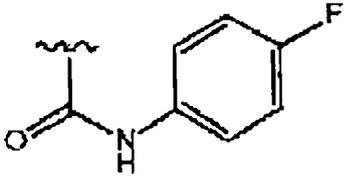
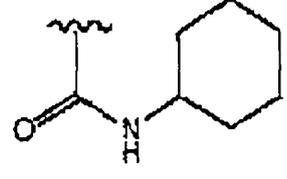
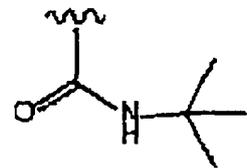
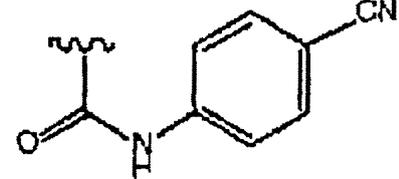
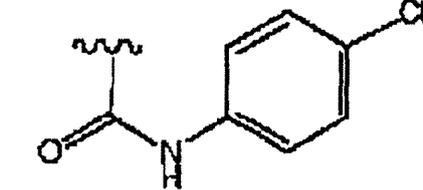
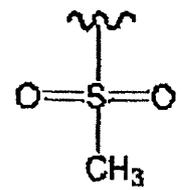
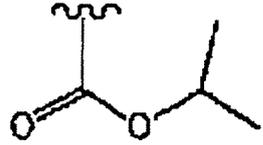
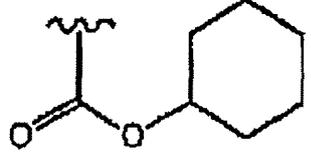
49		(141) y (142)
50		(143) y (144)
51		(145) y (146)

Ejemplos 52-59

Con la reacción de los compuestos (117) o (118) del Ejemplo de preparación 9, de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, y la sustitución con el isocianato, cloroformiato o cloruro de sulfonilo apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.

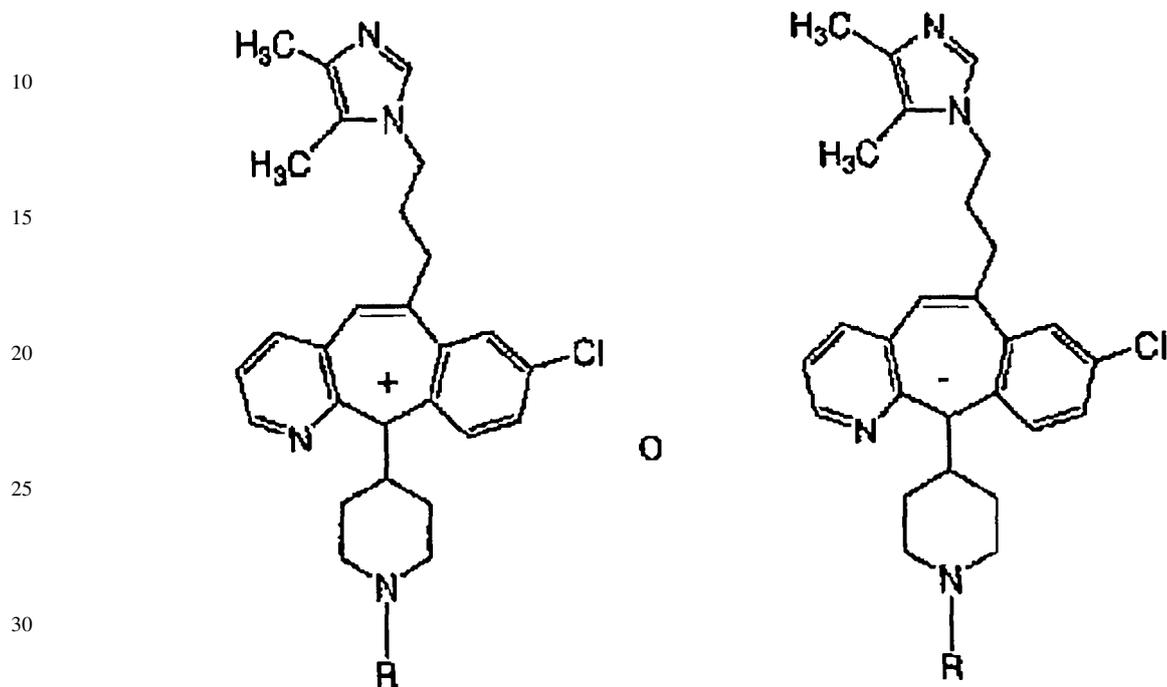


ES 2 284 686 T3

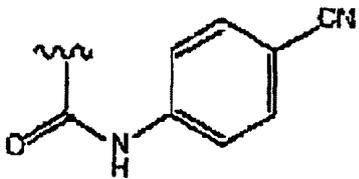
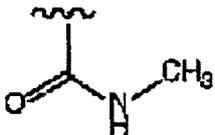
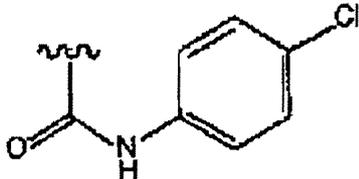
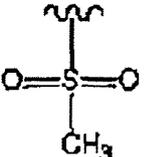
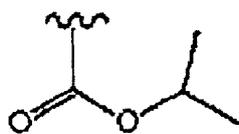
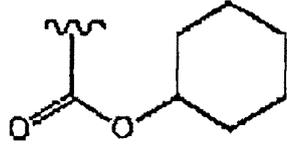
Ej.	R =	Comp. Nro.
52		(147) y (148)
53		(149) y (150)
54		(151) y (152)
55		(153) y (154)
56		(155) y (156)
57		(157) y (158)
58		(159) y (160)
59		(161) y (162)

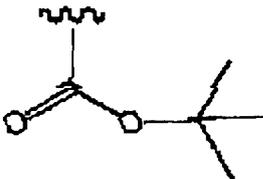
Ejemplos 60-69

Con la reacción de los compuestos (119) o (120) del Ejemplo de preparación 10, de la misma manera que se describe en el Ejemplo 13, y la sustitución con el isocianato, cloroformiato o cloruro de sulfonilo apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.



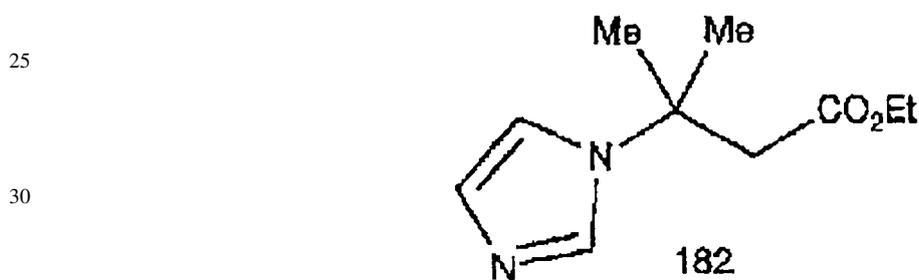
Ej.	R =	Comp. Nro.
60		(163) y (164)
61		(165) y (166)
62		(167) y (168)

63	 <p>Chemical structure of N-(4-cyanophenyl)acetamide. It consists of an acetamide group (CH₃-C(=O)-NH-) attached to a benzene ring at the para position relative to a cyano group (-CN). A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetamide group.</p>	(169) y (170)
64	 <p>Chemical structure of N-methylacetamide. It consists of an acetamide group (CH₃-C(=O)-NH-) with a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen atom. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetamide group.</p>	(171)
65	 <p>Chemical structure of N-(4-chlorophenyl)acetamide. It consists of an acetamide group (CH₃-C(=O)-NH-) attached to a benzene ring at the para position relative to a chlorine atom (-Cl). A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetamide group.</p>	(172) y (173)
66	 <p>Chemical structure of dimethyl sulfoxide (DMSO). It consists of a central sulfur atom (S) double-bonded to two oxygen atoms (O) and single-bonded to two methyl groups (-CH₃). A wavy line is attached to the sulfur atom.</p>	(174) y (175)
67	 <p>Chemical structure of isopropyl acetate. It consists of an acetate group (CH₃-C(=O)-O-) attached to an isopropyl group (-CH(CH₃)₂). A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetate group.</p>	(176) y (177)
68	 <p>Chemical structure of cyclohexyl acetate. It consists of an acetate group (CH₃-C(=O)-O-) attached to a cyclohexane ring. A wavy line is attached to the methyl carbon of the acetate group.</p>	(178) y (179)

69		(180) y (181)
----	---	---------------

Ejemplo de preparación 11

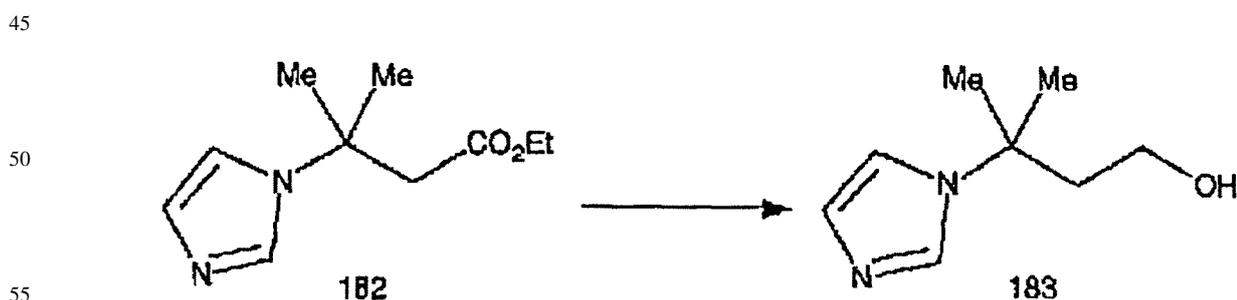
20 A. Preparación de Compuesto (182)



35 Se agitó 2,2-dimetil acrilato de etilo (50,0 g, 2,0 eq.) con imidazol (13,28 g, 200 mmol) a 90° durante 48 horas. La solución resultante se enfrió, se diluyó con 300 ml de H₂O-CH₂Cl₂ (1:1) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml), y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó por medio de la cromatografía instantánea, usando una solución de MeOH al 10% en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de obtener el producto puro en forma de un aceite transparente. CIMS: MH⁺ = 197.

40

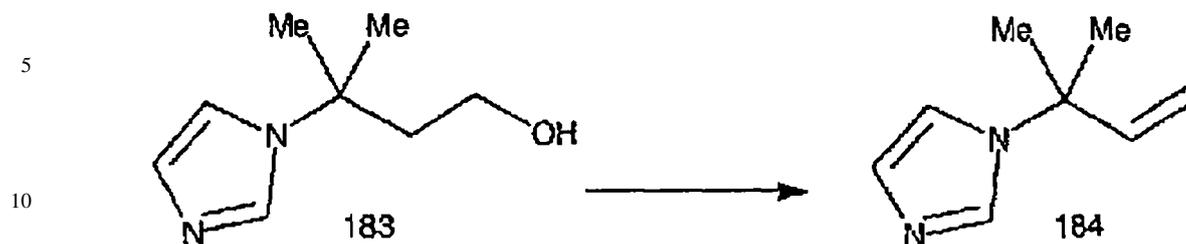
B. Preparación de Compuesto (183)



60 Una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 11, Etapa A (10,0 g, 50,96 mmol) se trató con LiAlH₄ (51 ml, solución 1 M en éter, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó una hora antes de apagar por medio de la adición, gota a gota, de Na₂SO₄ saturado (~3,0 ml). La suspensión resultante se secó con Na₂SO₄ (sólido), se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró a fin de obtener el producto bruto, que luego se usó sin otra purificación. CIMS: MH⁺ = 155.

65

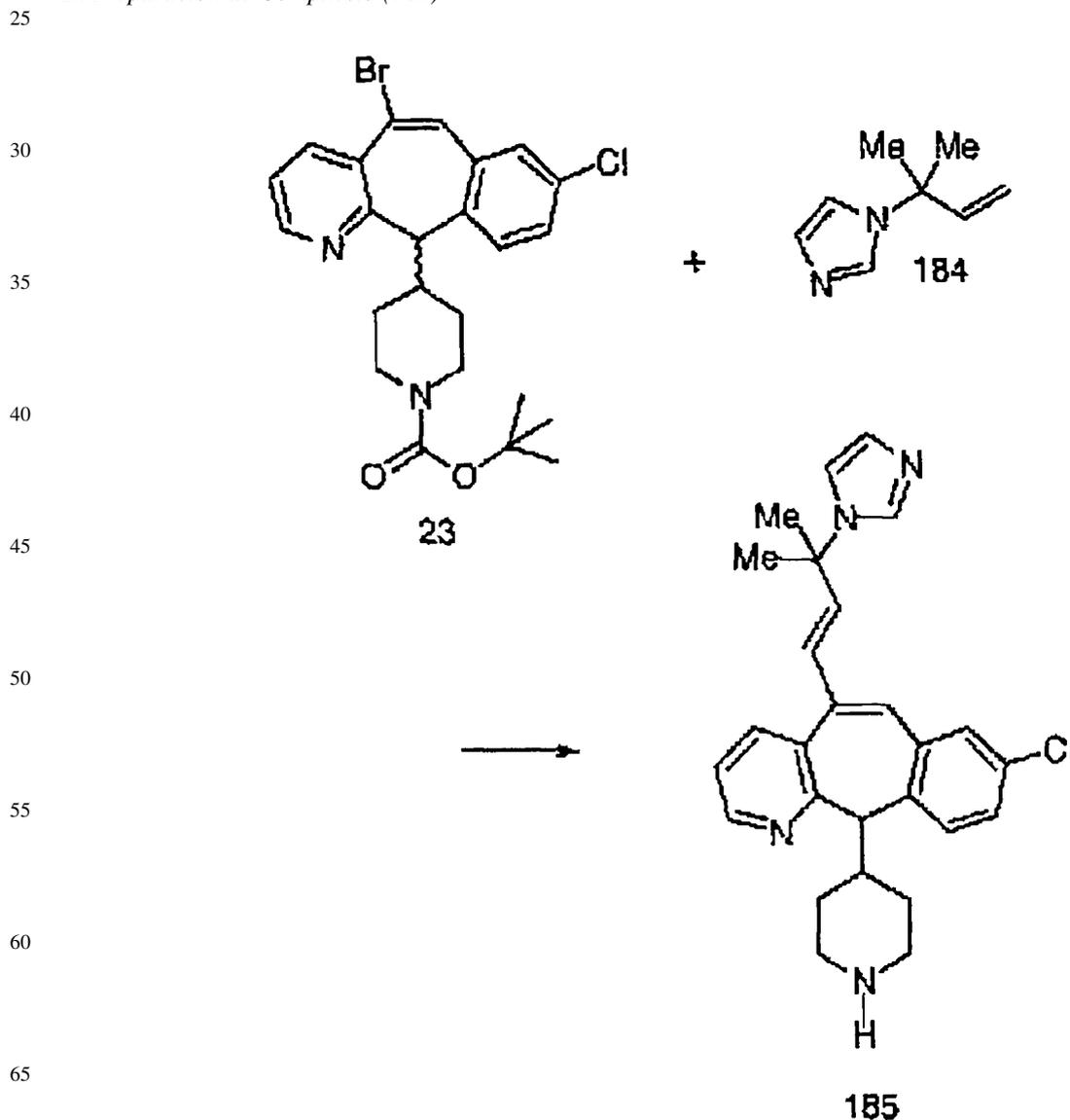
C. Preparación de Compuesto (184)



15 Se agregó yodo (3,83 g, 1,2 eq.) a una solución de Ph_3P (3,95 g, 1,2 eq.) e imidazol (1,02 g, 1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (30 ml), en porciones, en un lapso de 15 min; a continuación, se agregó una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 11, Etapa B (3,83 g, 12,56 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora, antes de concentrar al vacío. El residuo se disolvió en THF (100 ml), se trató con KOt-Bu (4,51 g, 3,2 eq.) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml), se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por medio de la cromatografía instantánea, usando EtOAc puro y luego 5% de MeOH en EtOAc como eluyente, a fin de obtener un aceite de color amarillo pálido (184).

20

D. Preparación de Compuesto (185)



ES 2 284 686 T3

Se agregó Pd(OAc)₂ (0,023 g, 10% en moles) a una solución del compuesto del título (184) del Ejemplo de preparación 11, etapa C (0,30 g, 2,0 eq.), compuesto (23) (0,50 g, 1,02 mmol), Bu₄NBr (0,66 g, 2,0 eq.), TEA (2,84 ml, 20 eq.) y K₂CO₃ (0,70 g, 5,0 eq.) en DMF (10 ml). La solución resultante se calentó a 100°C durante 48 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml), se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, usando una solución de 8% de MeOH en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de lograr una mezcla 4:1 del compuesto (184) y producto acoplado (185). Esta mezcla (0,27 g) se agitó en CH₂Cl₂: TFA (7,0 ml, 5:2) durante 1,5 horas. El producto bruto se concentró a presión reducida, se neutralizó con NaOH (1 N) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante la cromatografía instantánea usando una solución al 15% (10% de NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de obtener el compuesto del título (185) en forma de un sólido de color tostado. LCMS: MH⁺ = 445.

15 Ejemplo 70

Preparación de Compuesto (186)

20

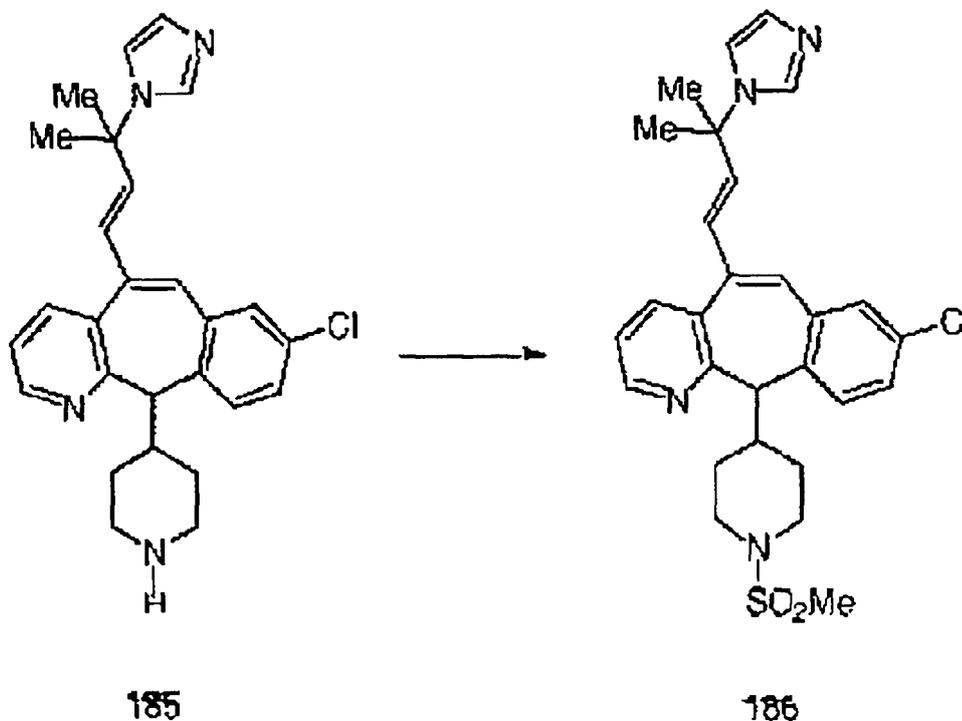
25

30

35

40

45



50

55

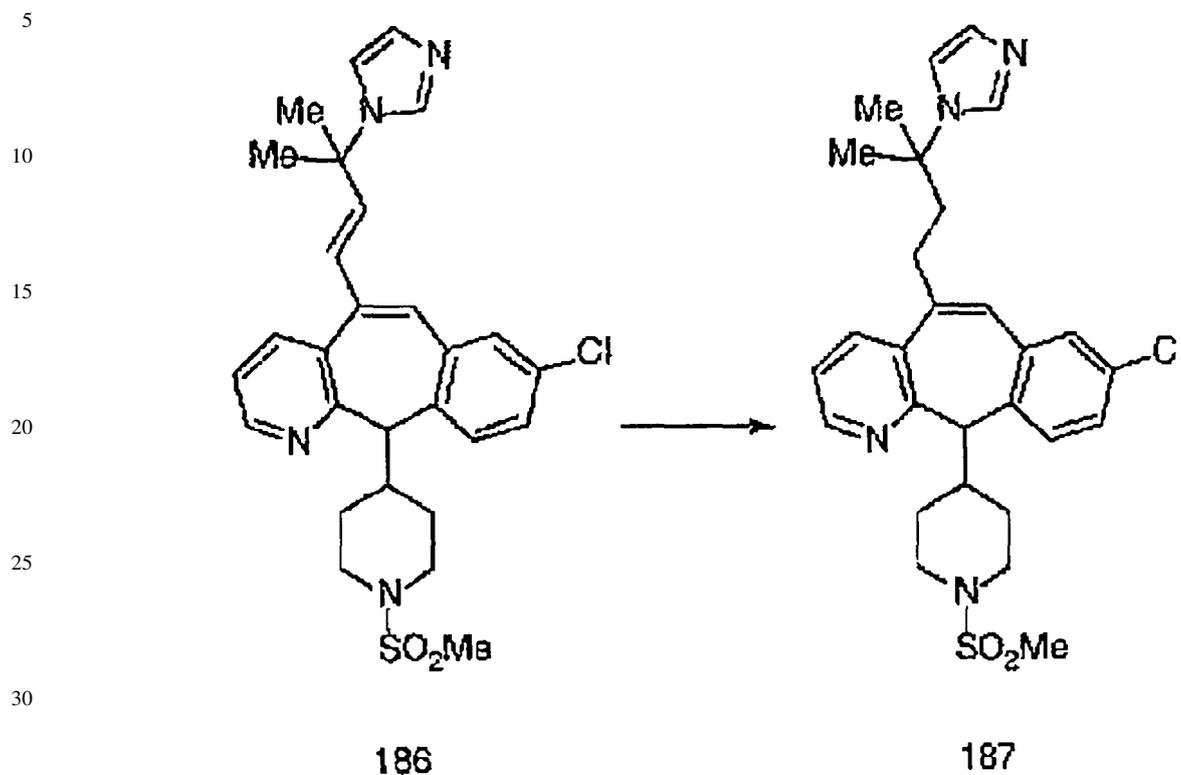
60

65

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,005 ml, 1,3 eq.) a una solución de compuesto (185) del Ejemplo de preparación 11, Etapa D (0,02 g, 0,045 mmol) y TEA (0,010 ml, 1,5 eq.) en CH₂Cl₂ (1 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, y se diluyó con NaHCO₃ saturado (5 ml), se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea, usando una solución al 8% (10% de NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de lograr el compuesto del título (186) en forma de un sólido de color tostado; p. f.: 124-129°C; LCMS: MH⁺ = 523.

Ejemplo 71

Preparación de Compuesto (187)



35

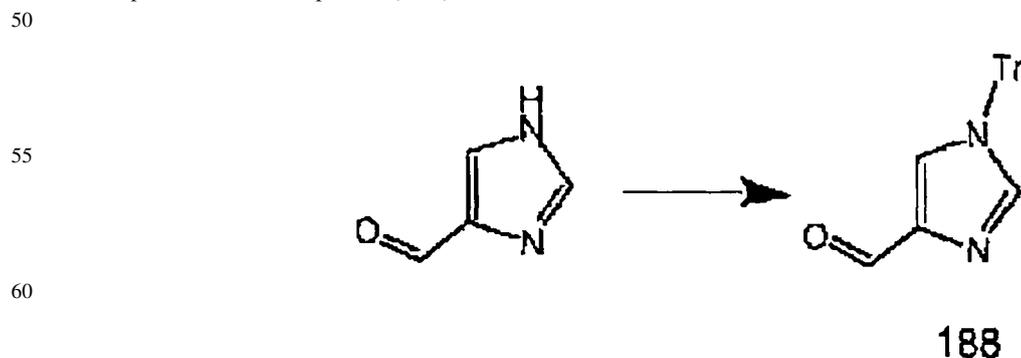
40

45

Se agregó pTosNHNH₂ (0,085 g, 3 eq.) a una solución de compuesto (186) del Ejemplo 70 (0,08 g, 0,0153 mmol) y DBU (0,11 ml, 5,0 eq.) en tolueno (5 ml), y la solución resultante se calentó hasta reflujo. Posteriormente, cada 2 horas durante un período de 6 horas, la solución se enfrió; se agregó cantidad adicional de pTOSNHNH₂ (3,0 eq.), y la solución se calentó hasta reflujo. Después de calentar a reflujo durante 2 horas luego de la adición final, la solución se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó por medio de la cromatografía de columna instantánea, usando una solución al 5% (10% de NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de obtener el compuesto del título (187) en forma de un sólido de color tostado; p. f.: 112-116°C; LCMS: MH⁺ = 525.

Ejemplo de preparación 12

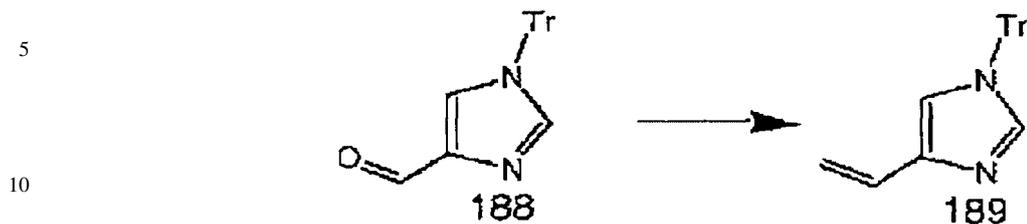
A. Preparación de Compuesto (188)



65

El compuesto de la literatura 1H-imidazol-4-carbaldehído se tritiló de acuerdo con el procedimiento de la literatura, descrito en la referencia de Kelley y col.: *J. Med. Chem.*, 20 (5) (1977), 721, a fin de lograr el compuesto del título (188).

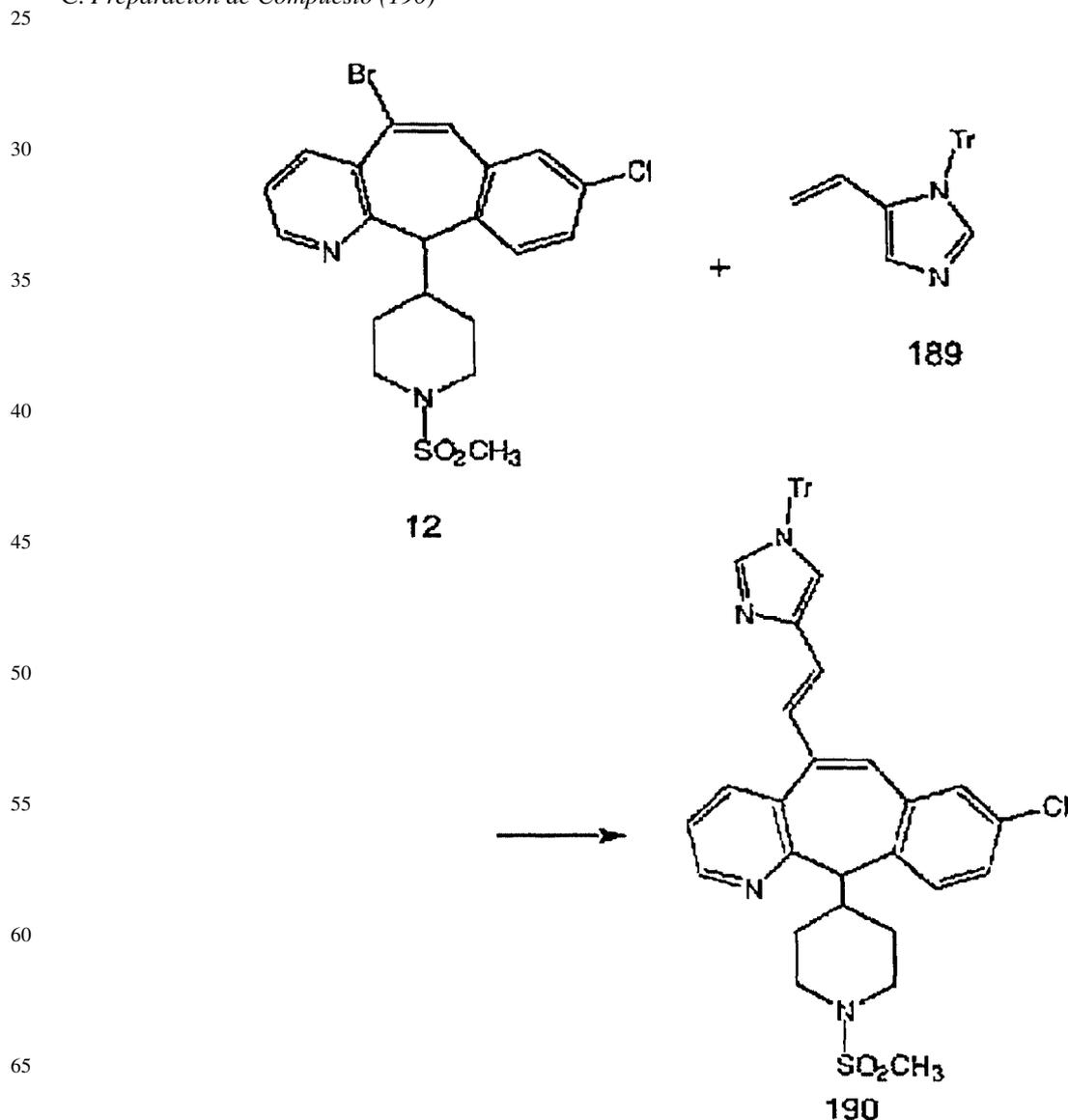
B. Preparación de Compuesto (189)



15 Se agregó nBuLi (2,00 ml, 2,2 eq.; 1,7 M en hexanos), gota a gota, a $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1,4 g, 2,3 eq.) en THF (10 ml). La solución resultante de color anaranjado se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, antes de enfriar hasta -78°C y agregar el 1(3H)-imidazol-4-carbaldehído protegido con tritilo (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (7,0 ml). La solución resultante se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se apagó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía instantánea usando una solución de hexanos al 45% en EtOAc como el eluyente, a fin de lograr el compuesto del título (189) en forma de un sólido de color blanco.

20

C. Preparación de Compuesto (190)

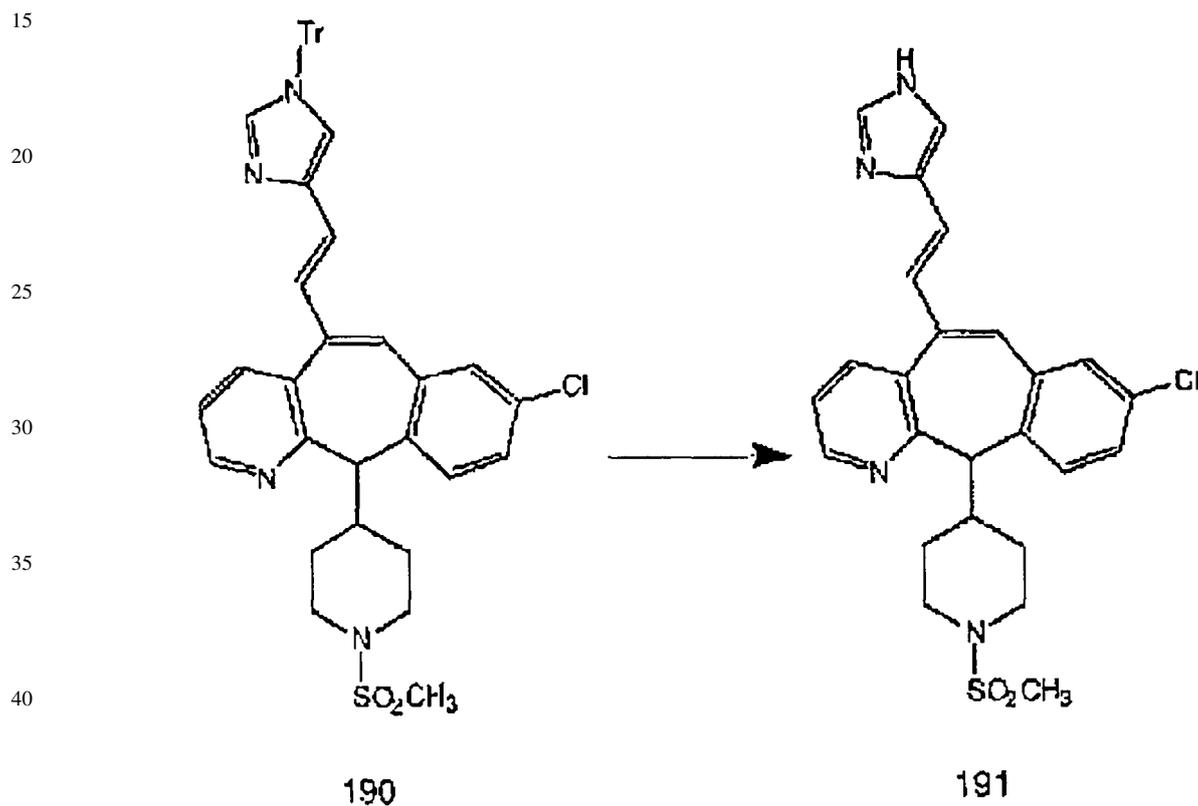


ES 2 284 686 T3

Se agregó Pd(OAc)₂ (0,021 g, 0,10 eq.) a una solución de compuesto (12) del Ejemplo de preparación 2, Etapa B (0,44 g, 0,95 mmol), compuesto (189) del Ejemplo de preparación 12, Etapa B (0,32 g, 1,0 eq.), Bu₄NBr (0,61 g, 2,0 eq.) y K₂CO₃ (0,66 g, 5,0 eq.) en DMF (8,0 ml). La solución resultante se calentó hasta 100°C durante la noche, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml), se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea usando 100% de EtOAc como el eluyente. LCMS: 723 (MH⁺).

10 Ejemplo 72

Preparación de Compuesto (191)



A una solución del compuesto del título del Ejemplo de Preparación 12, Etapa C (1,43 g, 1,97 mmol) en agua (70 ml) se agregó AcOH (70 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición, gota a gota, de 50% (p/p) de NaOH. La solución luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml), y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea usando una solución al 10% (10% de NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como el eluyente; p. f. = 190°C (desc.); LCMS: MH⁺ = 483.

55

60

65

Ejemplo 73

Separación de Compuestos (192) y (193)

5

10

15

20

25

30

35

40

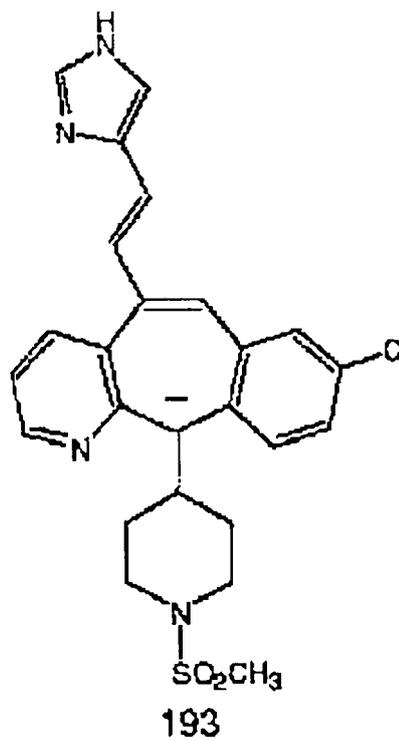
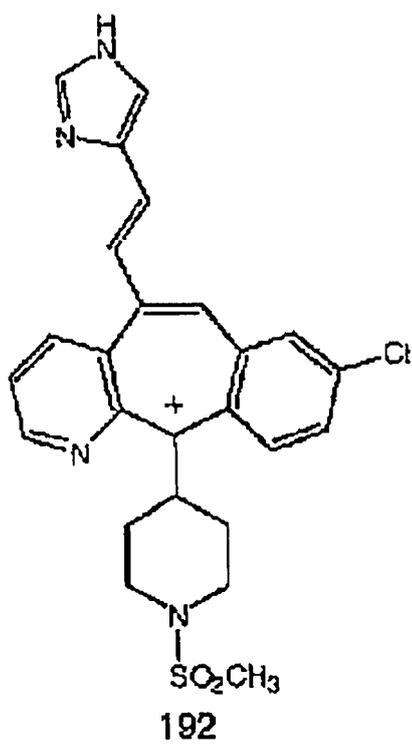
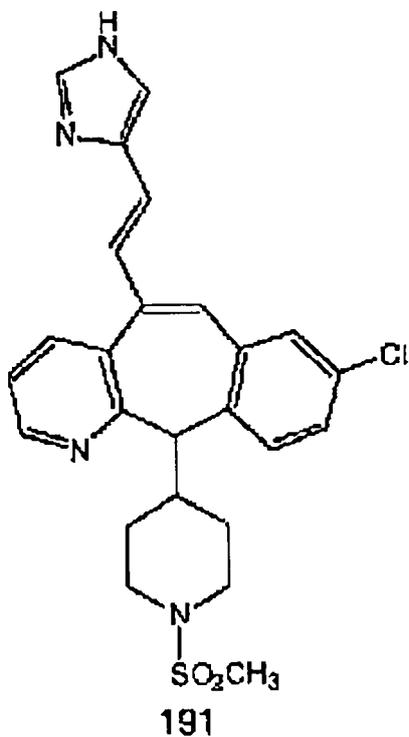
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

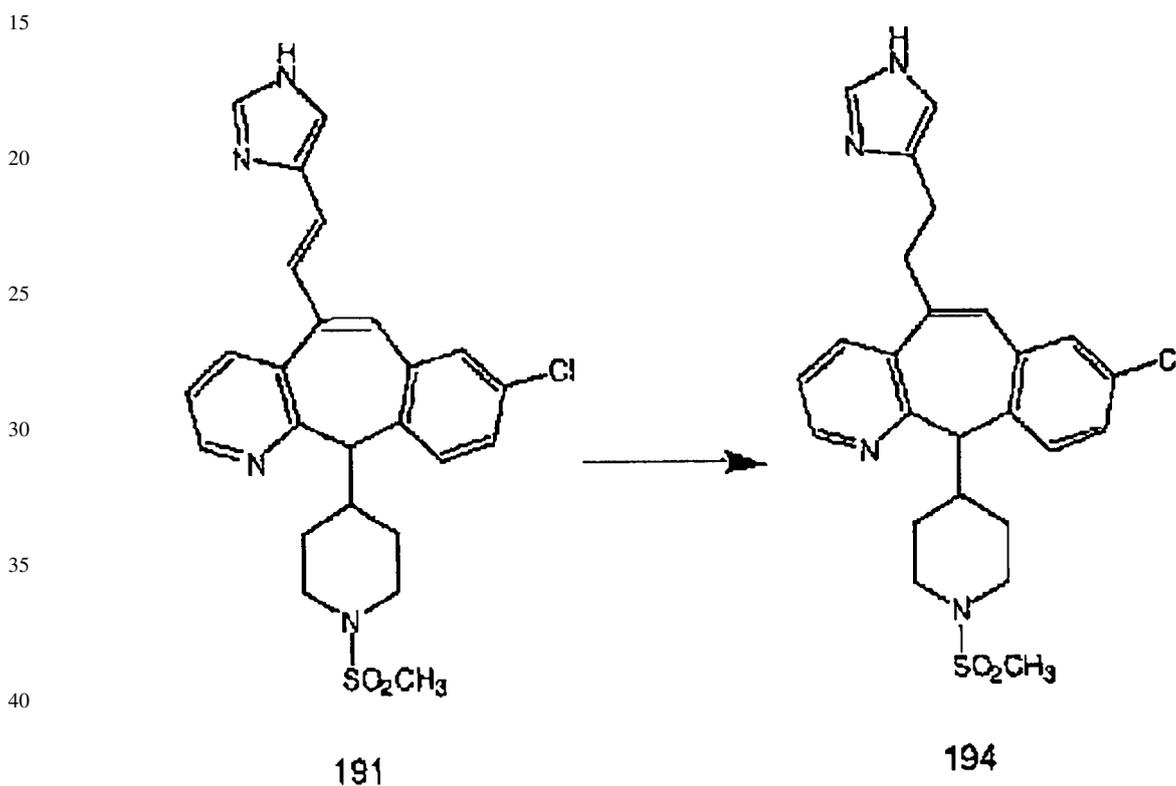
El compuesto del título (191) del Ejemplo 72 se separó en enantiómeros individuales (+) y (-), mediante la HPLC preparatoria usando una columna ChiralPack AD, eluyendo con 70:30 de hexanos:iPrOH con 0,2% de dietilamina como eluyente.

5 Compuesto (192): FABMS: $MH^+ = 481$; p. f. = 109-112; $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ (2,0 mg en 2,0 ml MeOH).

Compuesto (193): FABMS: $MH^+ = 481$; p. f. = 126-129; $[\alpha]_D^{20} = -367^\circ$ (2,0 mg en 2,0 ml MeOH).

10 Ejemplo 74

Preparación de Compuesto (194)



El compuesto del título (191) del Ejemplo 72 se disolvió en tolueno (50 ml), y se agregaron DBU (0,26 ml, 5,0 eq.) y pTOSNHNH₂ (0,33 g, 3,3 eq.). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas, antes de enfriar hasta temperatura ambiente y agregar cantidad adicional de pTOSNHNH₂ (0,33 g, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas adicionales, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea, usando una solución al 5% (10% de NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como eluyente, a fin de obtener el producto puro (194); p. f.: 158-162°C; LCMS: $MH^+ = 483$.

Ejemplo 75

Separación de Compuestos (195) y (196)

5

10

15

20

25

30

35

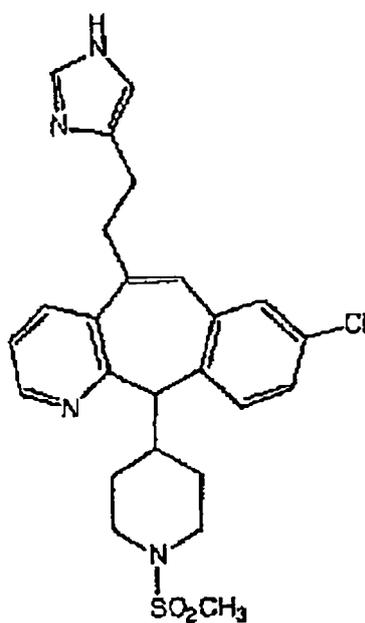
40

45

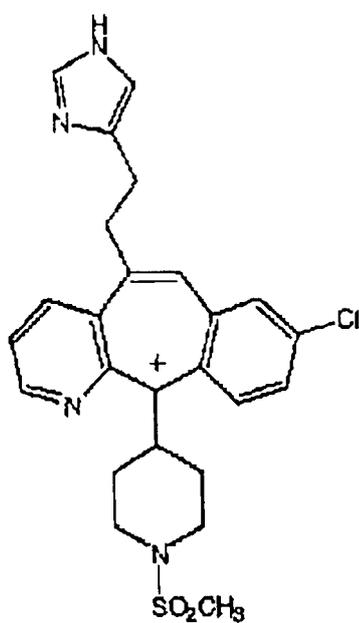
50

55

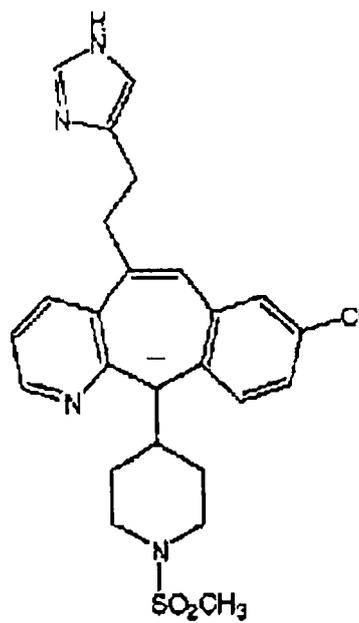
60



191



195



196

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 73 anterior, se separaron los siguientes enantiómeros.

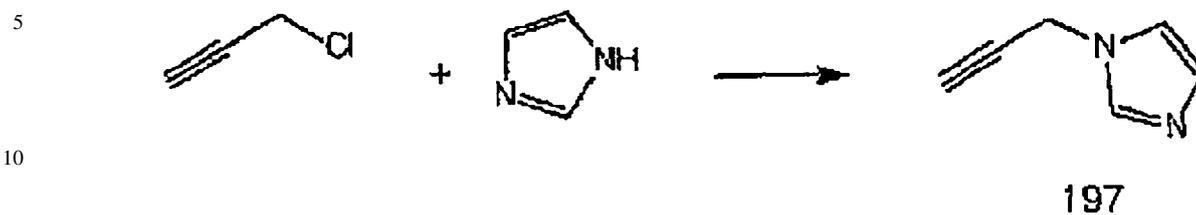
65

Compuesto (195): LCMS: $MH^+ = 483$; p. f. = 129-131°C; $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ (2,0 mg en 2,0 ml MeOH).

Compuesto (196): LCMS: $MH^+ = 483$; p. f. = 125-126°C; $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (2,0 mg en 2,0 ml MeOH).

Ejemplo de preparación 13

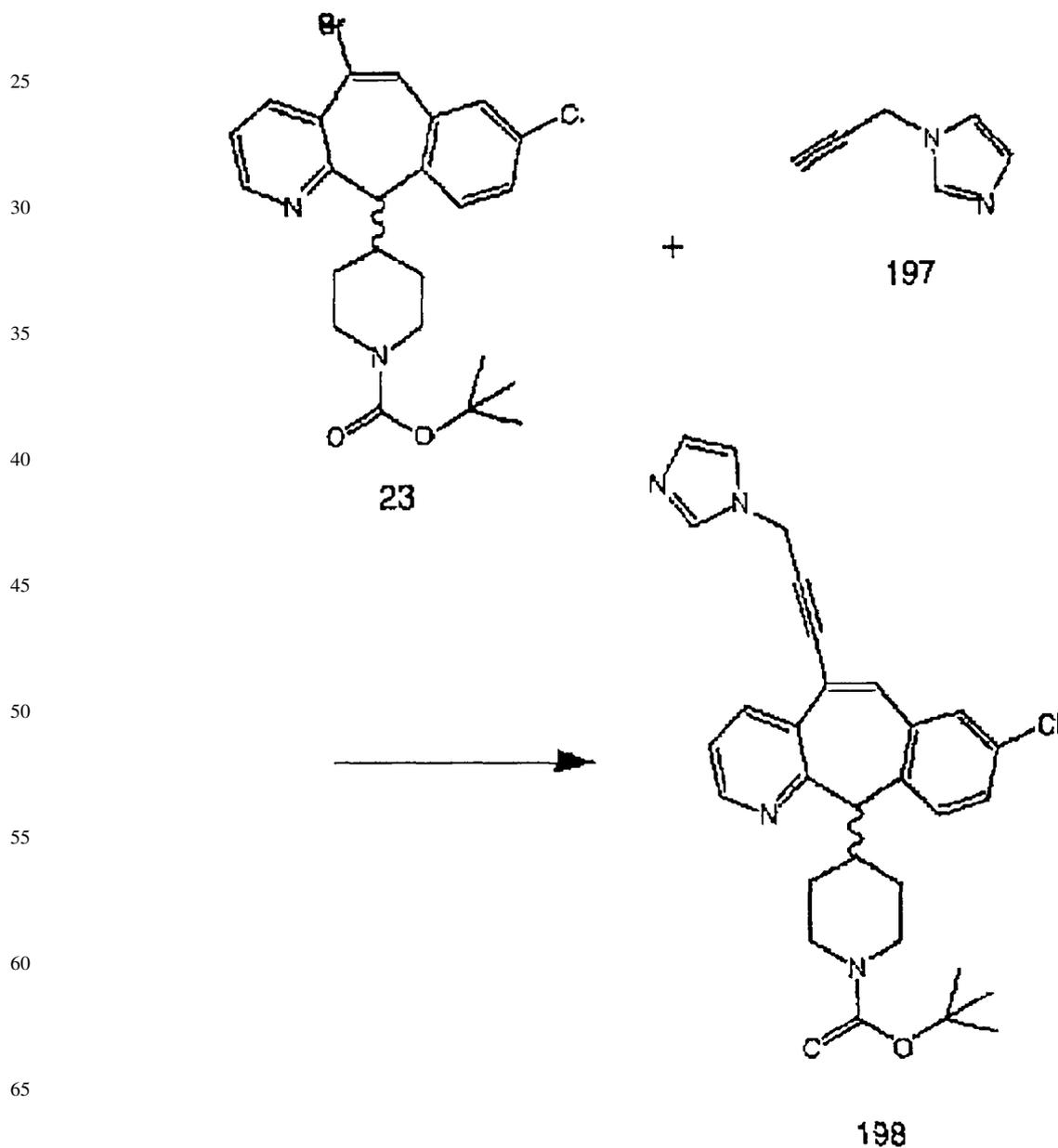
Preparación de Compuesto (197)



15 Se combinaron imidazol (2,50 g, 36,72 mmol) y alúmina básica (15 g) y se agitaron durante 15 min, antes de agregar cloruro de propargilo (2,66 ml, 1,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 84 horas y se suspendió en EtOAc. La suspensión se filtró, y el filtrado se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se concentró a presión reducida, a fin de obtener un aceite transparente.

Ejemplo 76

Preparación de Compuesto (198)

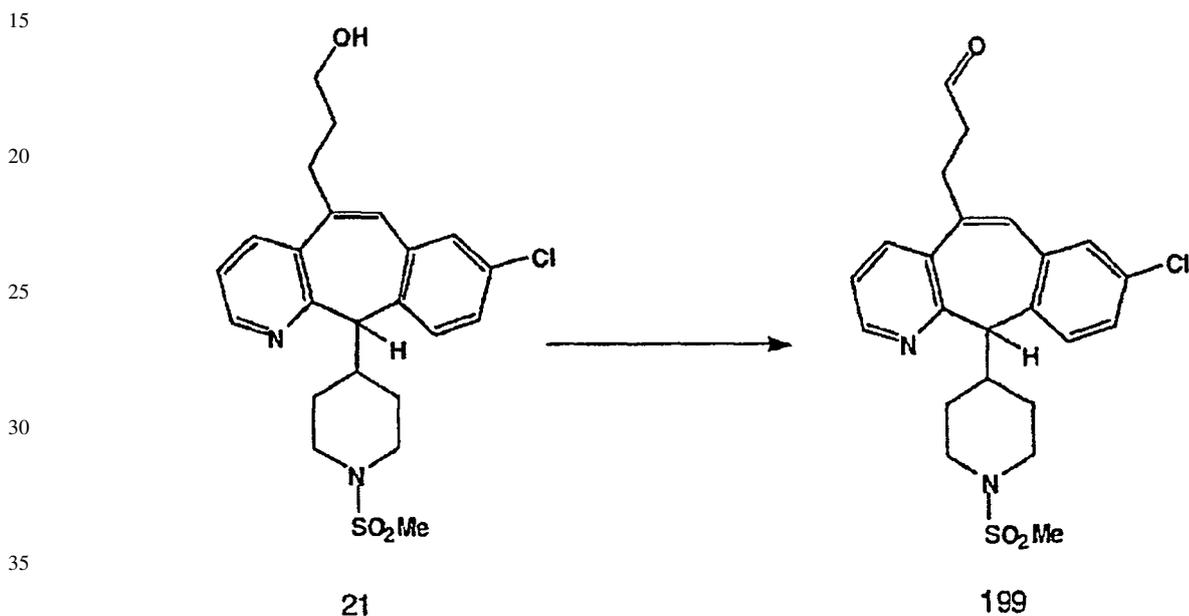


ES 2 284 686 T3

Una solución de compuesto (23) (0,50 g, 1,02 mmol) y compuesto (197) del Ejemplo de Preparación 13 (0,22 g, 2,0 eq.) en TEA (3,0 ml) y piridina (0,5 ml) se desoxigenó durante 15 minutos, antes de agregar $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,018 g, 2,5% en moles) y CuI (0,002 g, 1,0% en moles). La solución resultante se calentó un período de 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea usando una solución al 8% de MeOH en CH_2Cl_2 como el eluyente; p. f.: 109-112°C; LCMS: 515 (MH^+).

10 Ejemplo de preparación 14

A. Preparación de Compuesto (199)



40 El compuesto (21) del Ejemplo de Preparación 3, Etapa C (2,83 g, 6,37 mmol) se disolvió en 120 ml de diclorometano y 0,16 ml de agua desionizada. Se agregó periodinano de Dess-Martin (3,85 g, 9 mmol) como un sólido, a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación, se agregó una solución al 20% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron, y la capa de diclorometano se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, a fin de obtener el producto del título (199). FABMS: 445 (MH^+).

45

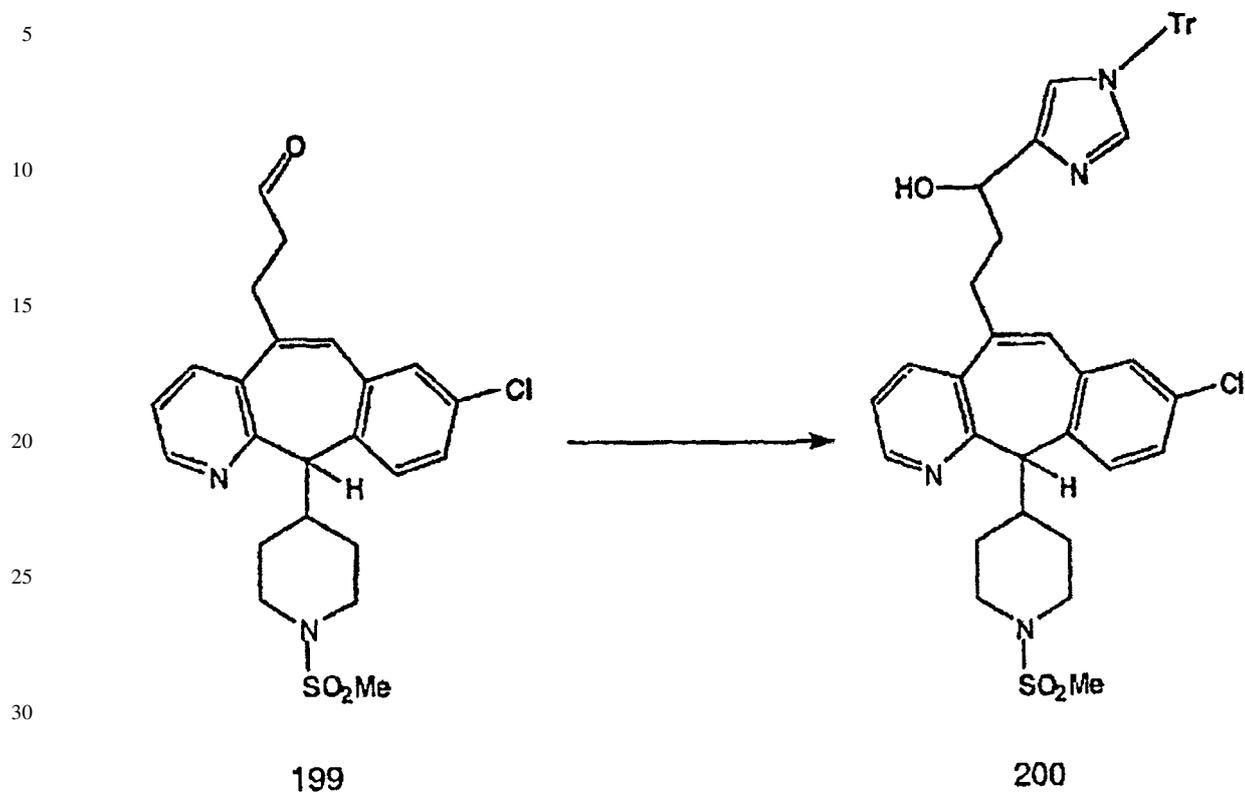
50

55

60

65

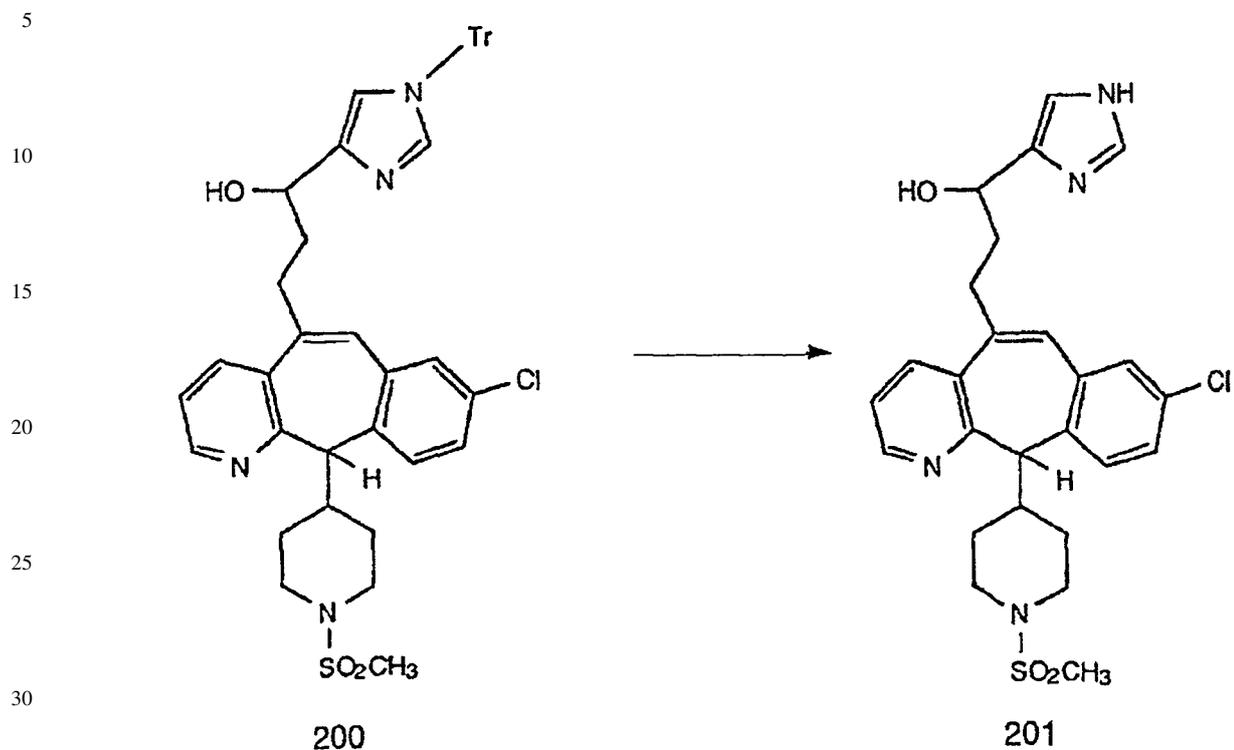
B. Preparación de Compuesto (200)



Se disolvió 4-yodo-1-tritil-imidazol (preparado de acuerdo con el procedimiento de la literatura: Kirk, Kenneth L.; *J. Heterocycl. Chem.*, EN; 22; 1985; 57-59) (0,48 g, 1,1 mmol) en 5 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,36 ml), y la mezcla de reacción se agitó. Después de 30 minutos, se disolvió el compuesto (199) (0,44 g, 1 mmol) en 5 ml de diclorometano, y se agregó a la mezcla de reacción, con agitación. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con solución de cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, para obtener un residuo sólido. El producto se sometió a la cromatografía en una columna de gel de sílice instantánea, usando acetato de etilo como el eluyente, a fin de obtener el compuesto del título (200). FABMS: 756 (MH⁺).

Ejemplo 77

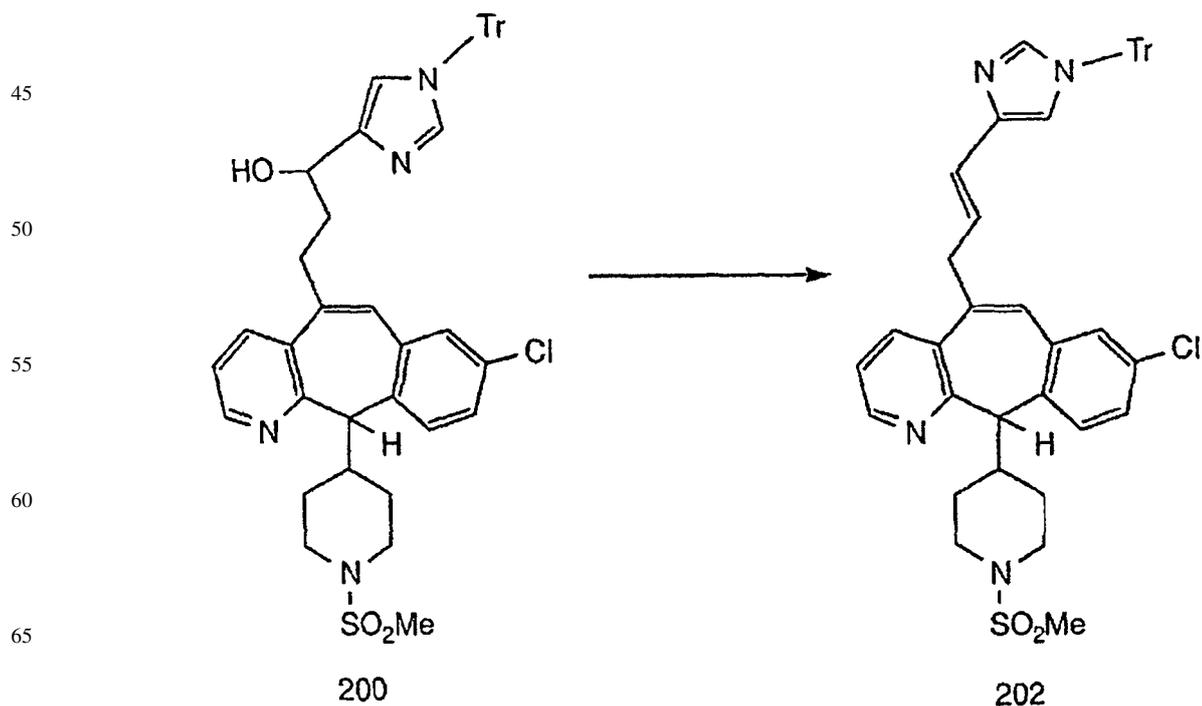
Preparación de Compuesto (201)



35 Se disolvió el compuesto (200) (0,6 g) en 10 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente. Después de 7 horas, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío, y se cromatografió en gel de sílice usando 5% de metanol, 2 N:amoníaco/diclorometano, a fin de obtener el compuesto del título (201). FABMS: 514 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 15

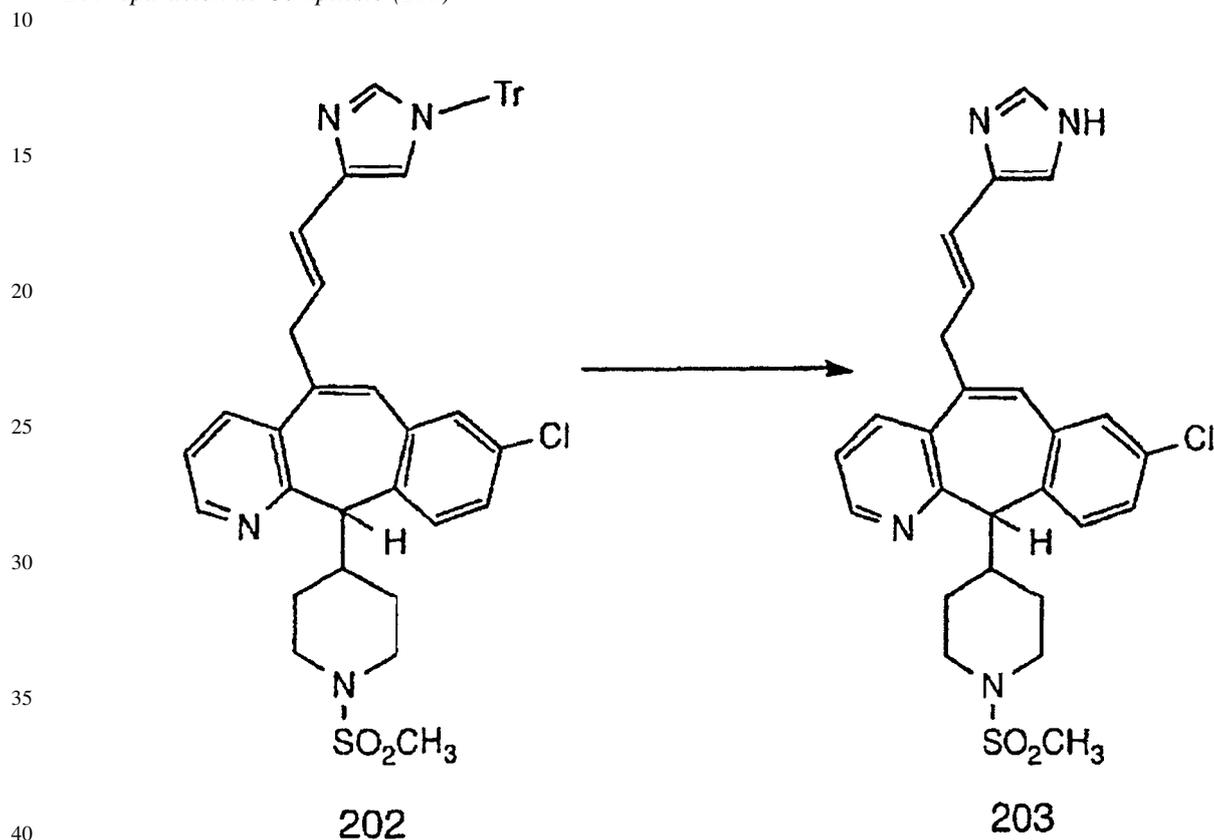
40 A. Preparación de Compuesto (202)



ES 2 284 686 T3

El compuesto (200) (0,5 g, 0,66 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano. Se agregaron trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,062 ml, 0,79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se agregó la mezcla de reacción a salmuera y se extrajo con diclorometano, tres veces. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío a fin de obtener un residuo, que se sometió a la cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo como el eluyente, a fin de lograr el compuesto del título (202). FABMS: 537 (MH⁺).

B. Preparación de Compuesto (203)



El compuesto (202) se destriló de la misma manera que en el Ejemplo 77, para lograr el compuesto del título (203). FABMS: 495 (MH⁺).

45

50

55

60

65

Ejemplo 78

Preparación de Compuestos (205; 206)

5

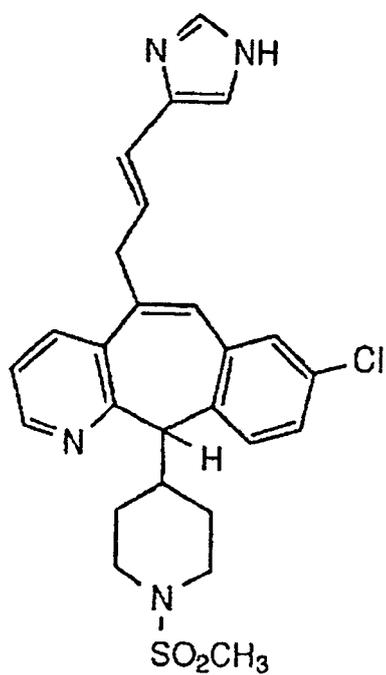
10

15

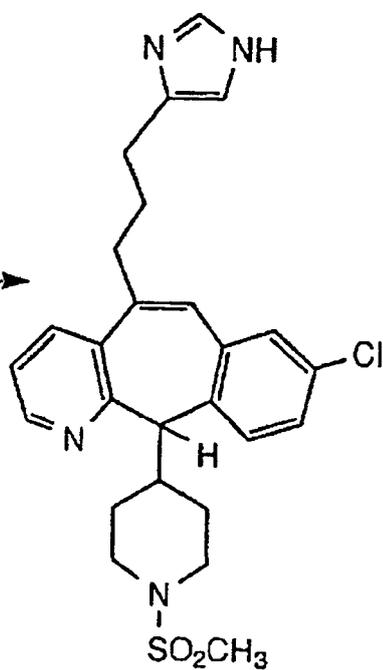
20

25

30



203



204

35

40

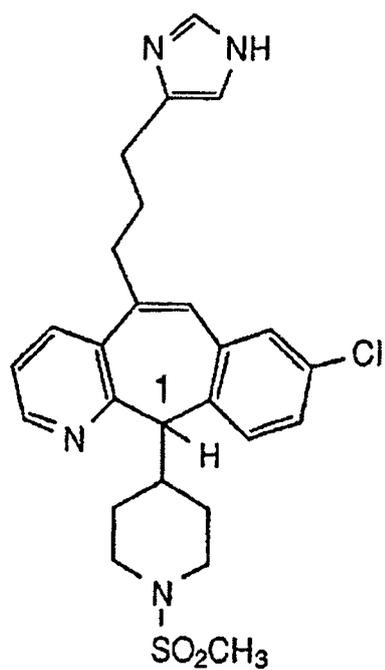
45

50

55

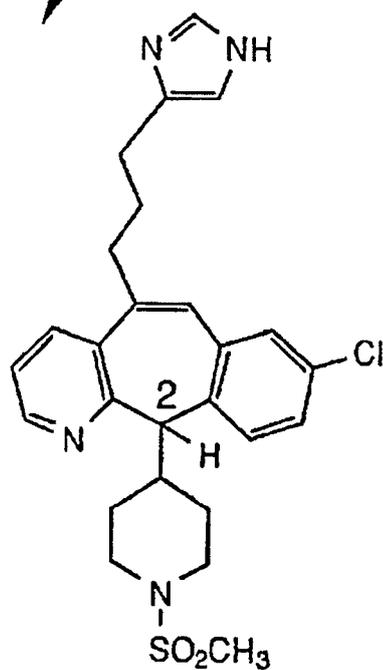
60

65



205

+



206

ES 2 284 686 T3

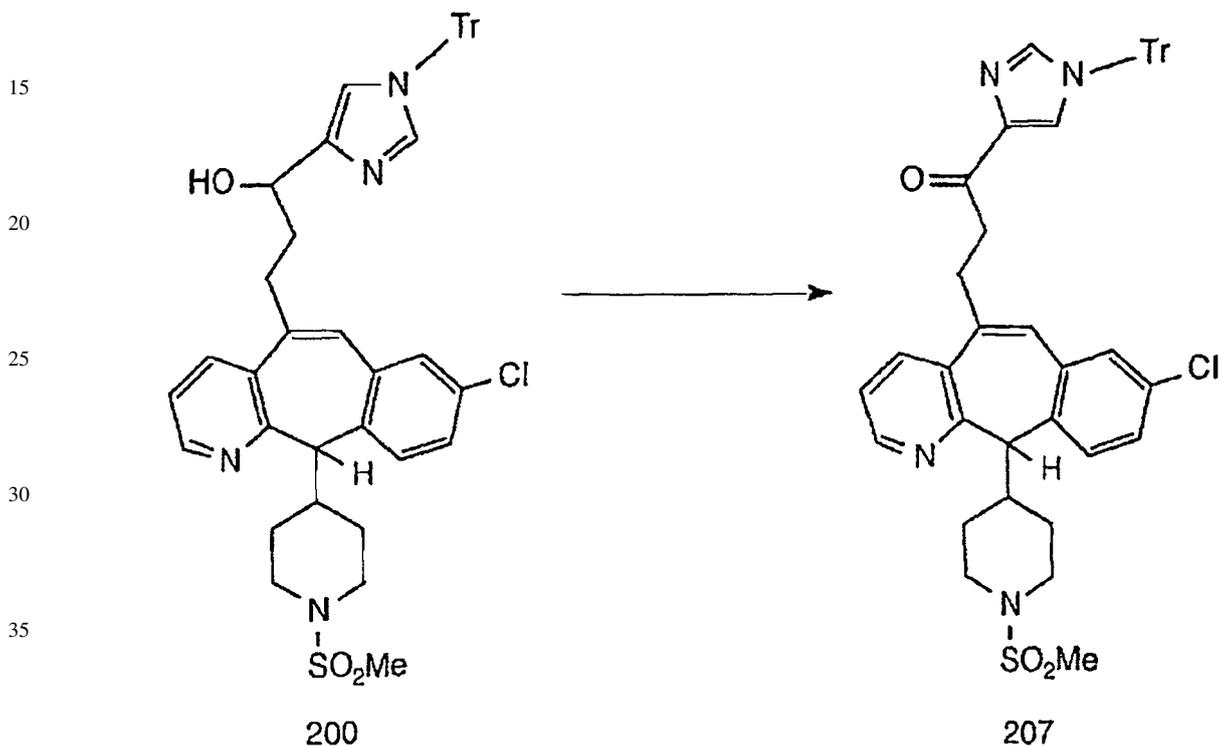
El compuesto (203) (77 mg) se hidrogenó sobre PtO_2 en etanol a hidrógeno atmosférico, durante 24 horas. Después de la filtración del catalizador, y de la evaporación del etanol y la cromatografía en una columna de HPLC Chiral Technologies® AD, se obtuvo el producto del título en forma de dos enantiómeros puros (205) y (206). FABMS: 497 (MH^+).

5

Ejemplo de preparación 16

Preparación de Compuesto (207)

10



40

El compuesto (200) (0,15 g, 0,198 mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano y 5 ul de agua desionizada. Se agregó periodinano de Dess-Martin (0,12 g, 0,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación, se agregaron 5 ml de una solución al 20% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales. Las capas se separaron, y la capa de diclorometano se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, a fin de obtener el producto del título (207). FABMS: 753 (MH^+).

45

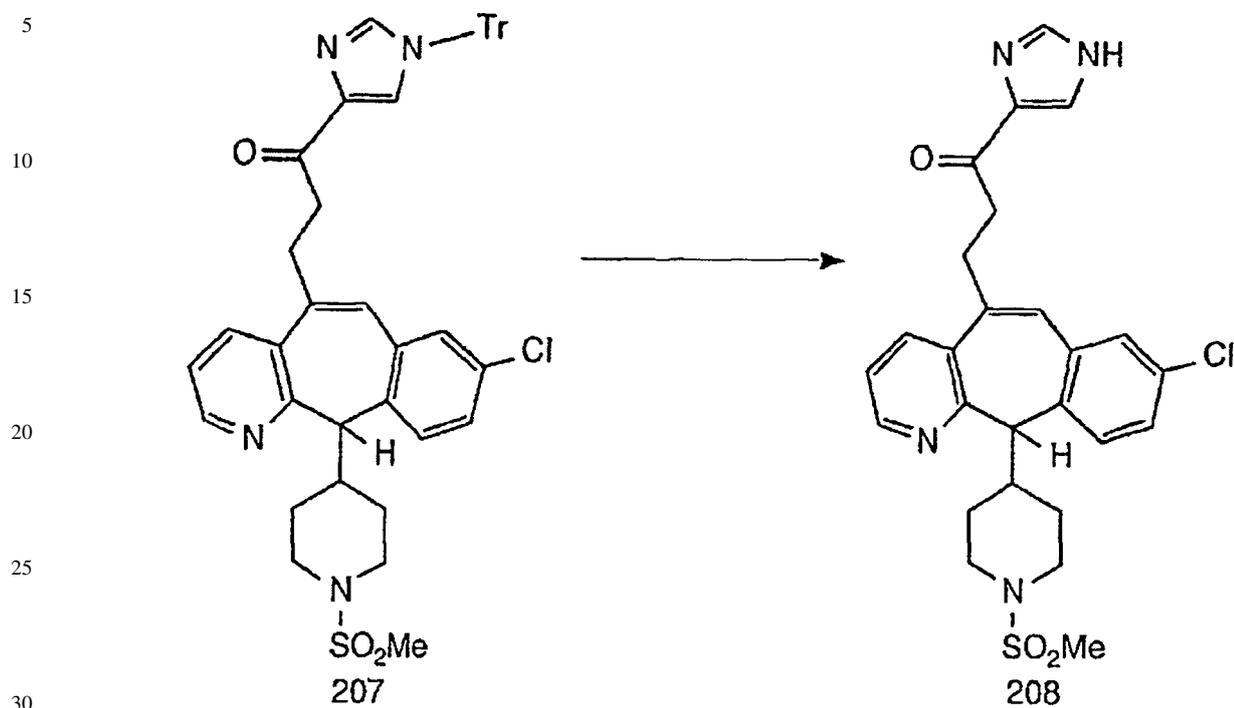
50

55

60

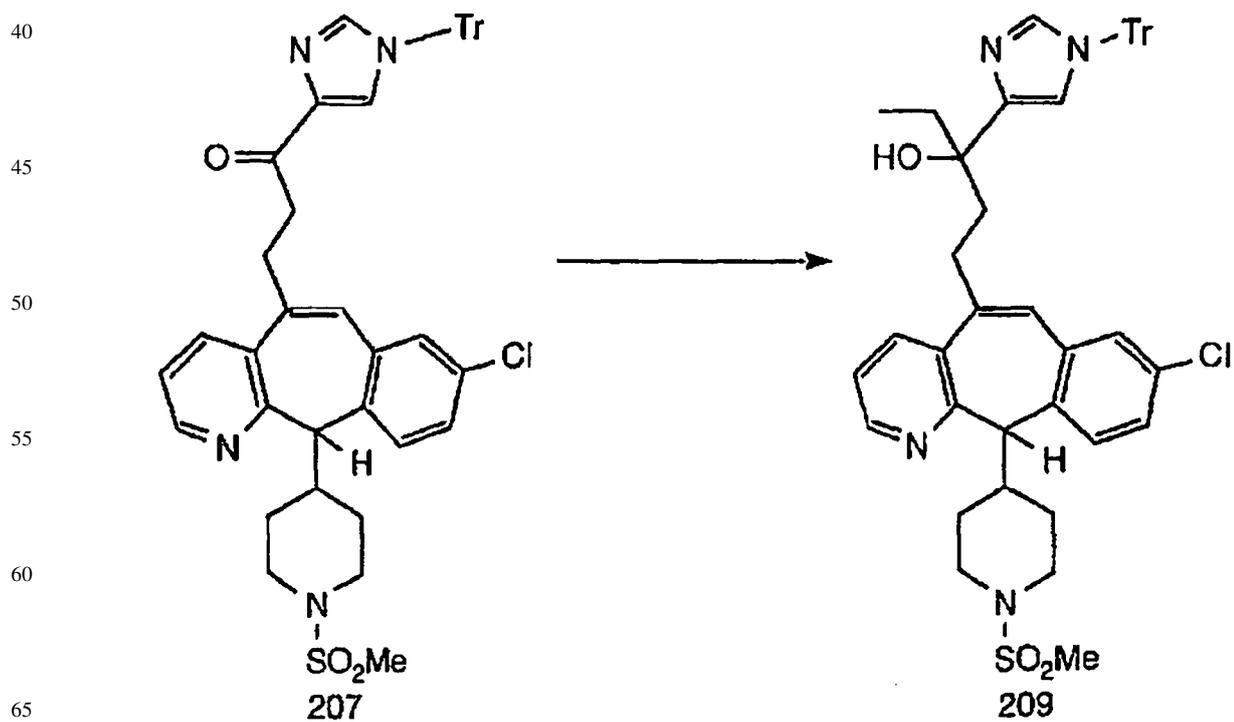
65

Ejemplo 79

Preparación de Compuesto (208)

El compuesto (207) se destiló de la misma manera que en el Ejemplo 77, para lograr el compuesto del título (208). FABMS: 511 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 17

Preparación de Compuesto (209)

ES 2 284 686 T3

El compuesto (207) (0,15 g, 0,2 mmol) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,1 ml, 3 M en éter) a temperatura ambiente, y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Después de 2 horas, se agregó otra porción de bromuro de etilmagnesio (0,1 ml, 3 M en éter). Luego de 4 horas, la mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a fin de obtener el compuesto del título (209). El producto se purificó adicionalmente mediante la cromatografía de columna de sílice instantánea, eluyendo con 50% de acetato de etilo/hexanos. FABMS: 783 (MH⁺).

Ejemplo 80

10

Preparación de Compuesto (210)

15

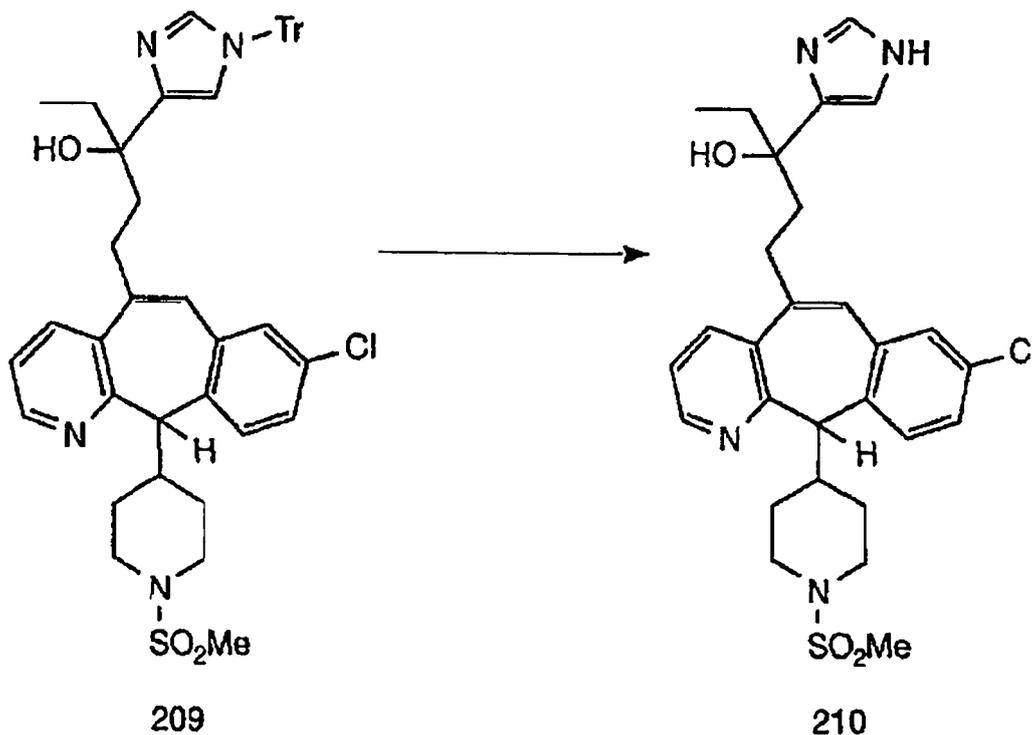
20

25

30

35

40



45

El compuesto (209) se destriló de la misma manera que en el Ejemplo 77, para lograr el compuesto del título (210). FABMS: 541 (MH⁺).

50

55

60

65

Ejemplo de preparación 18

A. Preparación de Compuesto (212)

5

10

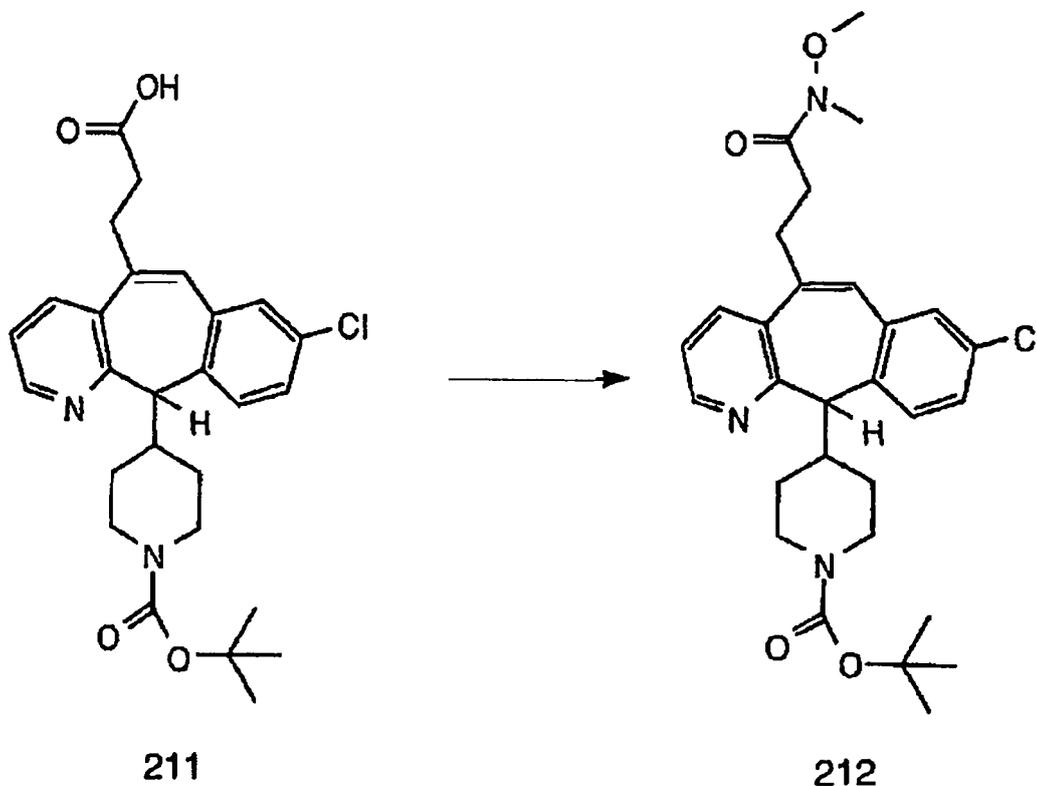
15

20

25

30

35



211

212

40

45

50

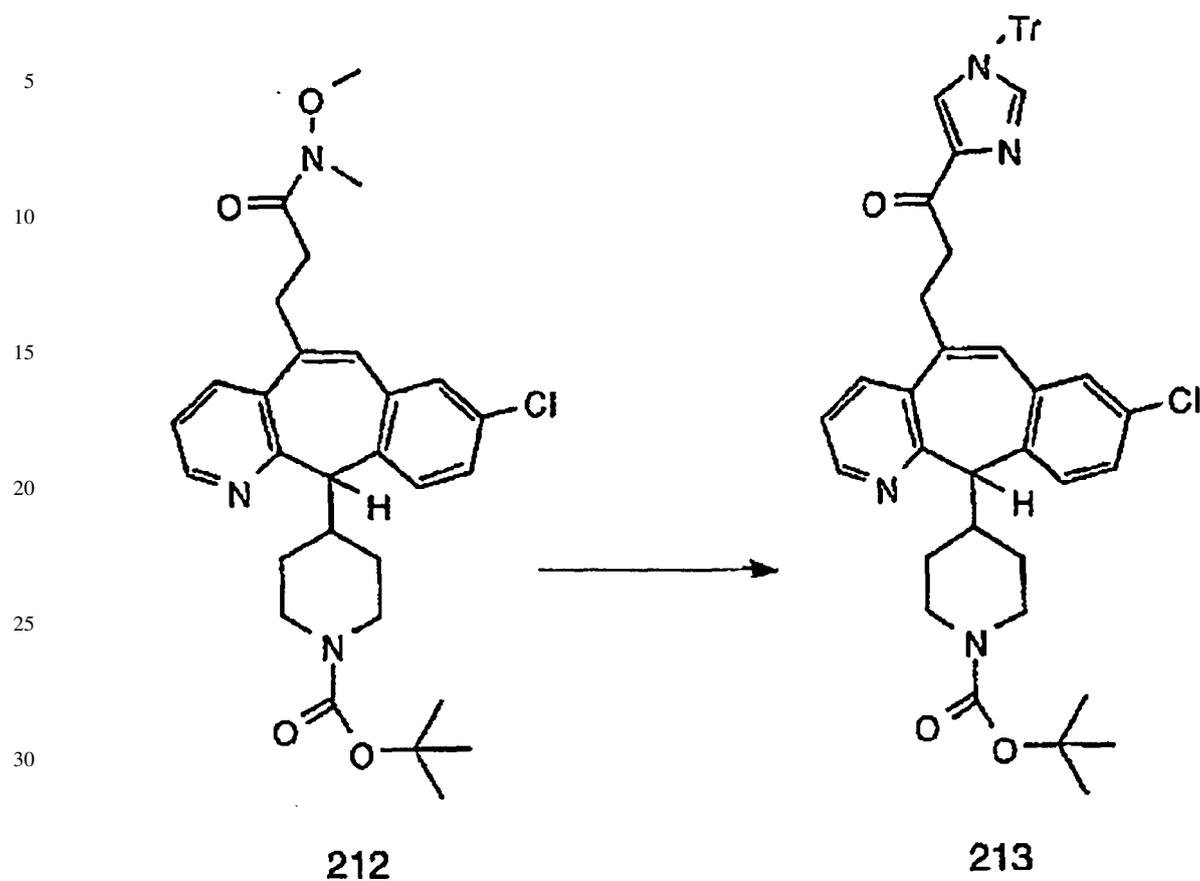
55

60

65

El compuesto (211) (14 g, 29 mmol), preparado por medio de la hidrólisis de NaOH del compuesto (20) del Ejemplo de preparación 3, Etapa B, se disolvió en 400 ml de DMF; se agregaron hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,3 g, 43 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (5,9 g, 43 mmol), trietilamina (40 ml) e hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (3,8 g, 40 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en salmuera, y el producto se extrajo con acetato de etilo, dos veces. Después de secar sobre sulfato de magnesio, de la filtración y la cromatografía sobre gel de sílice usando 10% de acetato de etilo/hexanos, se obtuvo el compuesto del título (212).

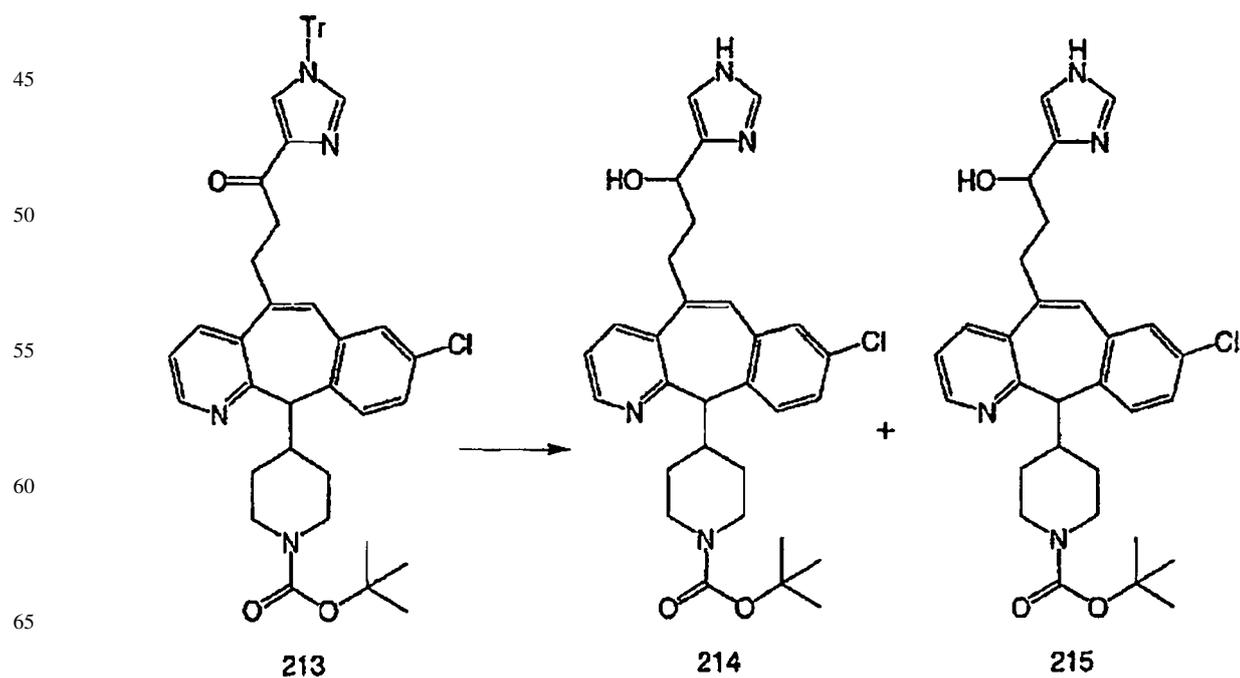
B. Preparación de Compuesto (213)



El compuesto (212) (0,53 g, 1,01 mmol) se trató como en el Ejemplo de preparación 14, Etapa B, a fin de obtener el compuesto del título (213) luego de la cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo 81

Preparación de Compuestos (214) y (215)

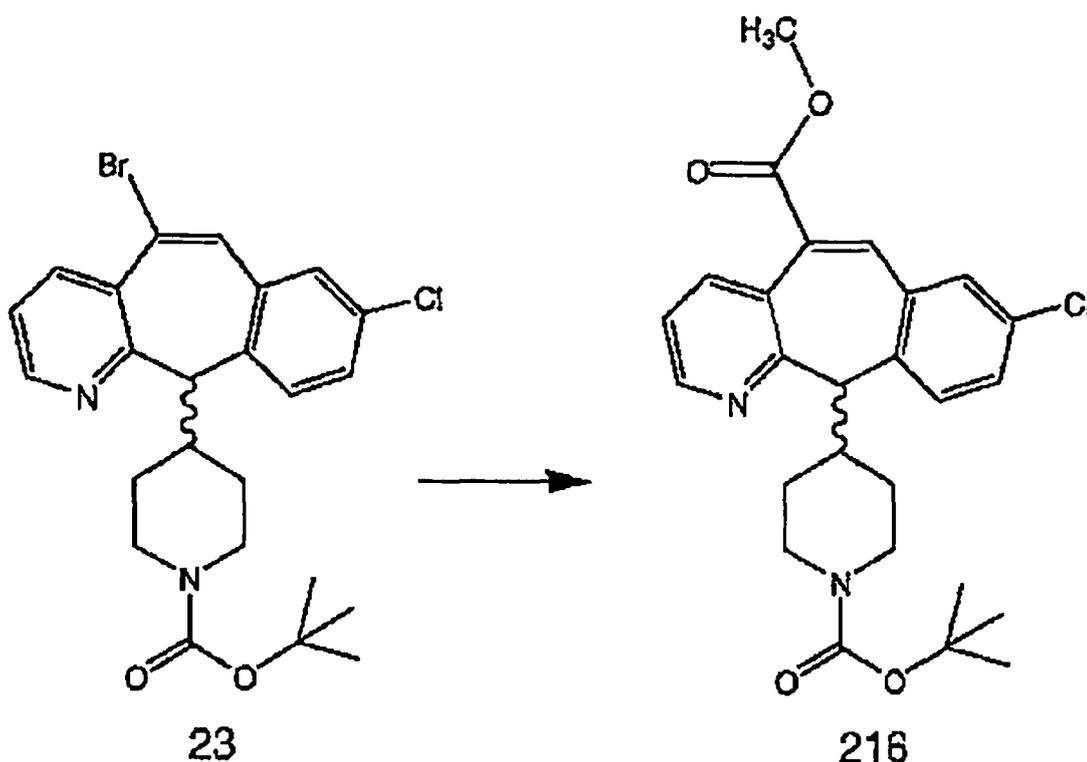


ES 2 284 686 T3

El compuesto (213) (300 mg, 0,387 mmol) se disolvió en metanol, y se agregó borohidruro de sodio (50 mg) en porciones, con agitación. Después de 1 hora, la mezcla se agregó a HCl, 1 N, y luego, se agregó NaOH, 1 N; se extrajo la mezcla con acetato de etilo, a fin de obtener un producto bruto que se trató con ácido trifluoroacético puro durante 5 horas, y se evaporó hasta sequedad. La mezcla se disolvió en metanol y se hizo reaccionar con di-ter-butildicarbonato (0,2 g), mientras se mantenía el pH a 10 con NaOH, 1 N, durante 1 hora. La mezcla luego se trató con amoníaco metanólico, 2 N, un período de 15 minutos, luego se evaporaron los solventes, y se la mezcla se sometió a la cromatografía en gel de sílice. La separación adicional de isómeros se llevó a cabo en una columna de HPLC Chiral Technologies® AD, para obtener los isómeros puros (214) y (215). FABMS $M + 1 = 535$.

Ejemplo 82

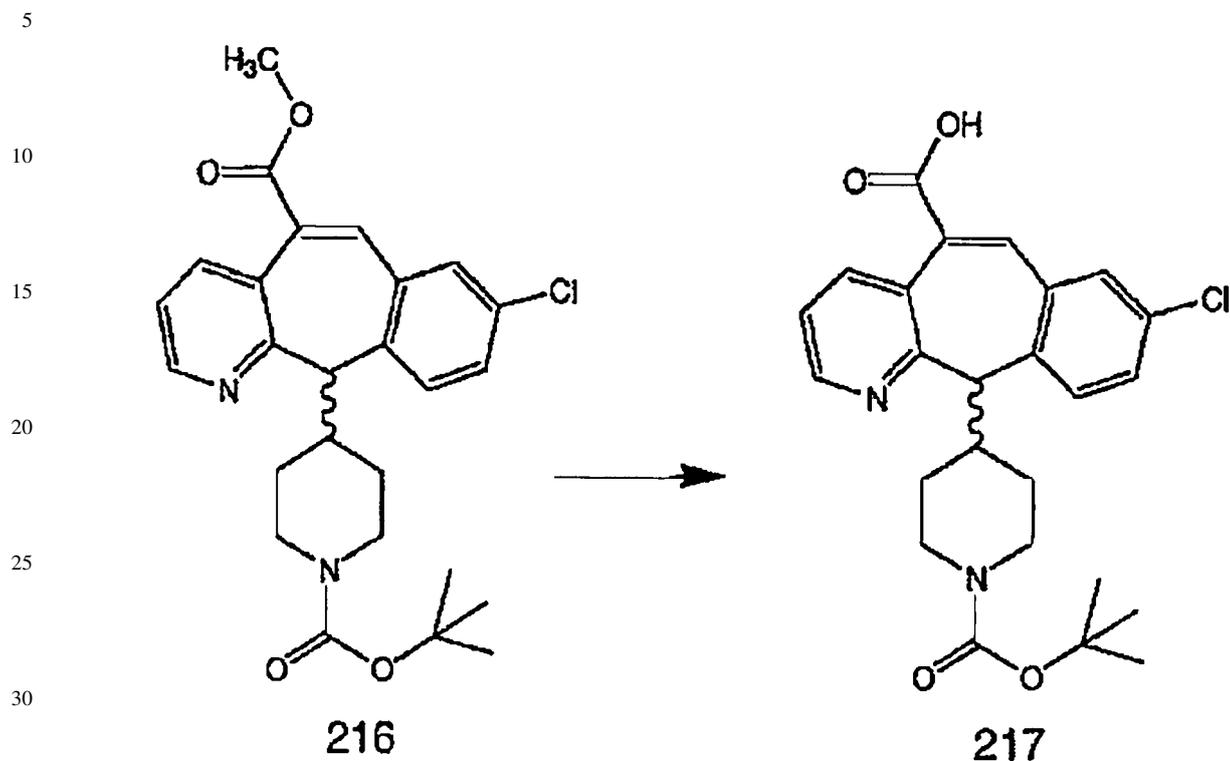
Preparación de Compuesto (216)



El compuesto (23) del Ejemplo de preparación 4, Etapa A (25,47 g, 52 mmol) se disolvió en 300 ml de tolueno seco y 39,5 ml de metanol. Se agregaron cloruro de paladio (0,92 g), trifenilfosfina (6,887 g) y DBU (10,5 ml), y la mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de reacción a presión. El recipiente de reacción se purgó con monóxido de carbono, y luego se presurizó a 6,9 bar (100 psi) con monóxido de carbono, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se purgó con nitrógeno, 3-4 veces. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, y se agregaron 500 ml de acetato de etilo. Se lavó la mezcla con agua tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío, a fin de obtener una goma de color marrón oscuro. La goma se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, usando 12,5%-25% de acetato de etilo/hexanos, para lograr 12,58 g de producto del título puro (216). FABMS: 469 (MH⁺) y 9,16 g de una mezcla de dos compuestos.

Ejemplo de preparación 19

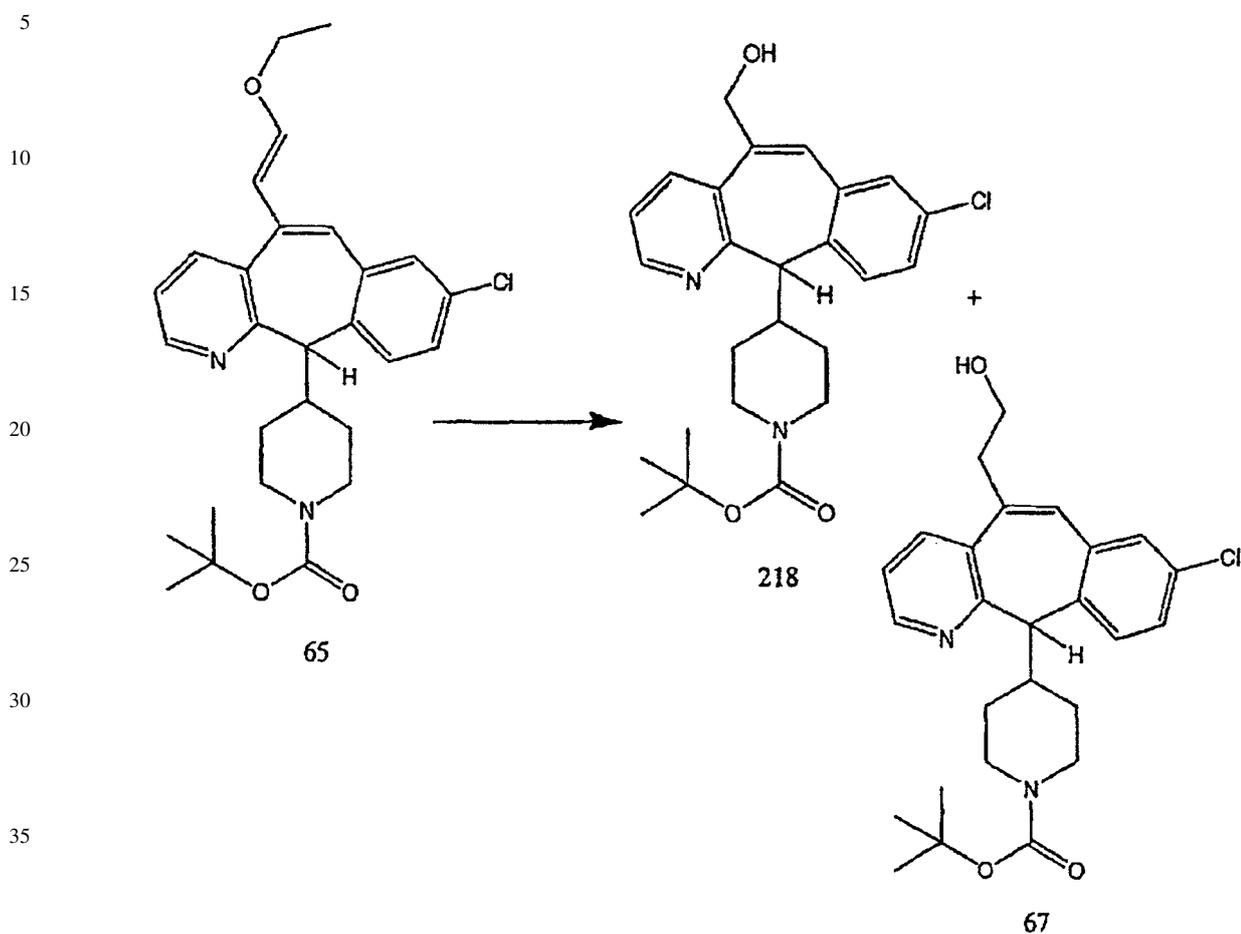
Preparación de Compuesto (217)



El compuesto (216) del Ejemplo 82 (5,16 g, 11 mmol) se disolvió en metanol (150 ml); se agregó hidróxido de litio al 10% (2,9 ml), junto con dioxano (50 ml), y la reacción se agitó durante 4 horas. Se agregó una porción adicional de hidróxido de litio al 10% (5,7 ml), y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un pequeño volumen, y se diluyó con 50 ml de agua. Se acidificó la mezcla hasta pH = 3 con ácido cítrico al 10%, y el producto se extrajo con diclorometano, a fin de obtener el compuesto del título (217). FABMS: 455 (MH⁺).

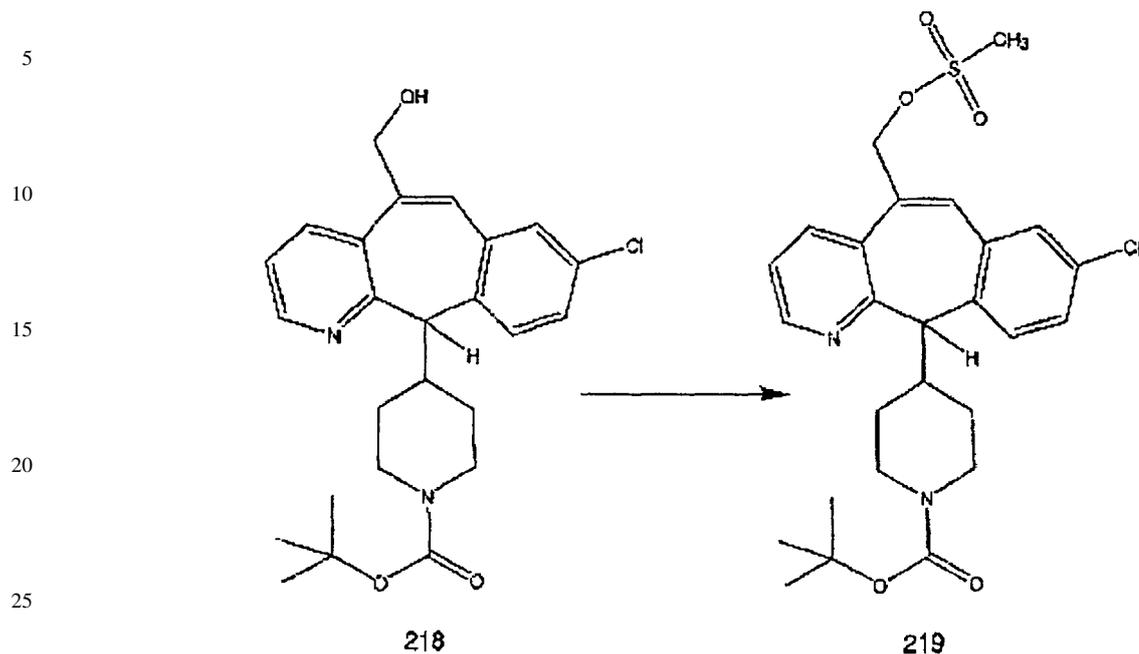
Ejemplo de preparación 20

A. Preparación de Compuesto (218)



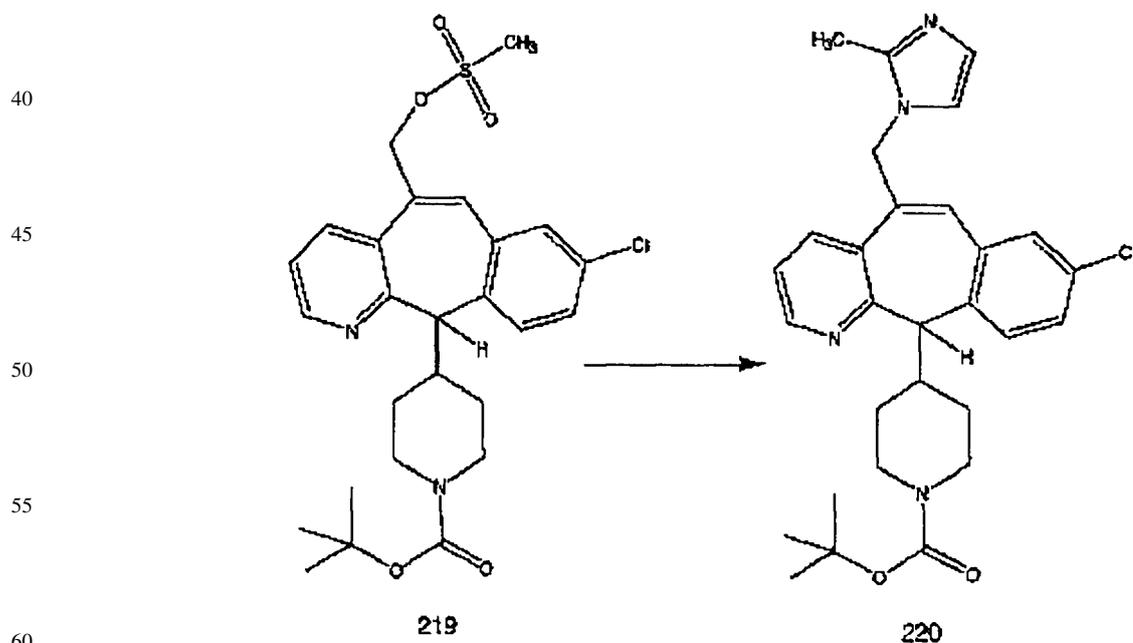
El compuesto (65) del Ejemplo de preparación (6), Etapa B, se dejó en reposo durante aproximadamente dos semanas, a temperatura ambiente; después de este lapso, se observó la presencia de cierta cantidad de aldehído, por RMN del material bruto. Este material se trató entonces como en el Ejemplo de preparación 6, Etapas C y D, a fin de lograr una mezcla de Compuestos (218) y (67). La mezcla bruta se separó en una cromatografía de columna de sílice instantánea, eluyendo con 1:1-3:1 de acetato de etilo:hexanos, a fin de lograr el compuesto (218) puro.

B. Preparación de Compuesto (219)



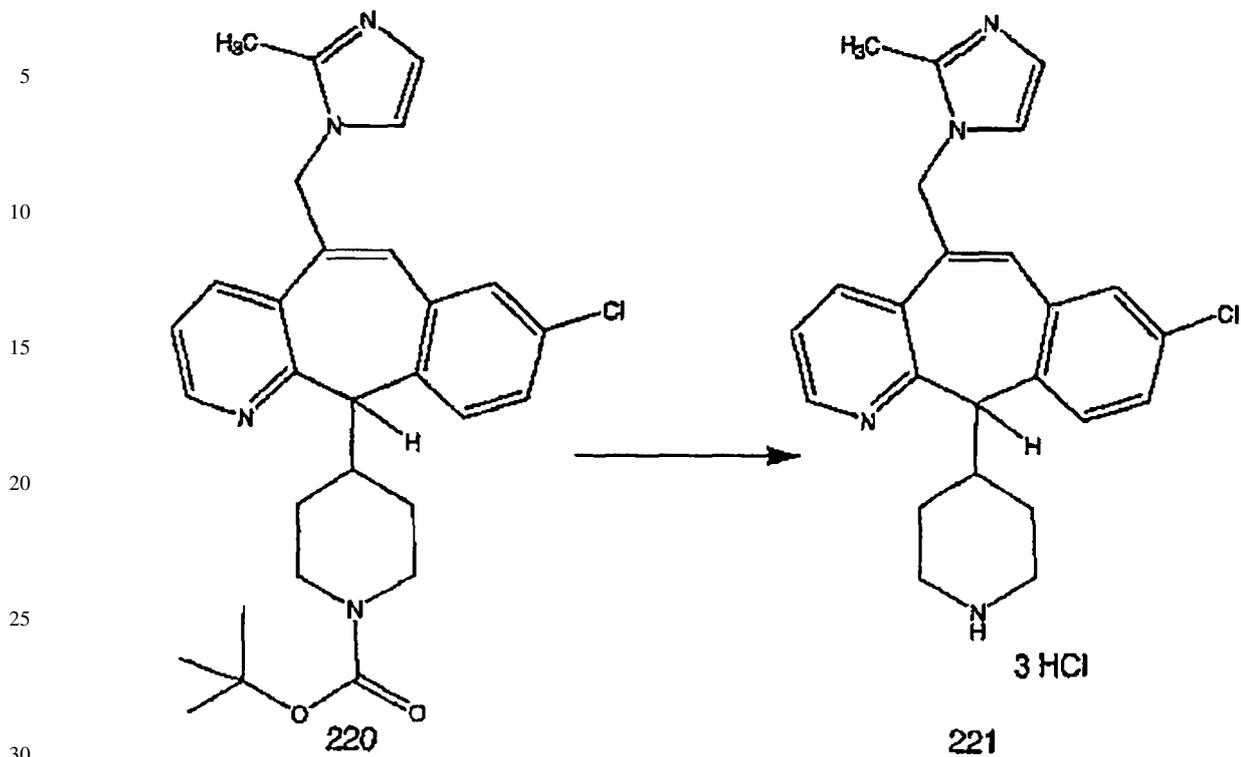
30 El compuesto (218) de la Etapa A anterior se combinó con trietilamina (64,4 ml; 0,462 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml), se trató con cloruro de metilsulfonilo (17,93 ml; 0,231 mmol) y se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (70 ml), se apagó con salmuera (25 ml) y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a fin de obtener un sólido blanquecino (219) (93 mg; 100%).

35 C. Preparación de Compuesto (220)



65 El compuesto (219) de la Etapa B anterior se recogió en DMF. A esta solución se agregó una solución previamente reaccionada de 2-metilimidazol (145,27 mg; 1,734 mmol) y NaH (60%) (69,4 mg; 1,734 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se eliminó la DMF, y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 , se templó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con 2 x 100 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se purificaron por medio de placas de TLC preparatoria, a fin de obtener un sólido blanquecino (220).

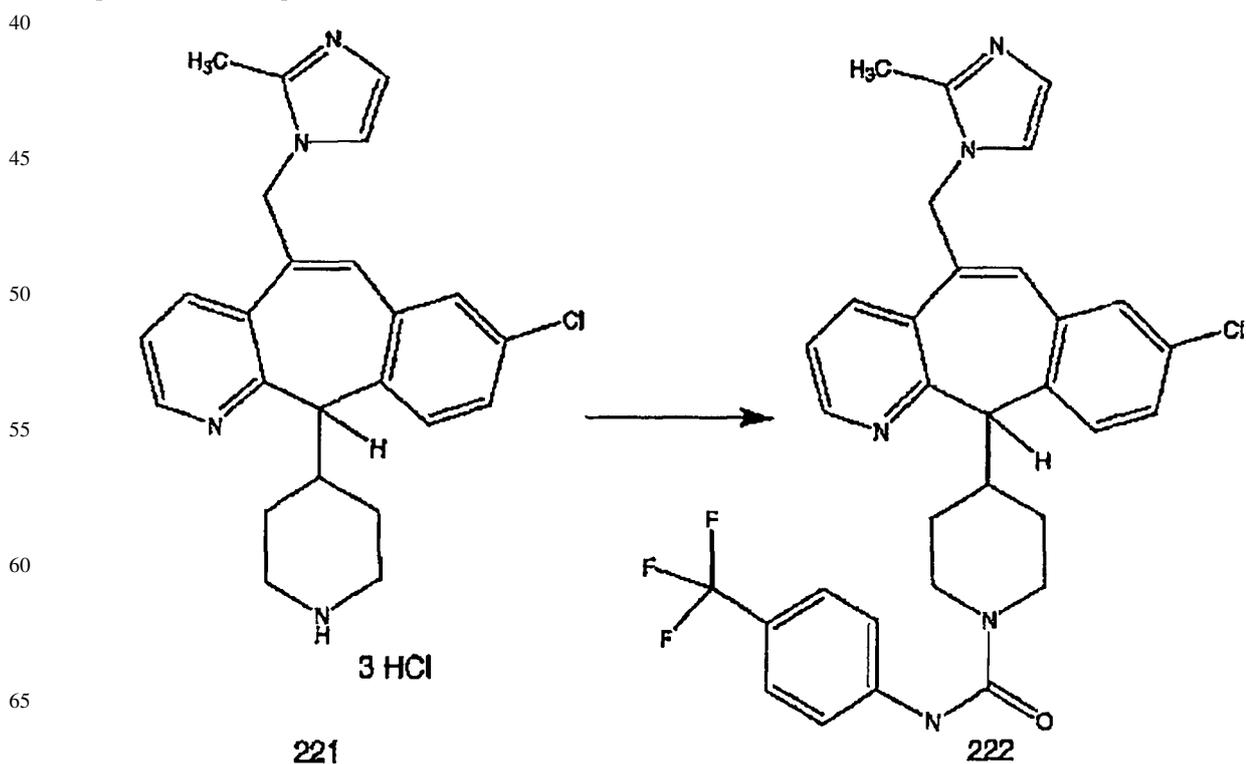
D. Preparación de Compuesto (221)



El compuesto (220) de la Etapa C anterior se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml). A esta solución se agregó entonces HCl, 4 M, en dioxano (5 ml), y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró y se secó durante la noche a alto vacío, para lograr la sal de hidrocloreto en forma de un sólido blanquecino (221).

Ejemplo 83

Preparación de Compuesto (222)

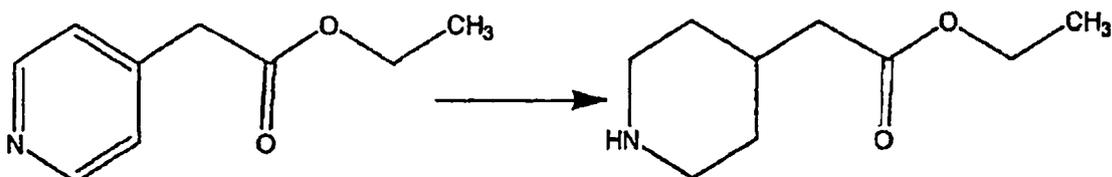


ES 2 284 686 T3

A una solución de compuesto (221) del Ejemplo de preparación 20, Etapa D (51 mg, 0,126 mmol) y trietilamina (61,47 ml; 0,441 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó isocianato de 4-trifluorometilfenilo (20,26 ml; 0,139 mmol) a 0°C . La reacción se agitó durante 2-3 horas en atmósfera de N_2 . Se eliminaron el CH_2Cl_2 y el exceso de trietilamina al vacío, y el producto resultante se purificó por medio de la cromatografía de capa delgada preparatoria, eluyendo con 98:2 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (sat.)/ NH_3 , a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (222).

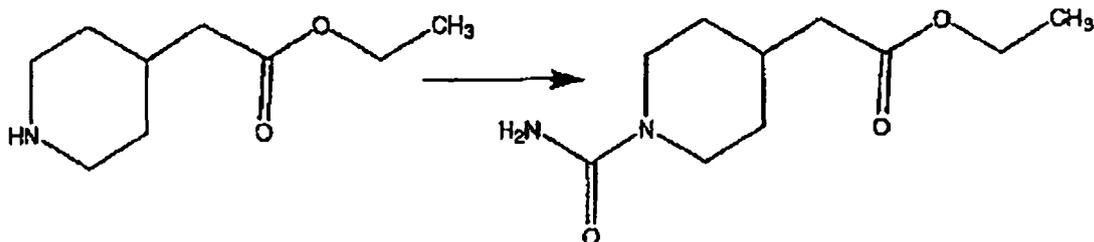
Ejemplo de preparación 21

10 A. Preparación de intermediario de piperidilo

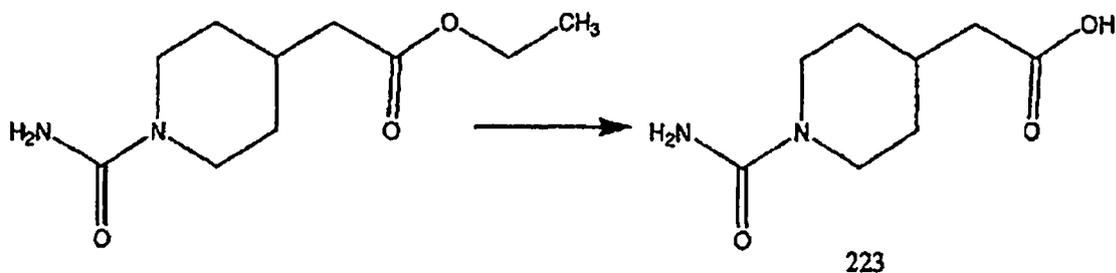


25 Se agitaron acetato de 4-piridilo étilico comercial (4,5 g; 27,2 mmol), EtOH (70 ml) y paladio al 10% sobre carbón (catalítico) en 3,8 bar (55 psi) de hidrógeno, a temperatura ambiente, durante 94 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta se lavó con (4 x 40 ml) de EtOH. El filtrado se concentró y se purificó mediante la cromatografía de columna de sílice instantánea, eluyendo con 3% (10% de $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$)/ CH_2Cl_2 .

30 B. Preparación de éster étilico de ácido (1-carbamoil-piperidin-4-il)-acético



45 El ácido 4-piridil acético (2,362 g) de la Etapa A anterior se recogió en CH_2Cl_2 (118 ml). A este se agregó isocianato de trimetilsililo (27,87 ml). La reacción se agitó durante 67 h; luego, se diluyó con CH_2Cl_2 (700 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml). La capa acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna de sílice instantánea, eluyendo con 2% (10% de $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$)/ CH_2Cl_2 .



65 C. El producto de la Etapa B anterior (40,63 mg; 0,1896 mmol) se recogió en EtOH (2 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con LiOH, 1 M (0,5 ml; 0,455 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se trató con HCl, 1 N (0,57 ml; 0,531 mmol) y se agitó durante 5 min. La mezcla resultante se concentró y se secó a alto vacío durante 4 días, a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (223).

Ejemplo 84

Preparación de Compuesto (224)

5

10

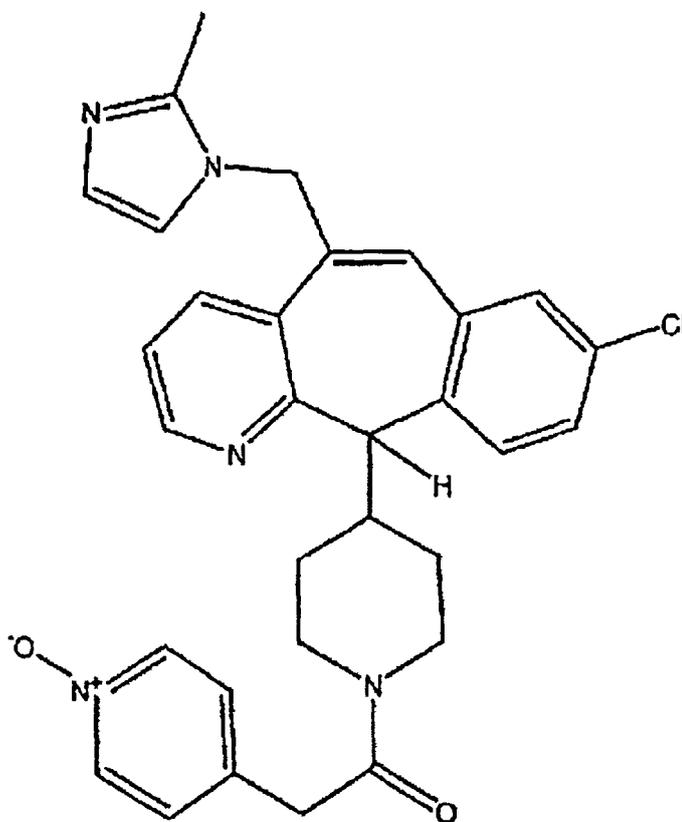
15

20

25

30

35



224

40

45

A una solución del Compuesto (221) del Ejemplo de preparación 20, Etapa D (51 mg; 0,126 mmol), 4-metilmorfolina (69,3 ml; 0,630 mmol), DEC (31,44 mg; 0,164 mmol) y HOBt (22,2 mg; 0,164 mmol) en DMF (2 ml) se agregó 1-N-óxido de ácido 4-piridilacético (revelado en el documento US 5.719.148; 17/2/98). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía de capa delgada preparatoria, eluyendo con 95:5 de CH_2Cl_2 :MeOH sat./ NH_3 , a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (224).

50

55

60

65

Ejemplo 85

Preparación de Compuesto (225)

5

10

15

20

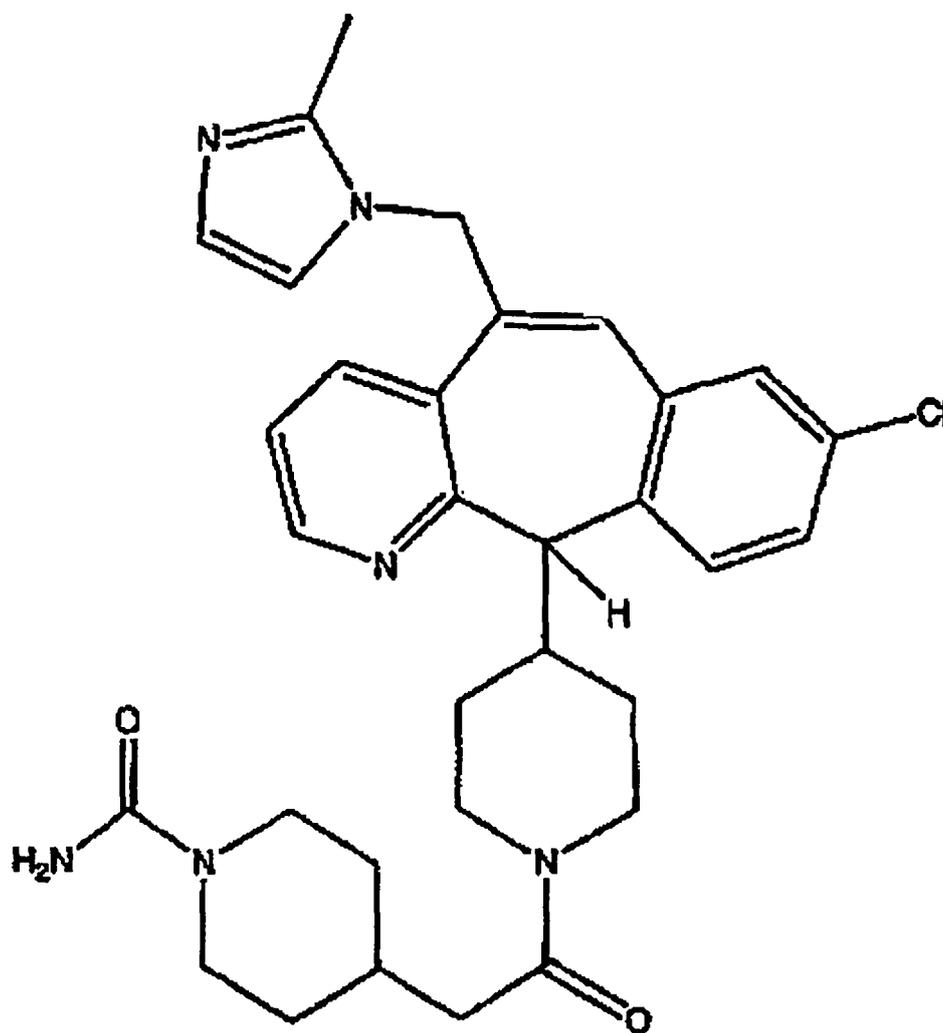
25

30

35

40

45

**225**

50

El compuesto (221) del Ejemplo de preparación 20, Etapa D (51 mg; 0,126 mmol) se combinó con el compuesto (223) del Ejemplo de preparación 21, Etapa C, y se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 84, a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (145-155°C desc.). MH^+ : 573 (225).

55

60

65

Ejemplo 86

Preparación de Compuesto (226)

5

10

15

20

25

30

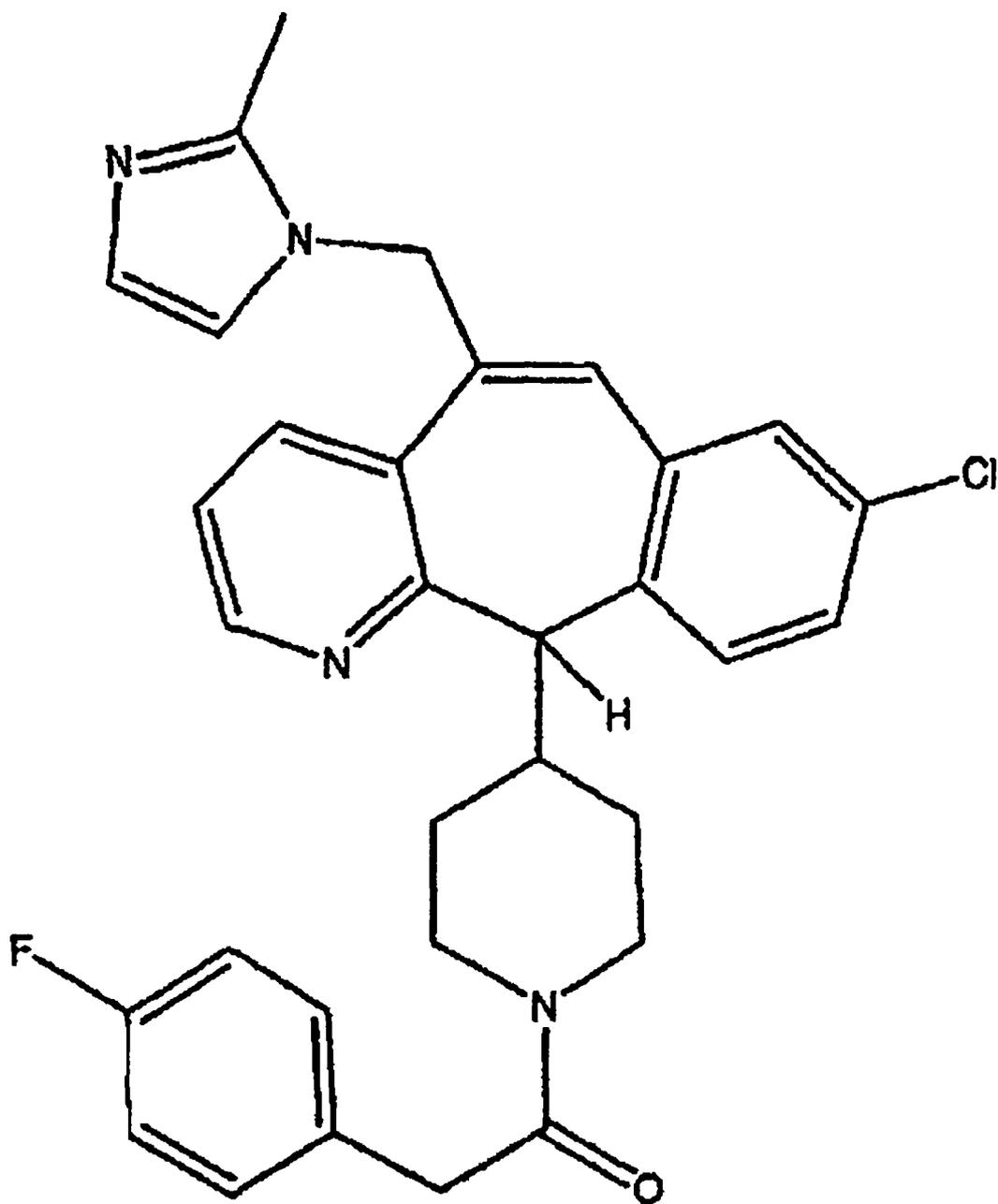
35

40

45

50

55

**226**

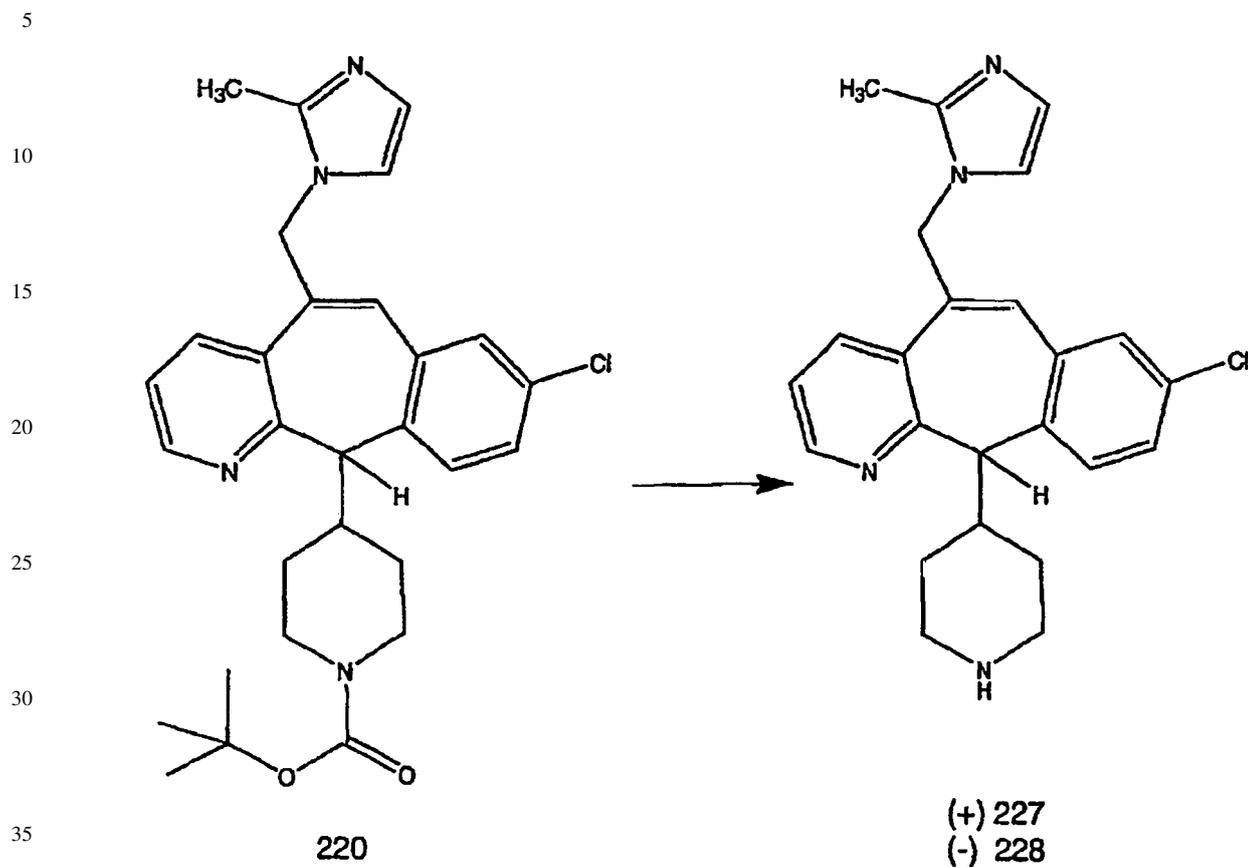
60

El compuesto (221) del Ejemplo de preparación 20, Etapa D (51 mg; 0,126 mmol) se combinó con ácido 4-fluorfenilacético (Acros) (29,29 mg; 0,190 mmol), y se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 84, a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (108-125°C desc.). MH^+ : 541 (226).

65

Ejemplo de preparación 22

Preparación de Compuestos (227) y (228)



40 El compuesto (220) del Ejemplo de preparación 20, Etapa C (150 mg; 0,289 mmol) se trató con HCl, 4 M, en dioxano, y se dejó agitar durante 2-3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla bruta se separó en el isómero puro (+) (227) y el isómero puro (-) (228) mediante la HPLC quiral preparatoria usando una columna AD, eluyendo con 85:15:2 de hexanos:IPA:DEA.

45

50

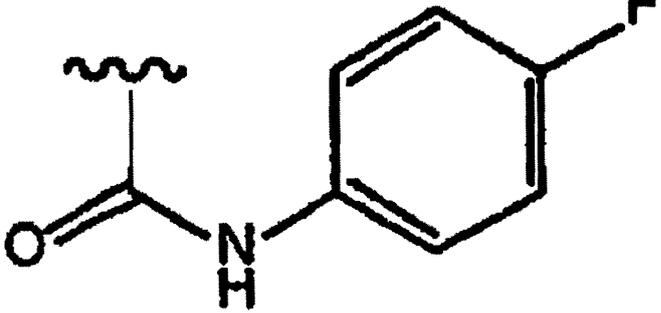
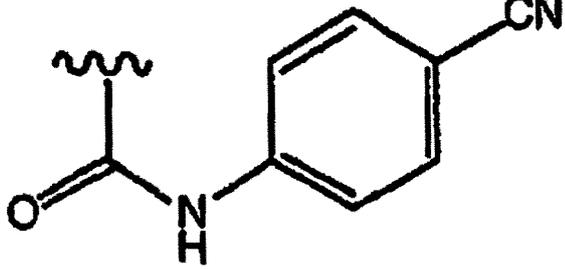
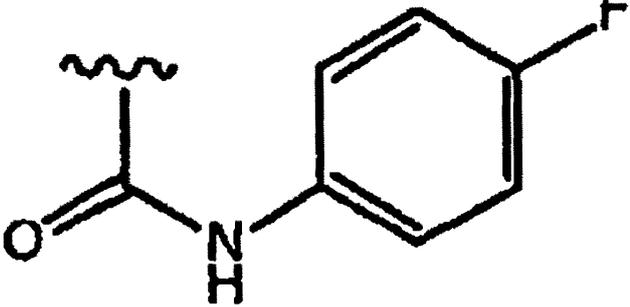
55

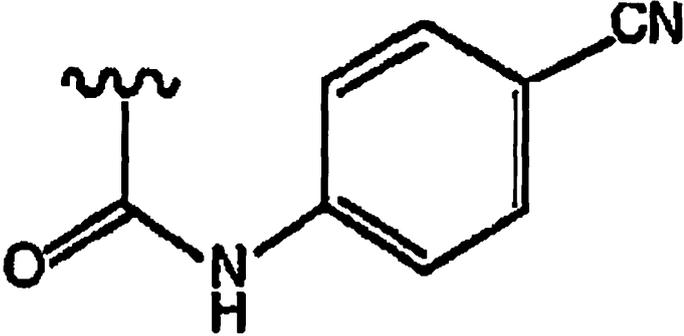
60

65

Ejemplos 87-90

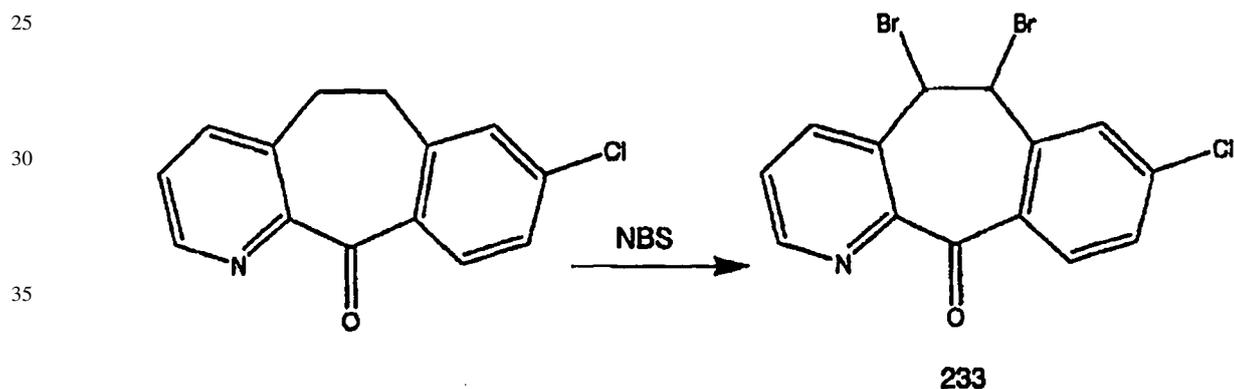
El compuesto (+) (227) o el compuesto (-) (228) isómero apropiado del Ejemplo de preparación 22 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria, a fin de lograr los siguientes compuestos (229-232).

Ej.	R	Comp. Nro.	
87		(229)	(+) (148-156°C desc.) MH^+ 556.
88		(230)	(+) (155-166°C desc.) MH^+ 563.
89		(231)	(-) (145-153°C desc.) MH^+ 556.

90		(232)	(-) (159-168°C desc.) MH ⁺ 563.
----	--	-------	--

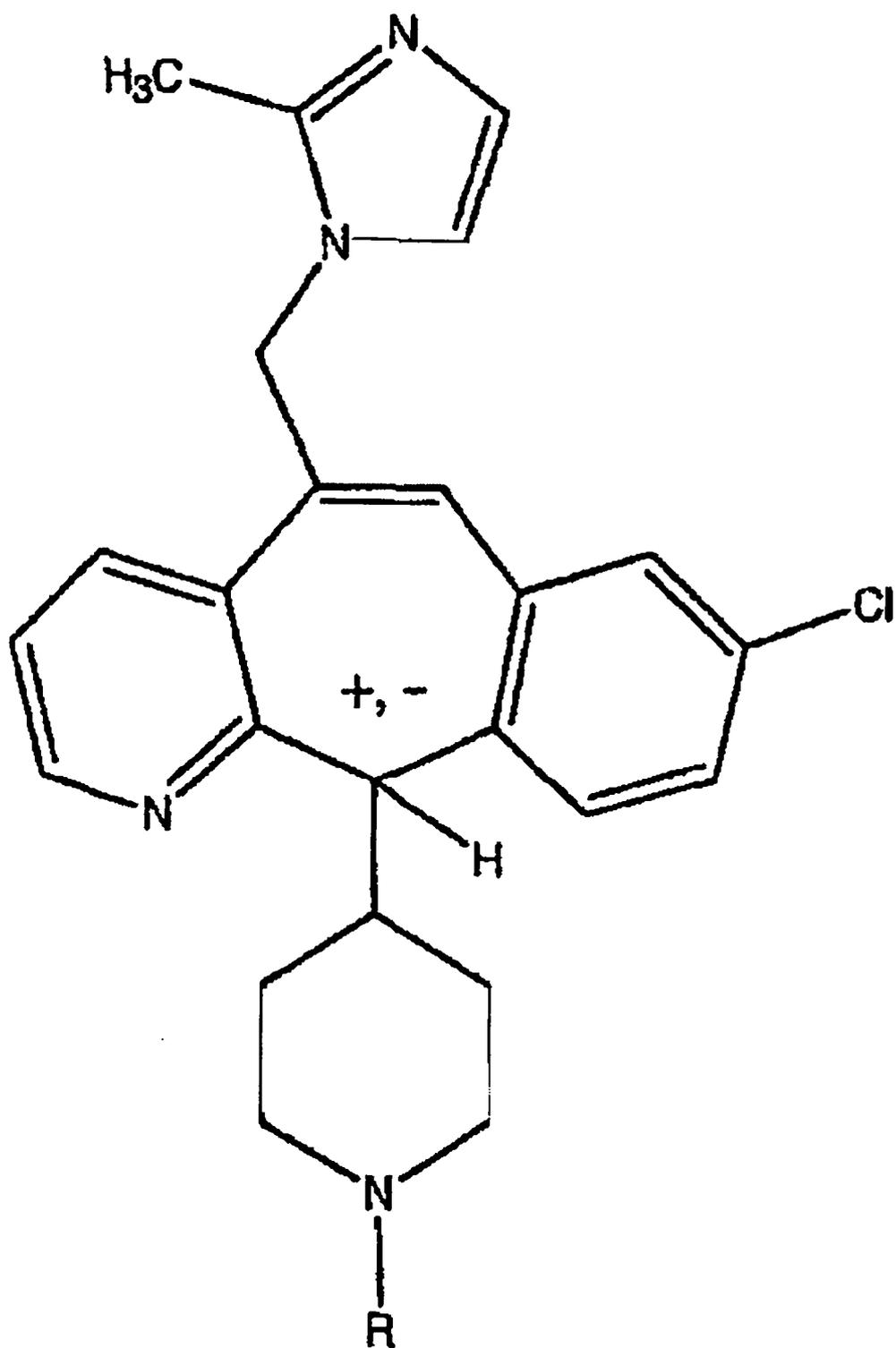
20 Ejemplo de preparación 23

A. Preparación de Compuesto (233)

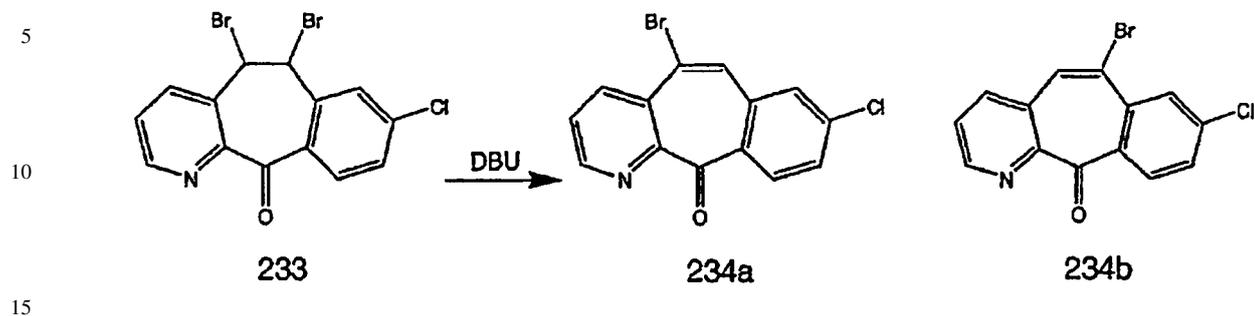


El compuesto tricíclico ceto (revelado en la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.151.423) (30,0 g; 123,2 mmol) se combinó con NBS (48,2 g; 271,0 mmol) y peróxido de benzoilo (0,42 g) en CCl₄ (210 ml). La reacción se calentó hasta 80°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se dejó en reposo un período de 8 horas. El precipitado resultante se filtró; se agregó MeOH (200 ml), y la mezcla se agitó durante 2 días. El sólido se filtró y se secó al vacío hasta lograr un peso constante.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



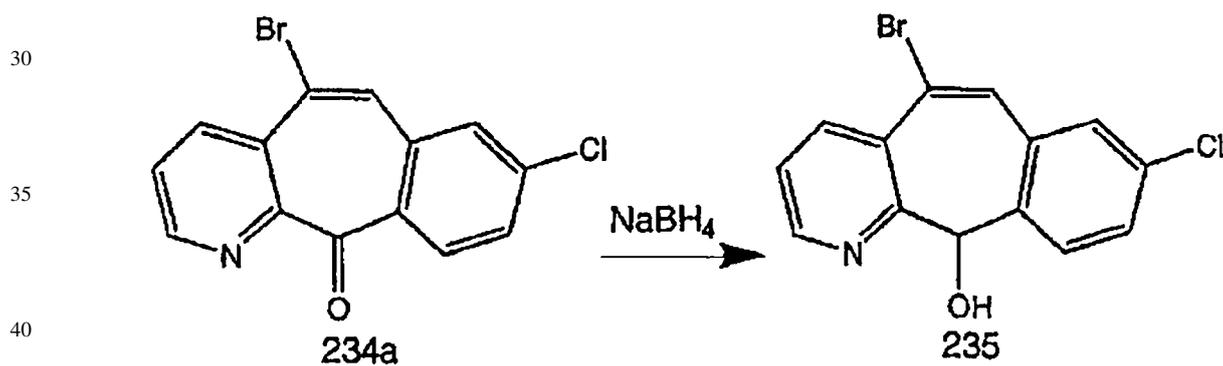
B. Preparación de Compuestos (234a) y (234b)



20

El compuesto dibromo (233) de la Etapa A (35,72 g; 88,97 mmol) anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (1,5 l) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó DBU (15,96 ml), gota a gota, y la suspensión se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en CH_2Cl_2 (1,5 l), se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se enjuagó con EtOAc al 5%/ CH_2Cl_2 (4 l). Los enjuagues combinados se concentraron y se purificaron por medio de la cromatografía de columna instantánea en gel de sílice, para obtener los compuestos 5 y 6 mono-bromo sustituidos, eluyendo con 10-30% de EtOAc/Hex, luego, con EtOAc al 3%/ CH_2Cl_2 .

25 C. Preparación de Compuesto (235)



45

El compuesto 5-bromo sustituido (234a) de la Etapa B anterior (4,0 g; 12,45 mmol) se recogió en MeOH y se enfrió hasta 0°C . Se agregó NaBH_4 (916,4 mg; 24,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 horas. Se eliminó el solvente, y el residuo resultante se usó directamente.

50

55

60

65

Etapa D

Preparación de Compuesto (236)

5

10

15

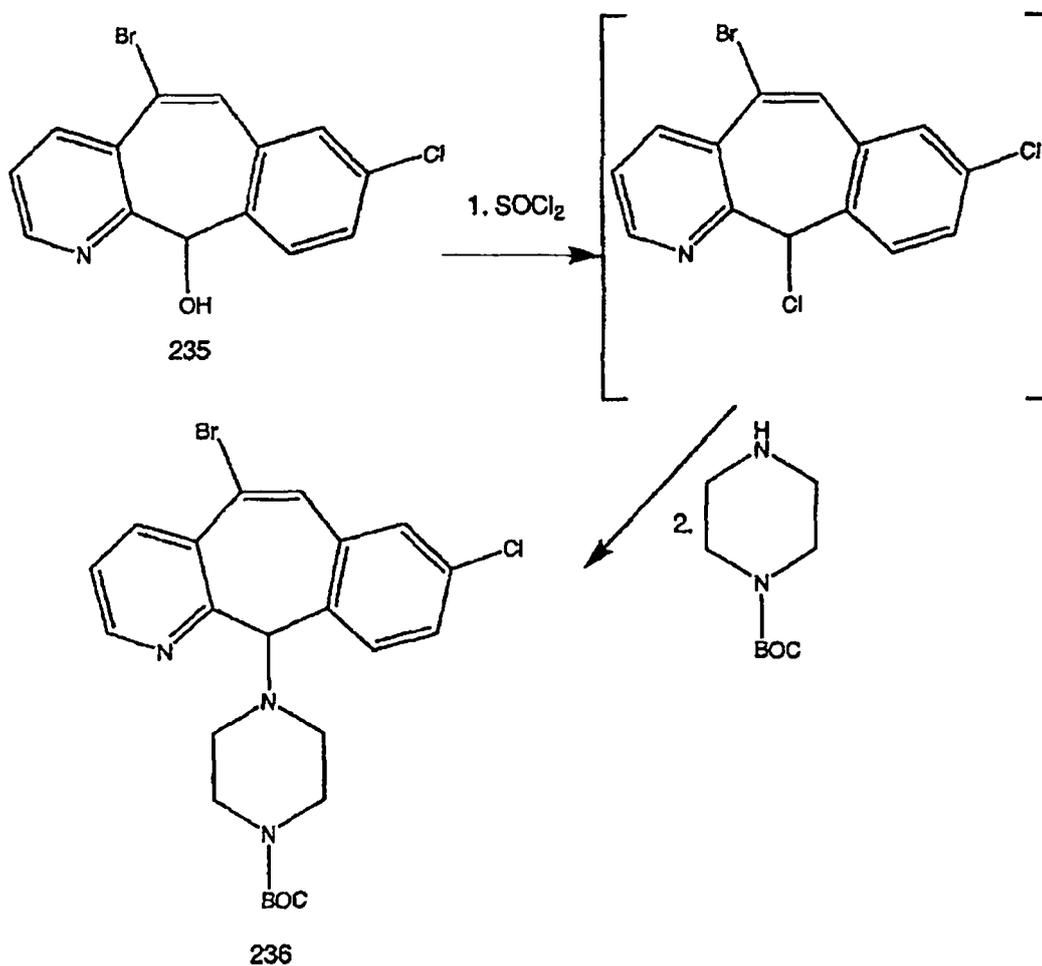
20

25

30

35

40



45

50

El compuesto alcohol (235) de la Etapa C anterior (3,98 g; 12 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 , se enfrió hasta 0°C y se trató con 2,6-lutidina (5,73 ml; 49 mmol). Se agregó SOCl_2 (1,8 ml; 24,6 mmol), y la reacción se dejó agitar y retornar hasta temperatura ambiente, en un lapso de 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaOH , 0,5 N (80 ml), se extrajo y se concentró al vacío. El producto bruto se recogió en CH_3CN y se trató con 1,2,2,6,6,-pentametilpiperidina (4,45 ml; 24,6 mmol) (Aldrich). La reacción se calentó hasta $60\text{-}65^\circ\text{C}$, se trató con 1-piperazincarboxilato de ter-butilo (2,32 g, 12 mmol) (Aldrich) y se agitó durante la noche, en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice instantánea, eluyendo con 1:4-1:2 de EtOAc/hexanos, a fin de lograr el producto en forma de un sólido de color blanco.

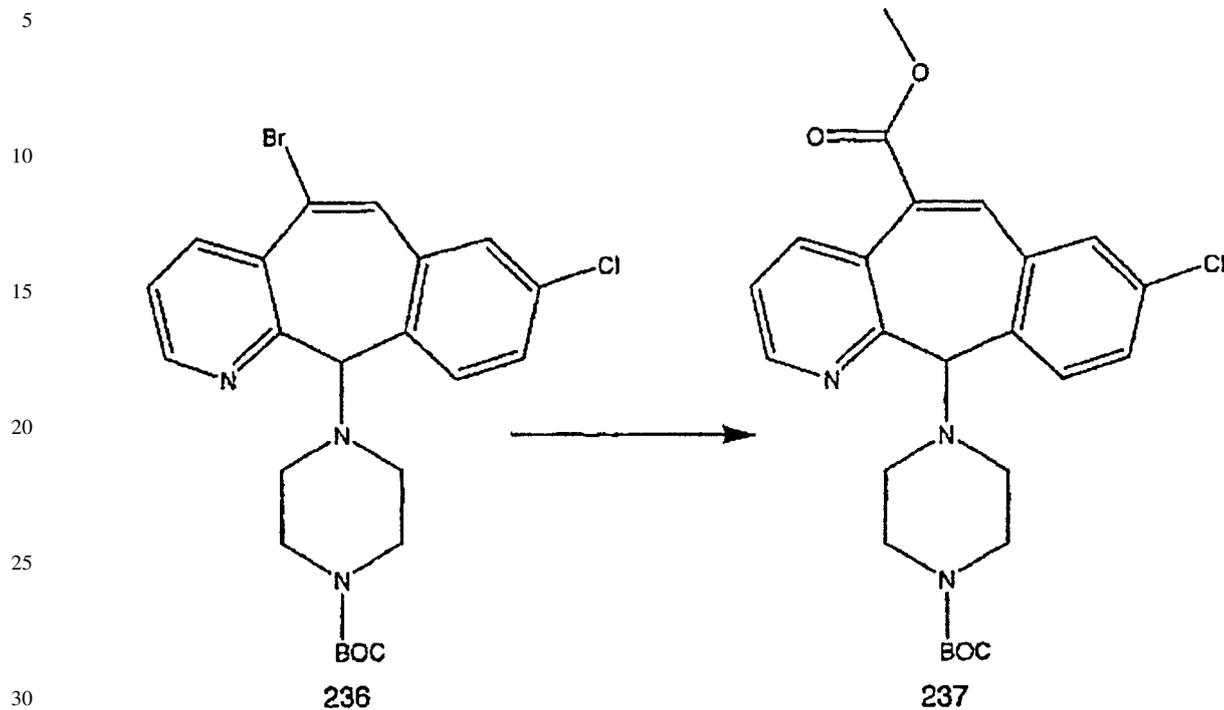
55

60

65

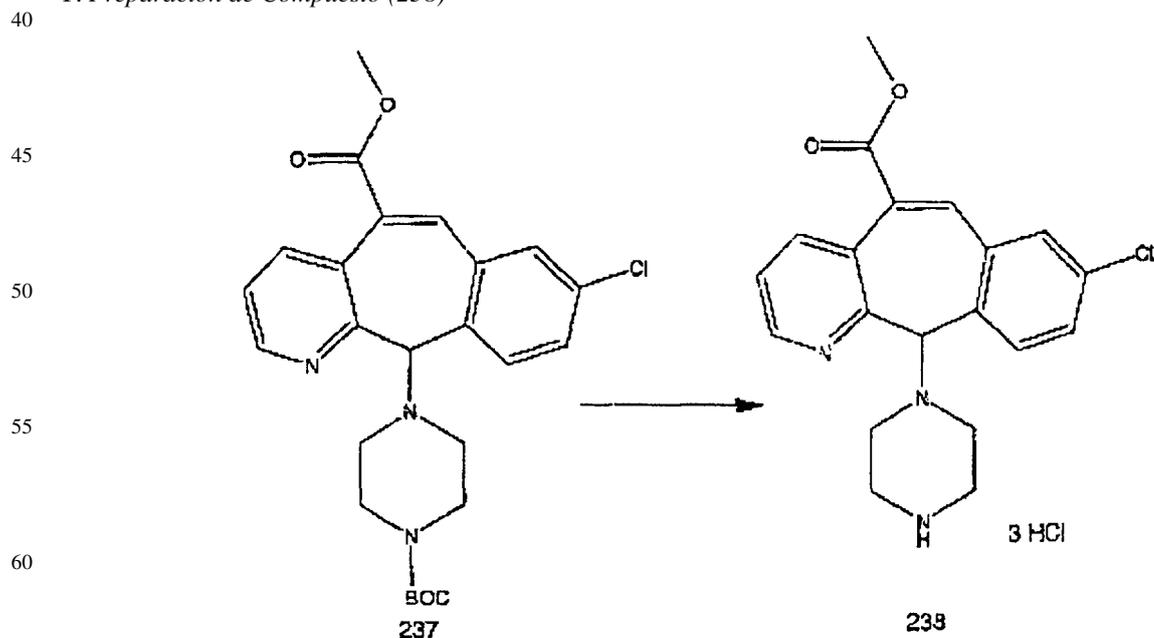
Etapa E

Preparación de Compuesto (237)



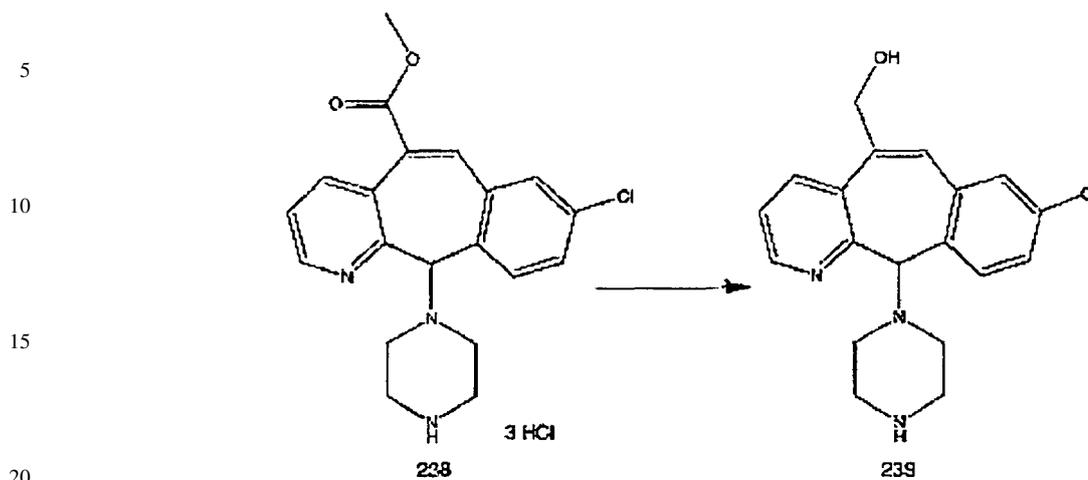
35 El compuesto bromo BOC-prottegido (236) de la Etapa D anterior (2 g; 4 mmol), trifenilfosfina (0,54 g; 2 mmol) y cloruro de paladio (0,723 g; 0,4 mmol) se combinaron en MeOH (10 ml) y tolueno (30 ml). A esta mezcla se agregó DBU (0,835 ml; 5,5 mmol), y la mezcla se selló en una bomba Parr. La mezcla de reacción se agitó y se sometió a 6,2 bar (90 psi) de CO, a 80°C durante 5 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con 2 x 80 ml de H₂O. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en sílice instantánea, eluyendo con 1:3 de EtOAc/hexanos.

F. Preparación de Compuesto (238)



65 El compuesto (237) de la Etapa E anterior (1,73 g; 3,681 mmol) se trató con HCl, 4 M, en dioxano (35 ml), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el sólido resultante de color tostado se secó adicionalmente a alto vacío.

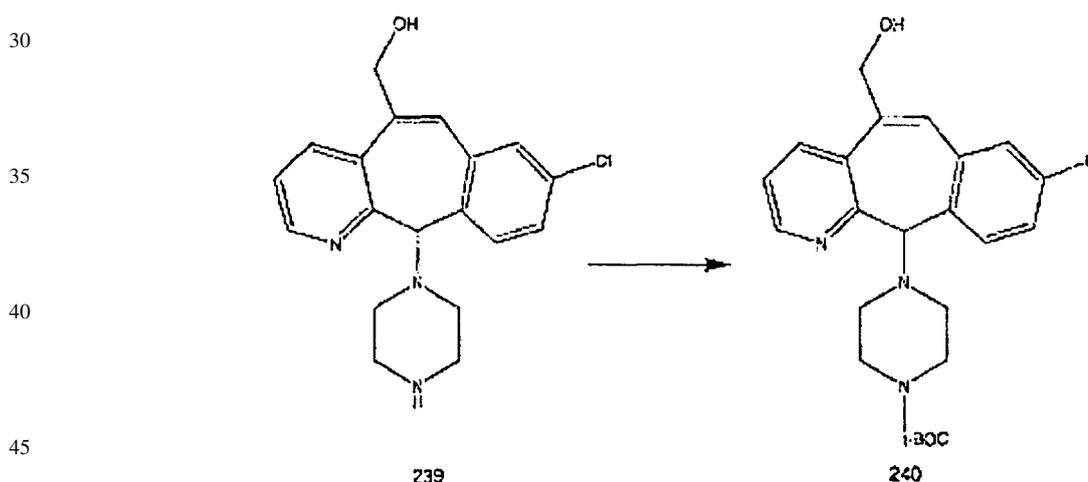
G. Preparación de Compuesto (239)



25

La sal de HCl (238) de la Etapa F anterior (1,36 g; 3,68 mmol) se disolvió en THF, se enfrió hasta 0°C, se trató con DIBAL, 1 M, en ciclohexano (18,41 ml; 18 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa.

H. Preparación de Compuesto (240)



50

El alcohol (239) de la Etapa G anterior se recogió en MeOH (50 ml) y H₂O (5 ml), y se trató con anhídrido Boc (1,56 g; 7,14 mmol). Se ajustó el pH a aproximadamente 10 con NaOH, 1 N. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color tostado que contenía tanto producto como una impureza.

55

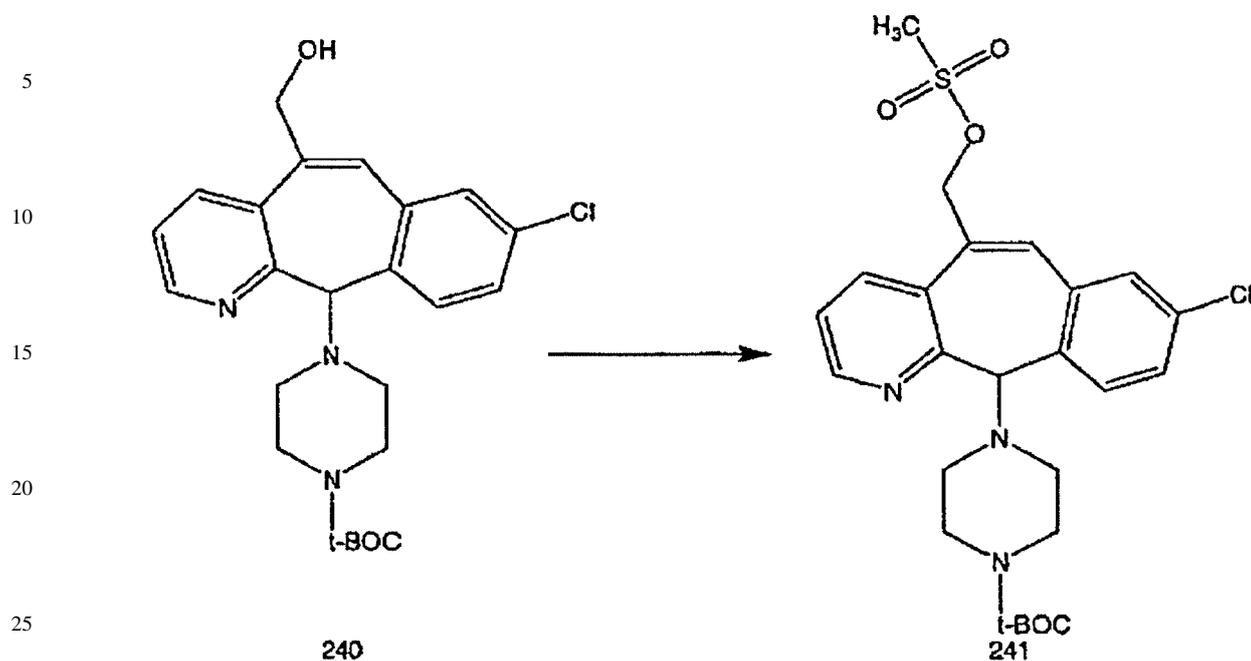
Alternativamente, el compuesto (237) se convirtió en compuesto (240), mediante la preparación, en primer lugar, del imidazol de acilo, seguida de la reducción de NaBH₄, usando el siguiente procedimiento:

60

65

El compuesto (237) de la Etapa E anterior (7,0 mmol) se disolvió en una mezcla de 15 ml de metanol, 60 ml de dioxano y 6 ml de agua, que contenía 25 ml de LiOH acuoso al 10%. La mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas, luego se concentró al vacío, y se ajustó el pH a 5,2 con ácido cítrico acuoso al 10%. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, a fin de obtener el ácido carboxílico. Luego el ácido se disolvió en 20 ml de THF que contenía 14 mmol de 1,1'-carbonildiimidazol, y se calentó a 38°C durante 18 horas. La mezcla entonces se concentró al vacío, para obtener el imidazol de acilo. El residuo se disolvió en una mezcla de 21,2 ml de THF y 5,3 ml de agua, y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron 35 mmol de NaBH₄ a la solución, que se agitó durante 1,5 h. Se agregaron entonces 5 ml de salmuera y 25 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío a fin de obtener el compuesto (240) en un rendimiento esencialmente cuantitativo.

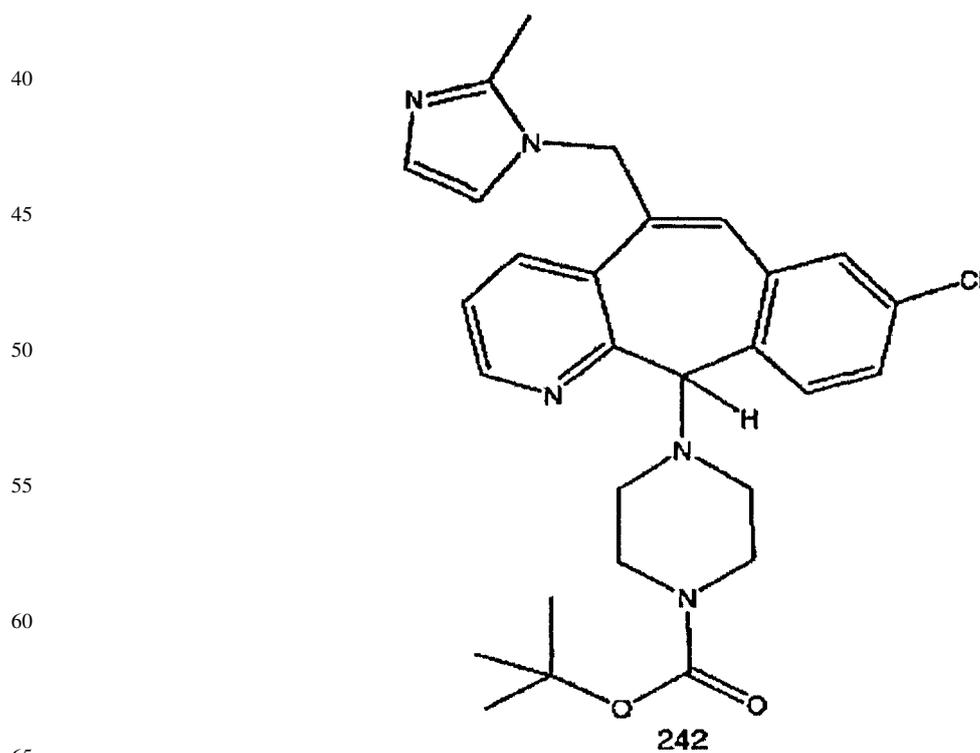
I. Preparación de Compuesto (241)



30 El producto bruto (240) de la Etapa H anterior (200 mg; 0,45 mmol) se recogió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se trató con trietilamina (126 ml; 0,91 mmol), y luego, con cloruro de metanosulfonilo (35 ml; 0,45 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se apagó con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, a fin de lograr el compuesto (241).

Ejemplo 91

35 Preparación de Compuesto (242)



El compuesto mesilato (241) del Ejemplo de preparación 23, Etapa I, anterior (230 mg; 0,442 mmol) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 20, Etapa C. La purificación del producto bruto se efectuó

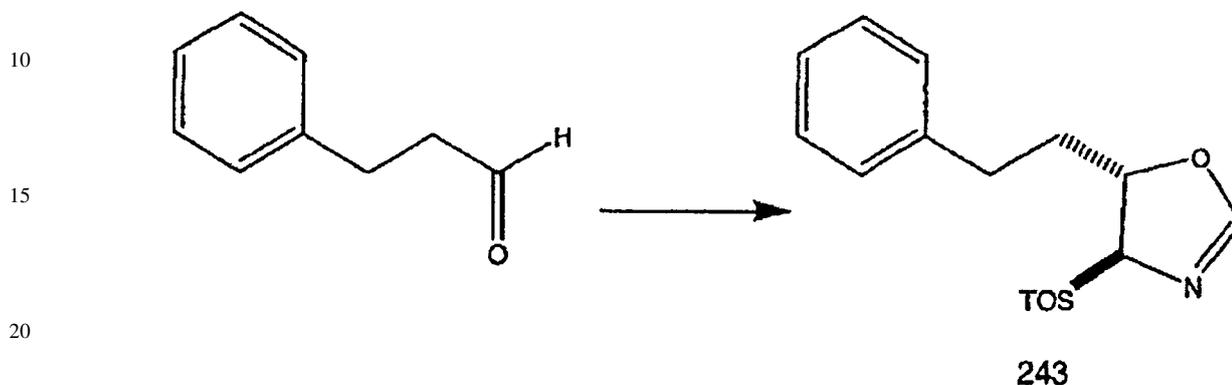
ES 2 284 686 T3

mediante placas de TLC preparatoria, eluyendo con 95:5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, seguido de 1:1 de EtOAc:hexano, a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado claro (242); 105-116°C (desc.); MH^+ : 506.

Ejemplo de preparación 24

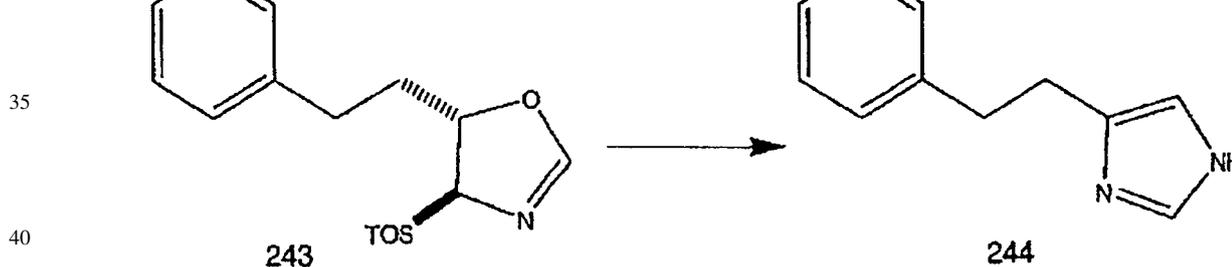
5

A. Preparación de Compuesto (243)



25 Se secaron NaCN y 3-fenilpropionaldehído (ACROS) durante la noche al vacío. El aldehído luego se pasó a través de Al_2O_3 activado. Se combinaron isocianuro de tosilmetilo (5 g, 25,6 mmol) (ACROS) y 3-fenilpropionaldehído seco (3,36 g; 25,1 mmol) en EtOH (42 ml), y se agitaron durante 5 minutos. A la mezcla turbia se agregó NaCN seco (1,23 g; 25,1 mmol). Se observó una reacción exotérmica, y luego de 5 minutos, TLC mostró el consumo del material inicial. La reacción se transfirió a un tubo sellado y se usó directamente en el siguiente experimento.

30

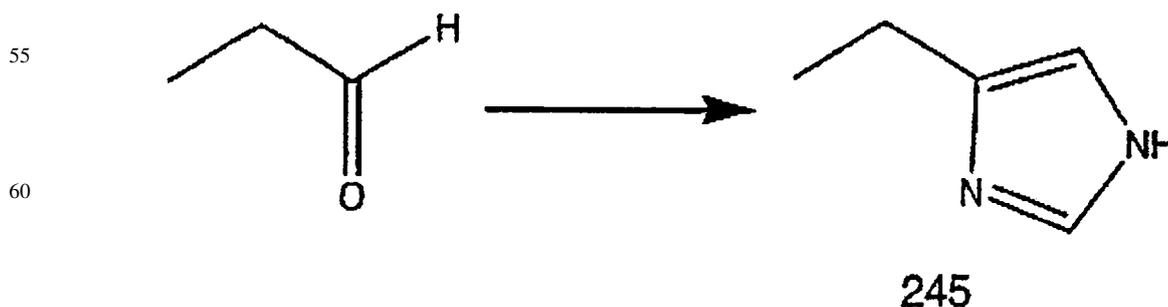


45 B. El producto bruto (243) de la Etapa A anterior (25 mmol) se diluyó hasta 65 ml de volumen total con EtOH. A esta mezcla se agregó NH_3 , 7 N, en MeOH (100 ml), y la reacción se calentó hasta 90°C durante la noche (20 h). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas; luego se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice instantánea, eluyendo con un gradiente de 1-5% de MeOH (NH_3 sat.)/ CH_2Cl_2 (244).

Ejemplo de preparación 25

50

Preparación de Compuesto (245)

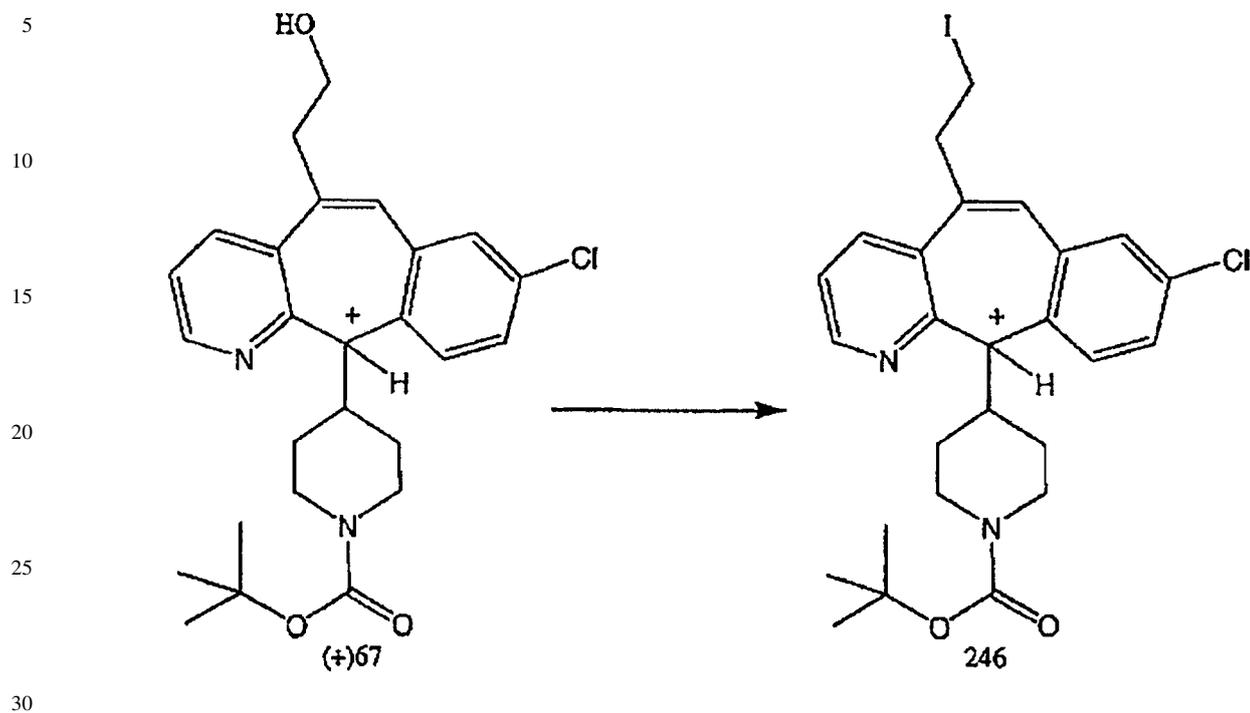


65

Se hicieron reaccionar propionaldehído (1,5 g; 25,11 mmol) (ACROS) e isocianuro de tosilmetilo (5 g; 25,6 mmol) de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 24 anterior, a fin de lograr el compuesto del título (245).

Ejemplo de preparación 26

Compuesto (246), isómero (+)

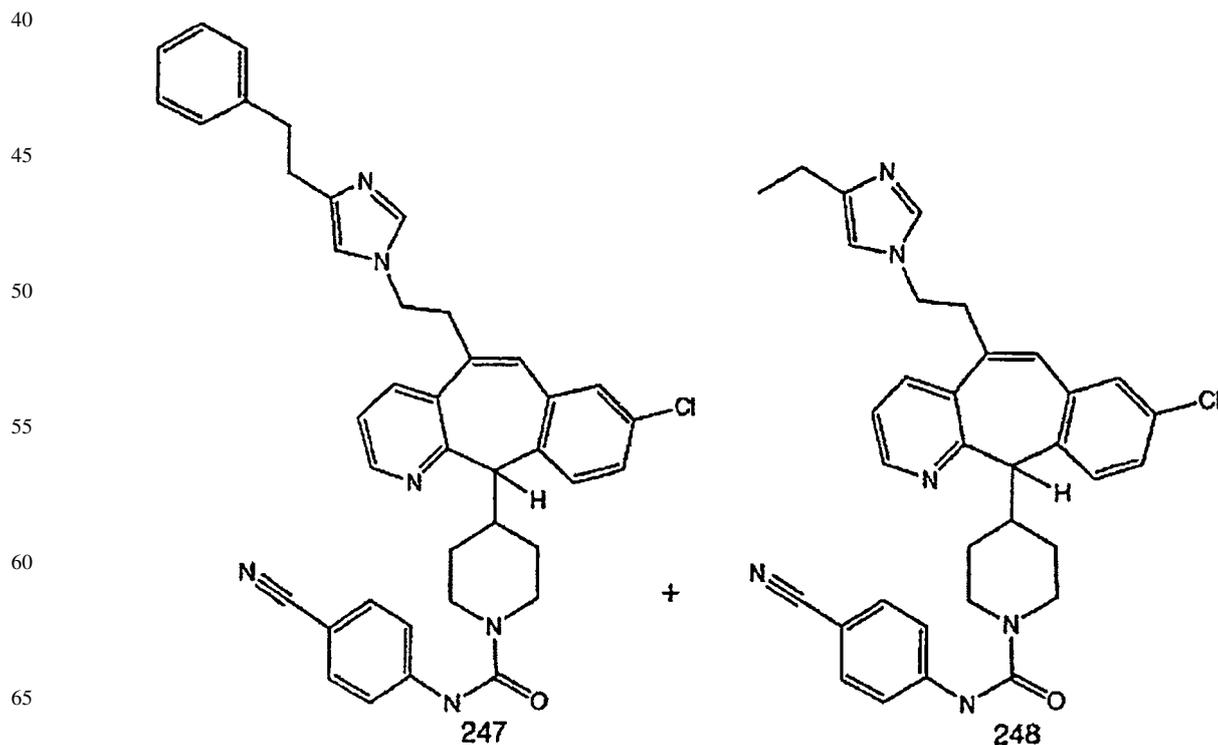


El isómero (+) del compuesto (67) del Ejemplo de preparación 6, aislado por medio de la cromatografía de columna AD quiral, se hizo reaccionar adicionalmente como en el Ejemplo de preparación 6, a fin de obtener el compuesto (246).

35

Ejemplos 92 y 93

Preparación de Compuestos (247) y (248)



El compuesto (246) del Ejemplo de preparación 26 anterior se hizo reaccionar de la misma manera que los Ejemplos (22), (25) y (29), usando el imidazol o isocianato apropiado, respectivamente, a fin de lograr los compuestos del título (247) y (248).

5

Ejemplos 94-96

Preparación de Compuestos (249), (250) y (251)

10

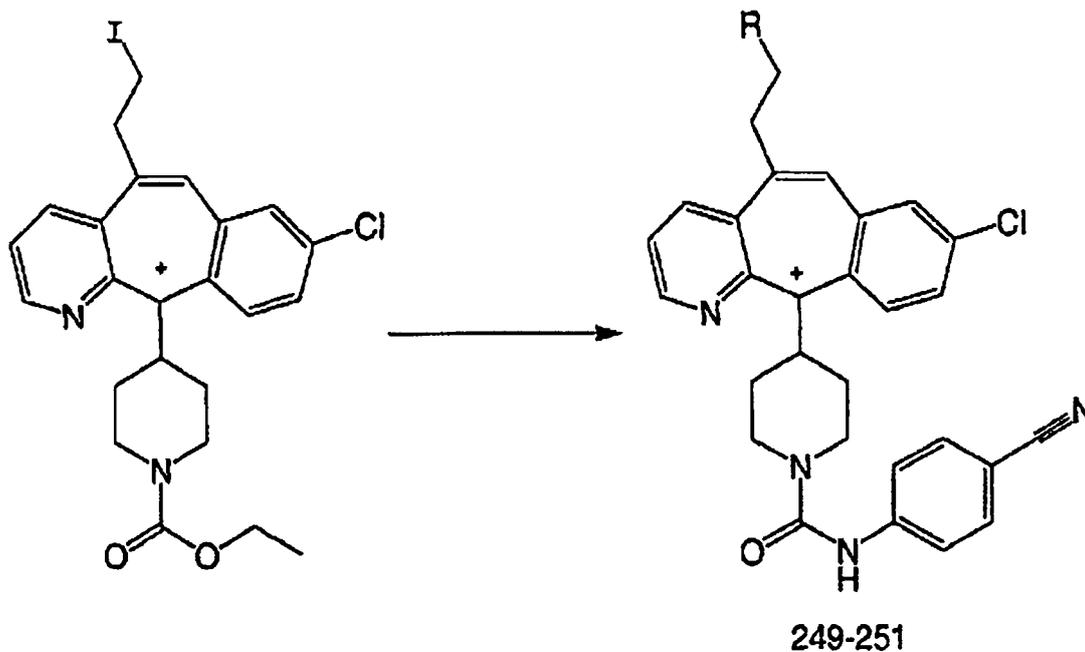
15

20

25

30

35



De manera similar al Ejemplo de preparación 26 anterior, se obtuvo el isómero (+) del carbamato, y se hizo reaccionar esencialmente de la misma forma que en los Ejemplos 92 y 93, sustituyendo con los imidazoles apropiados, a fin de proporcionar los compuestos (249)-(251) expuestos en la tabla a continuación.

40

45

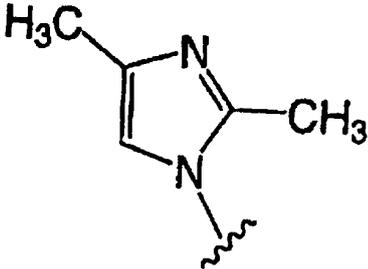
50

55

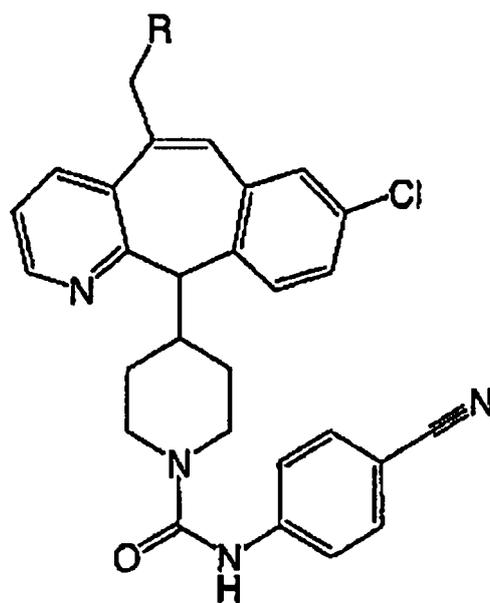
60

65

Ej.	R =	Comp. Nro.	Inf. física
94		249	p. f.: 133,2-144,3°C desc. MH(+) 577,14.
95		250	p. f.: 132,1-143,8°C desc. MH(+) 591,16.

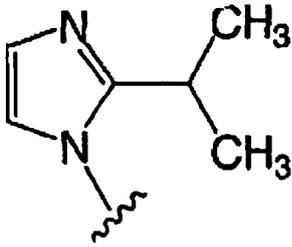
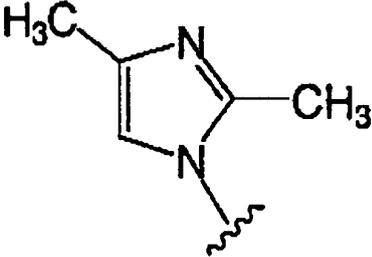
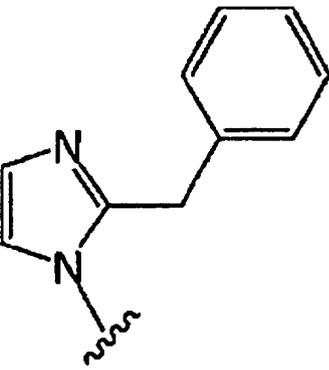
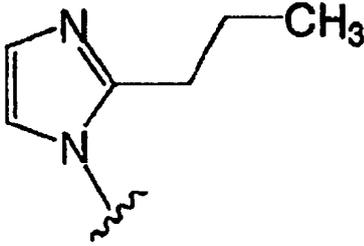
96		251	p. f.: 134,1-144,9°C desc. MH(+) 563,10.
----	---	-----	---

20 Ejemplos 97-101

Preparación de Compuestos (252), (253), (254), (255) y (256)**252-256**

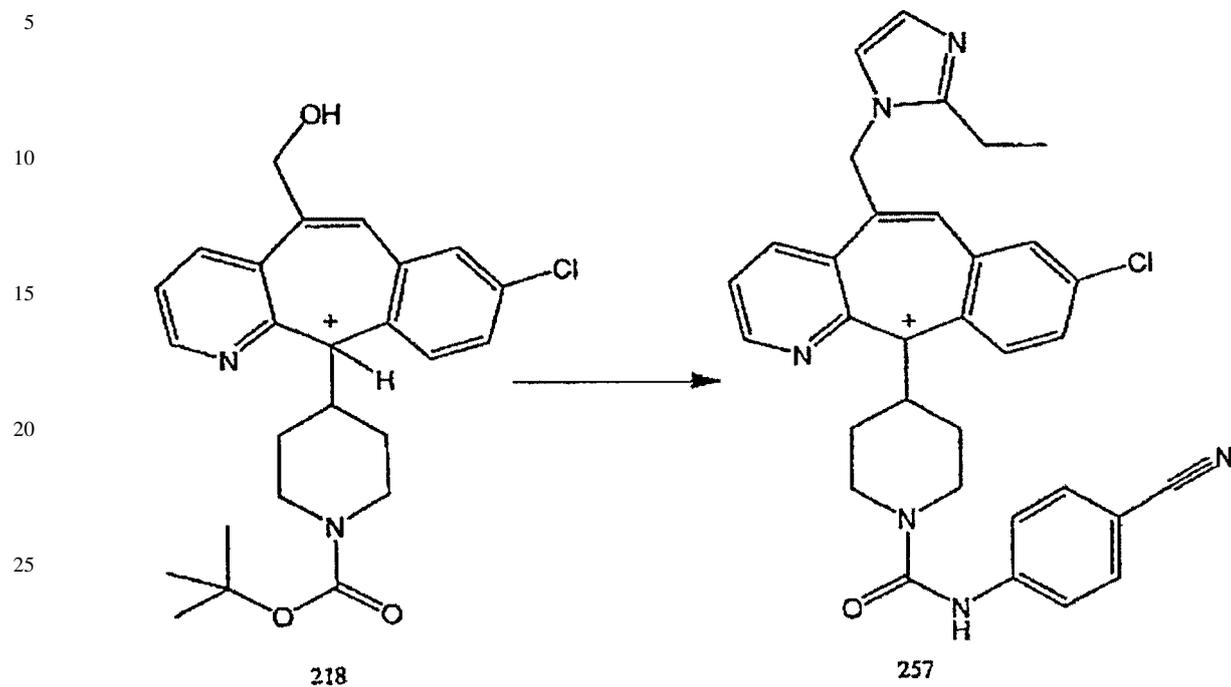
Esencialmente de la misma forma que en el Ejemplo de preparación 20 y el Ejemplo (29), se prepararon los siguientes compuestos.

ES 2 284 686 T3

Ej.	R =	Comp. Nro.	Inf. física
97	 <chem>CN(C)c1cncn1</chem>	252	p. f.: 148-159°C desc. MH(+) 577.
98	 <chem>CN1C=CN(C)C1</chem>	253	p. f.: 134-142°C desc. MH(+) 563.
99	 <chem>Nc1cncn1Cc2ccccc2</chem>	254	p. f.: 90-102°C desc. MH(+) 625.
100	 <chem>CCCNc1cncn1</chem>	255	p. f.: 126-139°C desc. MH(+) 577.
101	 <chem>Nc1cncn1</chem>	256	p. f.: 151-164°C desc. MH(+) 535.

Ejemplo 102

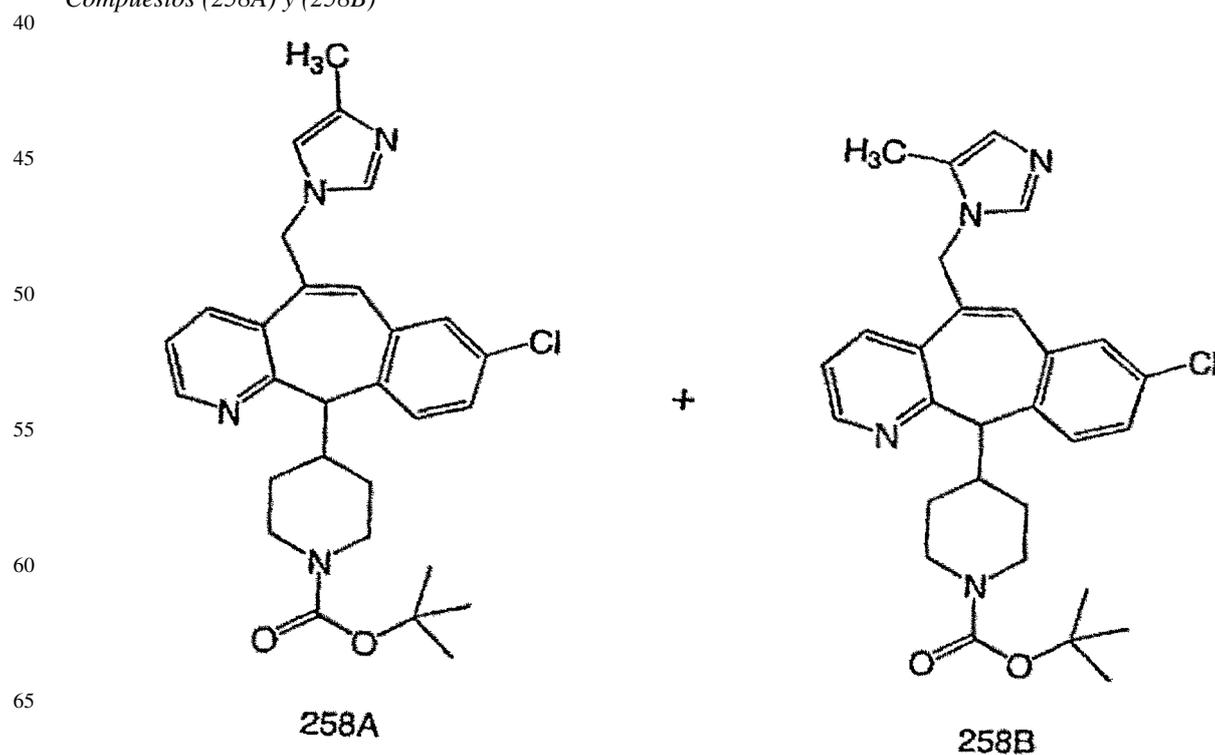
Preparación de Compuesto (257)



35 El isómero (+) del compuesto (218) obtenido esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación (22) se hizo reaccionar adicionalmente de la misma forma que en el Ejemplo de preparación (6), Etapas E y F, los Ejemplos (21), (23) y (29), sustituyendo con 2-etil imidazol en el Ejemplo (21), a fin de lograr el compuesto del título (257) (146-157°C, desc.); MH^+ : 564.

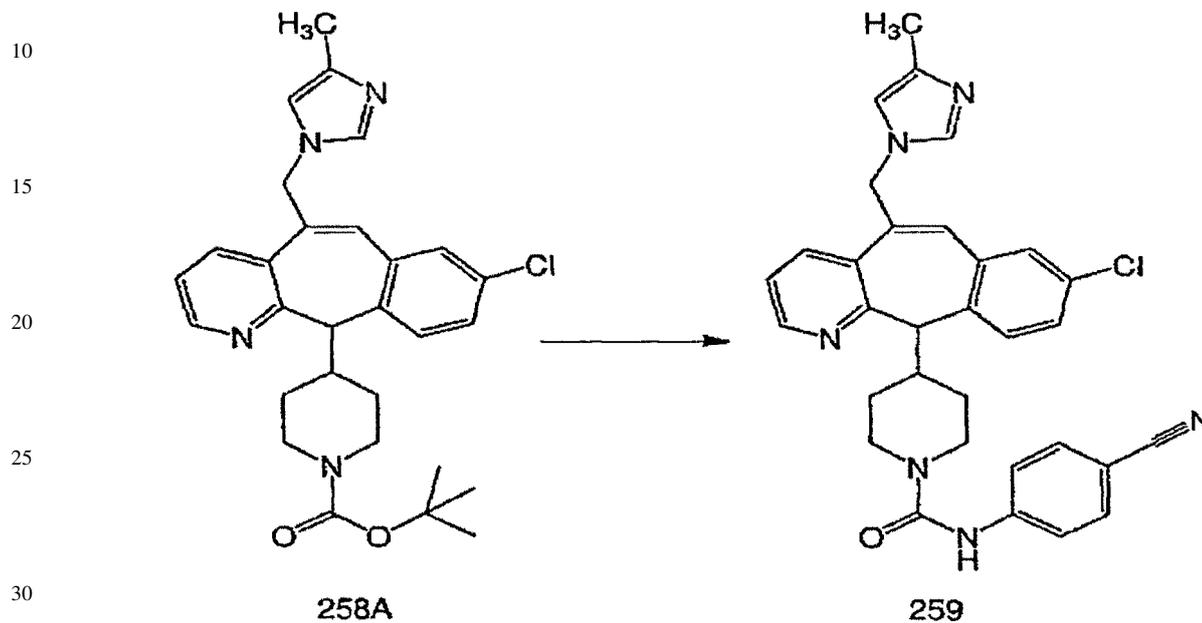
Ejemplo de preparación 27

Compuestos (258A) y (258B)



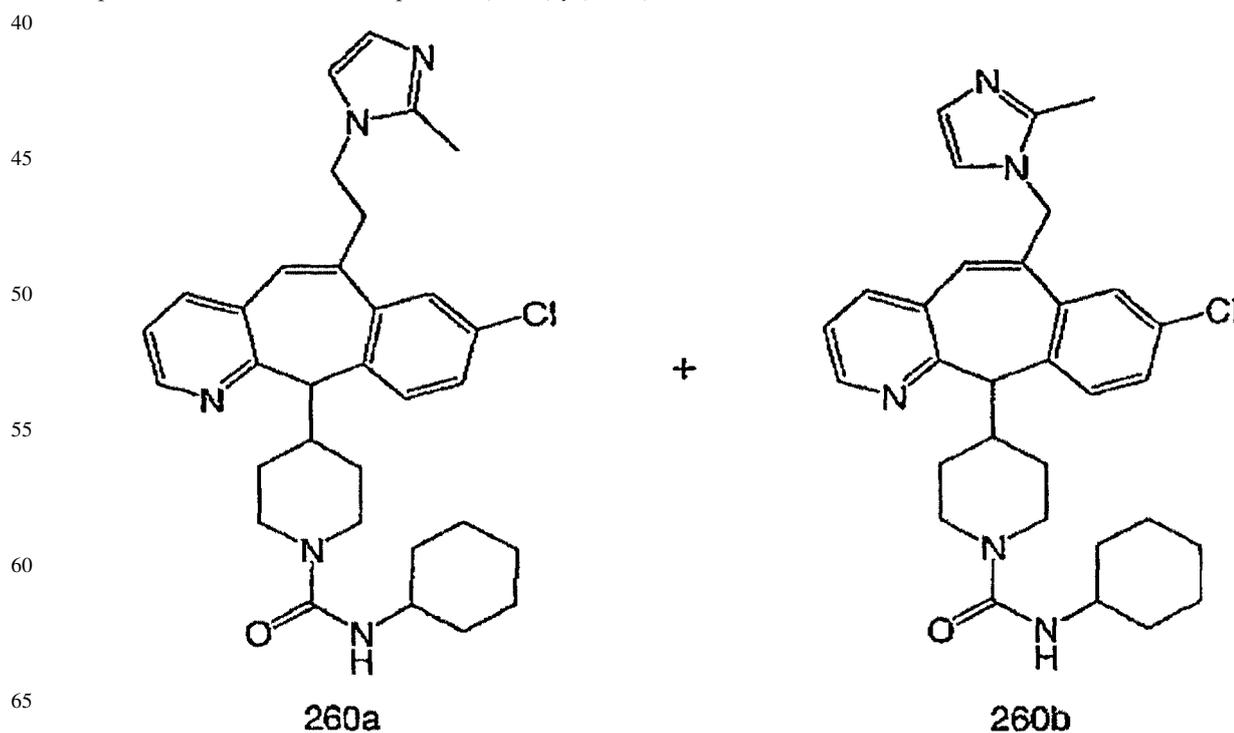
Esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación (20), sustituyendo con 4-metilimidazol, se preparó el compuesto (258) como una mezcla de derivados imidazol 4 y 5 sustituidos. Esta mezcla luego se hizo reaccionar de manera similar a la del Ejemplo 35, y se separaron los isómeros (258A) y (258B).

5 Ejemplo 103

Preparación de Compuesto (259)

35 El isómero 4-metilimidazol puro (258A) se hizo reaccionar como en el Ejemplo de preparación 20, Etapa D, y el Ejemplo (29), a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (259) (128-138°C, desc.); MH^+ : 549.

Ejemplo 104

Preparación de mezcla de Compuestos (260a) y (260b)

ES 2 284 686 T3

Etapa A

El compuesto (108) del Ejemplo de preparación 9, Etapa E, se hizo reaccionar con compuesto (64) del Ejemplo de preparación 6, Etapa A, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6, Etapas B-F, a fin de lograr una mezcla de intermediarios yodo espaciados de uno y dos metilenos.

Etapa B

La mezcla de intermediarios de la Etapa A anterior se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo 22, a fin de lograr una mezcla de derivados imidazol espaciados de uno y dos metilenos.

Etapa C

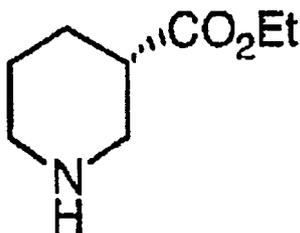
La mezcla de la Etapa B anterior se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 20, Etapa D, y luego, se efectuó una reacción con isocianato de fenilo de la misma forma que en el Ejemplo 15, para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 (260a) y (260b) (133-145°C, desc.); MH⁺: 544.

Ejemplo de preparación 28

Compuesto (261)

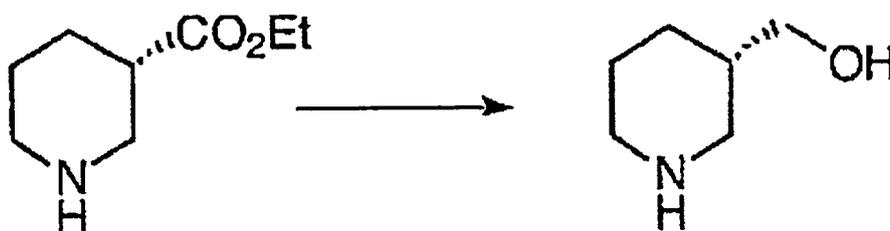
Etapa A

Ref.: *Gazz. Chim. Ital.* (1972), 102; 189-195; *J. Org. Chem.* (1991), 56; 1166-1170.



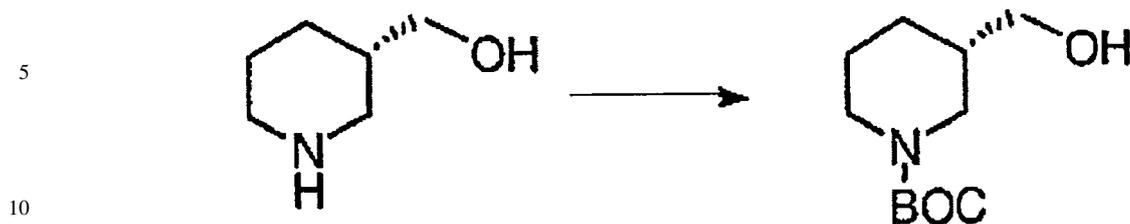
Se disolvieron nipecotato de etilo (70,16 g, 0,446 mmol) y ácido D-tartárico (67 g, 1,0 eq.) en EtOH al 95% caliente (350 ml). La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró; los cristales se lavaron con EtOH al 95% helado. Luego los cristales se recrystalizaron a partir de EtOH al 95% (550 ml), a fin de obtener la sal de tartrato (38,5 g, 56% de rendimiento). La sal (38,5 g) se disolvió en agua (300 ml) y se enfrió hasta 0°C, antes de neutralizar con NaOH, 3 M. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 100 ml), y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida, a fin de lograr un aceite transparente (19,0 g, 89% de rendimiento). CIMS: MH⁺ = 158.

Etapa B



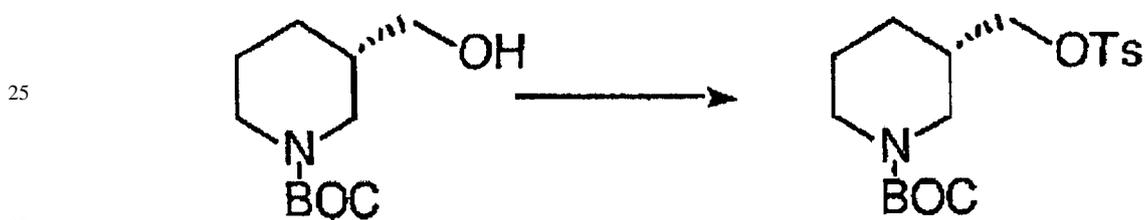
Se agregó LAH (118 ml, 1,0 M en Et₂O, 1,0 eq.) a una solución del producto de la Etapa A (18,5 g, 0,125 mmol) en THF (250 ml), a 0°C, en un lapso de 20 min. La solución resultante de entibió lentamente hasta temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo 2 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se apagó mediante la lenta adición de Na₂SO₄ saturado. La suspensión resultante se secó agregando Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se concentró para obtener un aceite incoloro (13,7 g, 98% de rendimiento bruto). CIMS: MH⁺ = 116; [α]_D²⁰ = -8,4° (5,0 mg en 2 ml MeOH).

Etapa C



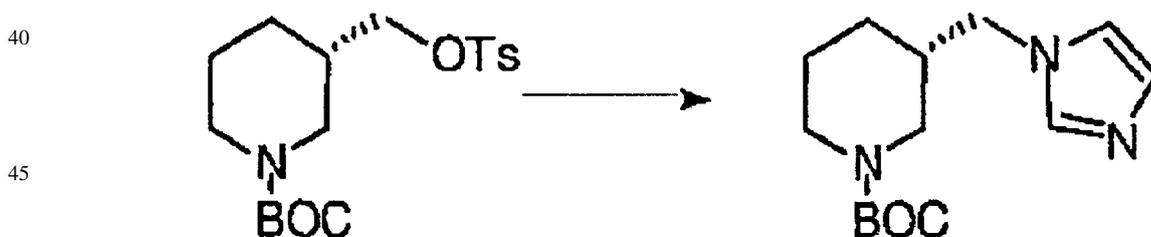
15 El producto de la Etapa B (13,6 g, 0,104 mmol) se disolvió en MeOH (100 ml) y H₂O (100 ml); se agregó entonces dicarbonato de di-ter-butilo (27,24, 1,2 eq.) en porciones, manteniendo el pH >10,5 mediante la adición de NaOH al 50%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas más, y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con H₂O (350 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante la cromatografía instantánea, usando una solución de EtOAc al 50% en hexanos como el eluyente, a fin de obtener un sólido de color blanco (12,13 g, 48% de rendimiento). FABMS: MH⁺ = 216; [α]²⁰_D = +15,2 (5,0 mg en MeOH).

Etapa D



35 Se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (12,75 g, 1,2 eq.) en porciones, a una solución del producto de la Etapa C (12,00 g, 55,74 mmol) en piridina (120 ml), a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con HCl, 1 N (5 x 300 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 150 ml), H₂O (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para obtener un sólido de color amarillo pálido (21,0 g, 100% rendimiento bruto). FABMS: MH⁺ = 370.

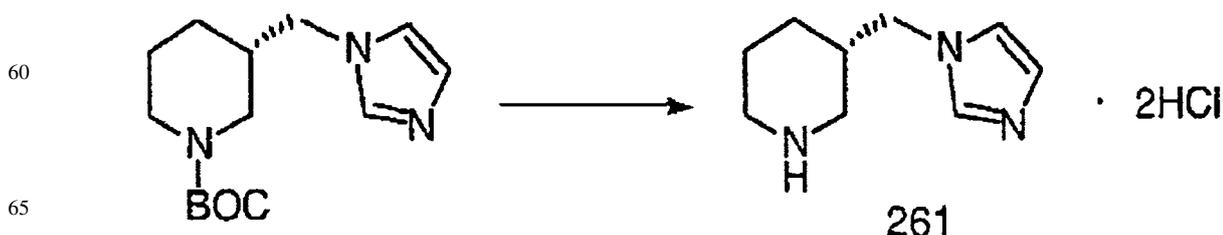
Etapa E



50 El producto de la etapa D (21,0 g, 55,74 mmol) en DMF (300 ml) se trató con imidazol sódico (8,37 g, 1,5 eq.), y la solución resultante se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea usando una solución de MeOH al 7% en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de obtener un sólido de color amarillo pálido (7,25 g, 49% de rendimiento). FABMS: MH⁺ = 266; [α]²⁰_D = +8,0 (5,0 mg en MeOH).

55

Etapa F

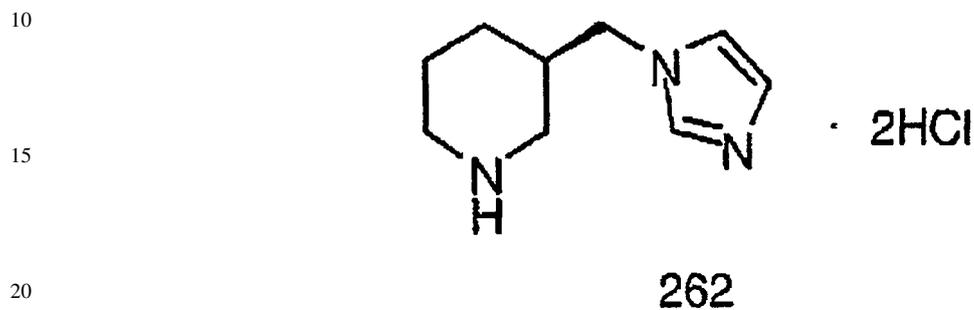


ES 2 284 686 T3

El producto de la Etapa E (5,50 g, 20,73 mmol) se agitó a temperatura ambiente en HCl, 4 M, en dioxano (50 ml) durante la noche. La solución resultante se concentró, y el residuo se trituroó con Et₂O, a fin de obtener el compuesto (261) en forma de un sólido de color amarillo (4,90 g, 99% de rendimiento). CIMS: MH⁺ = 166.

5 Ejemplo de preparación 29

Compuesto (262)



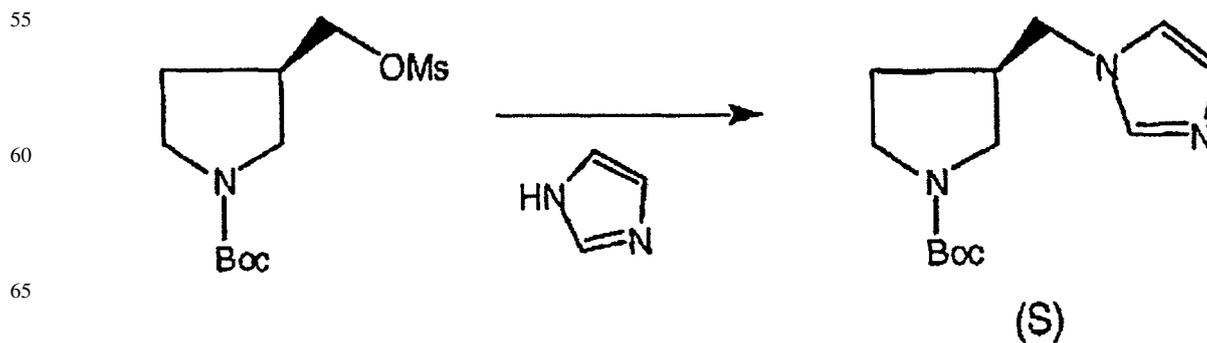
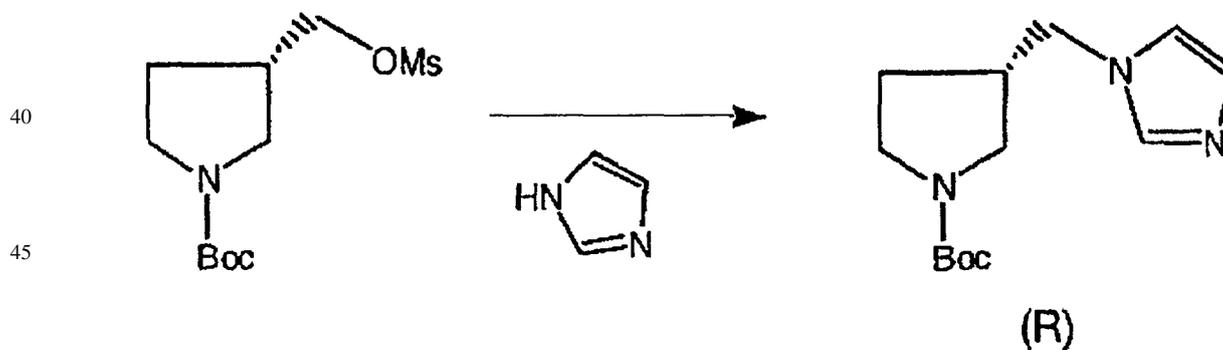
25 Esencialmente mediante el mismo procedimiento que el expuesto en el Ejemplo de preparación 28 anterior, usando ácido L-tartárico en lugar de ácido D-tartárico en la Etapa A, se preparó el compuesto (262).

Ejemplo de preparación 30

30 Preparación de Compuestos (263) y (264)

Etapa A

35 *1N-ter-Butoxicarbonil-3(R) y 3(S)-(1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidinas*



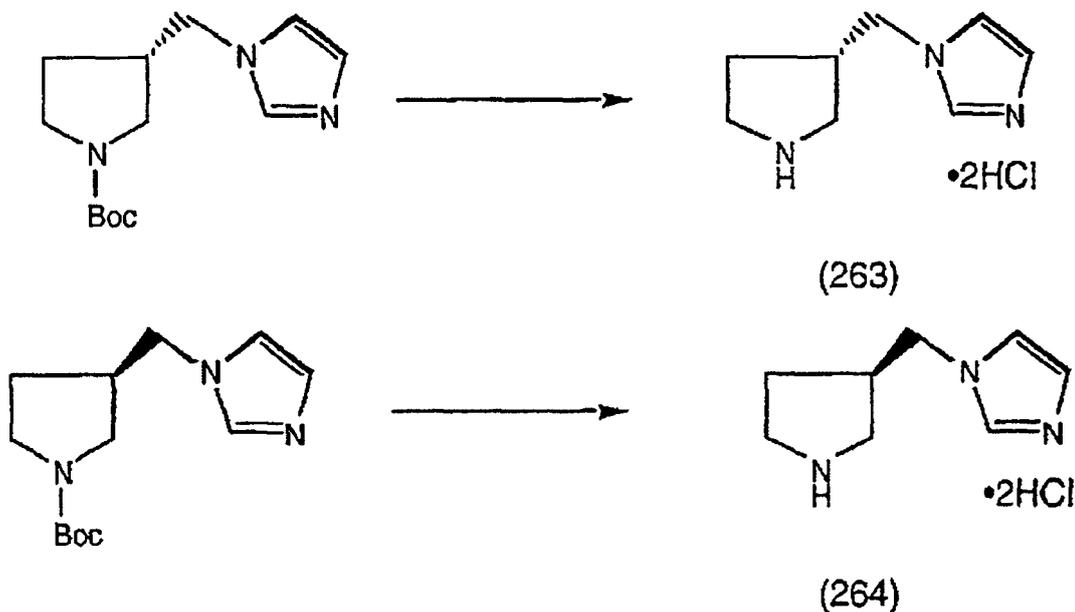
ES 2 284 686 T3

Se disolvió 3(R)-(3-metanosulfoniloximetil)pirrolidina (*J. Med. Chem.*, 1990; 33; 77-77) (0,993 g; 3,56 mmol) en DMF anhidra (25 ml), y se agregó imidazol sódico (0,6 g, 10 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. Se evaporó el extracto de CH₂Cl₂ hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (263) (1,1409 g, 100%); ESMS: FABMS (M + 1) = 252; ¹H RMN (CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 2H), 3,9 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

De manera similar, se preparó el isómero (S) a partir de 3(S)-(3-metanosulfoniloximetil)pirrolidina (0,993 g, 3,56 mmol), a fin de obtener el compuesto del título (1,14 g, 100%).

Etapa B

3(R) y 3(S)-(1H-imidazol-1-il)metil]pirrolidinas



El producto (R) (0,48 g, 1,91 mmol) de la Etapa A se agitó en HCl, 4 N, en dioxano (10 ml) durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (263) en forma de la sal de HCl.

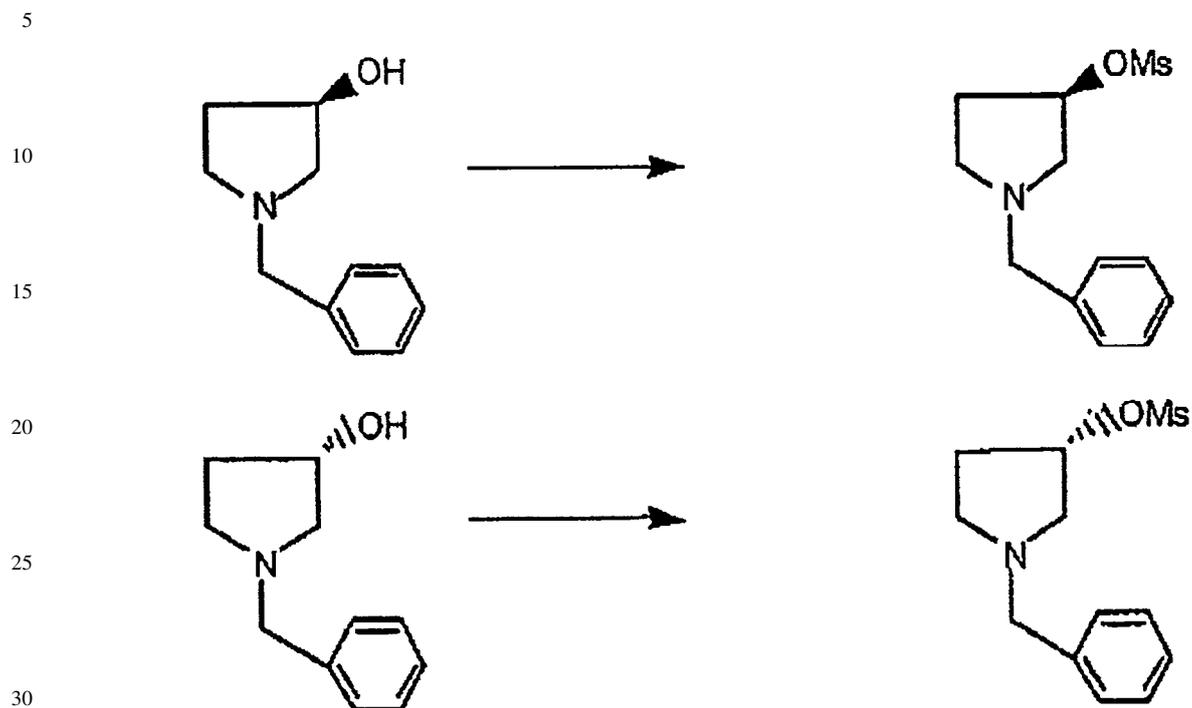
De manera similar, se preparó el isómero (S), a fin de obtener el compuesto (264) como la sal de HCl.

Ejemplo de preparación 31

Compuestos (265) y (266)



Etapa A

1N-Bencil-3-(R) y (S)-metanosulfoniloxi-pirrolidinas

35 Se disolvieron 1N-bencil-3(R)-hidroxi-pirrolidinas (5 g, 28,21 mmol) y trietilamina (7,86 ml, 56,35 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml), y la mezcla se agitó en nitrógeno, a 0°C . Se agregó cloruro de metanosulfonilo (2,62 ml, 33,87 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (R) (7,2 g, 96,4%). FABMS ($M + 1$) = 256; ^1H RMN (CDCl_3): 2,2 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,7-2,85 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,3 (s, 5H).

40 De manera similar, se preparó el isómero (S) a partir de 1N-Bencil-3(S)-hidroxi-pirrolidinas (5 g, 28,21 mmol), a fin de obtener el compuesto del título (S) (7,15 g, 98%).

45

50

55

60

65

Etapa B

1N-Bencil-3(S) y (R)-(1H-imidazol-1-il)-pirrolidinas

5

10

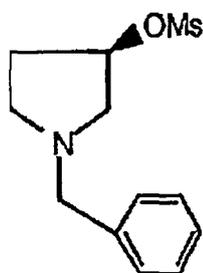
15

20

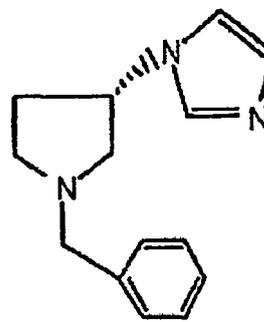
25

30

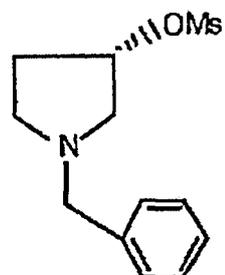
35



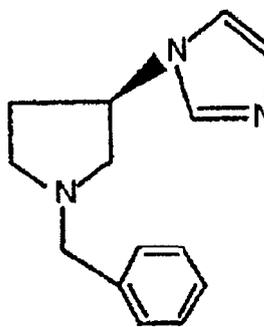
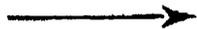
(R)



(S)



(S)



(R)

40

45

Una solución del producto (R) de la Etapa A (2,0 g, 7,84 mmol) se agregó a una solución agitada de imidazol (1,1 g, 16,17 mmol) en DMF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. Se evaporó DMF al vacío; el producto bruto resultante se extrajo con CH₂Cl₂, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se evaporó el CH₂Cl₂ para obtener el residuo del título, que se sometió a la cromatografía en gel de sílice usando 3% (10% NH₄OH conc. en metanol)-CH₂Cl₂ como eluyente, a fin de lograr el compuesto del título (0,95 g, 50,56%). FABMS (M + 1) = 228.

De manera similar, se preparó el otro isómero.

50

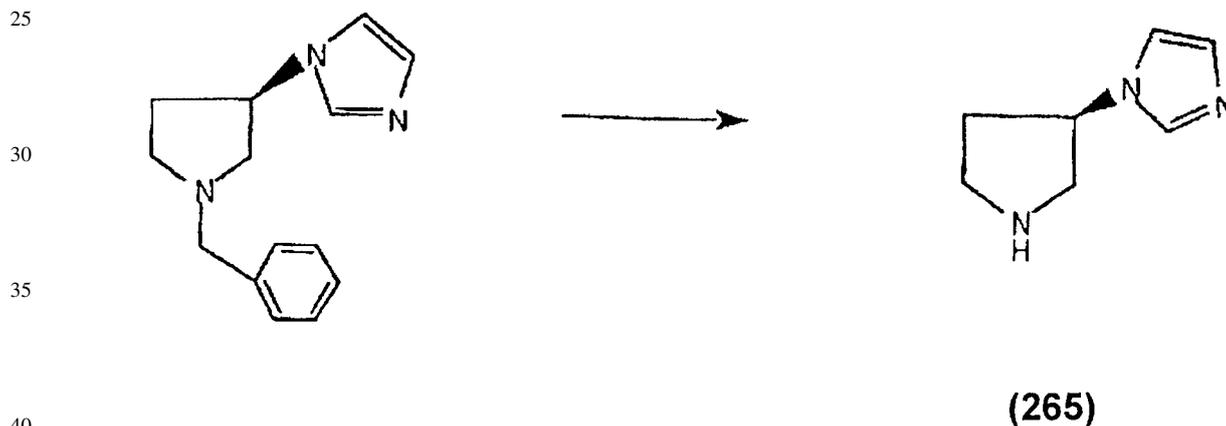
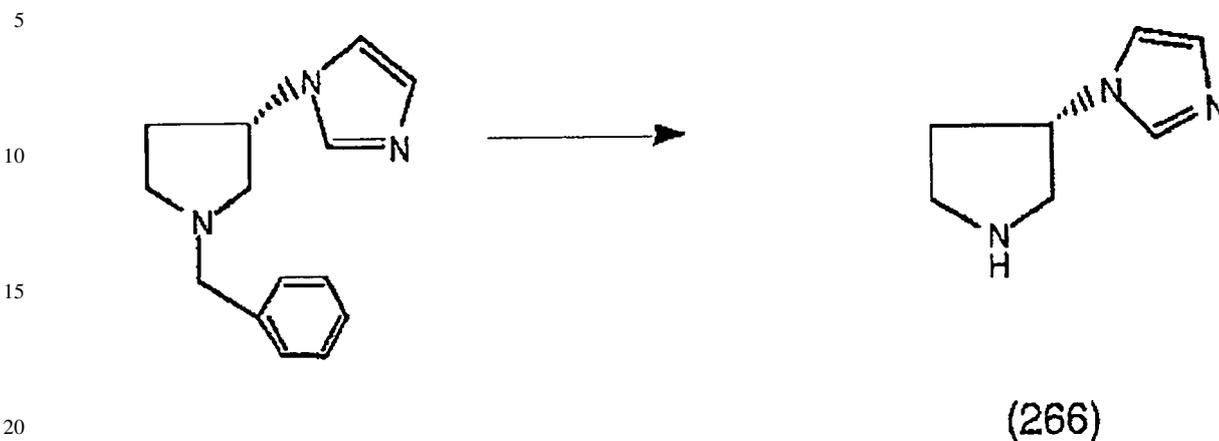
55

60

65

Etapa C

3-(R) y (S)-(1H-Imidazol-1-il)-pirrolidinas

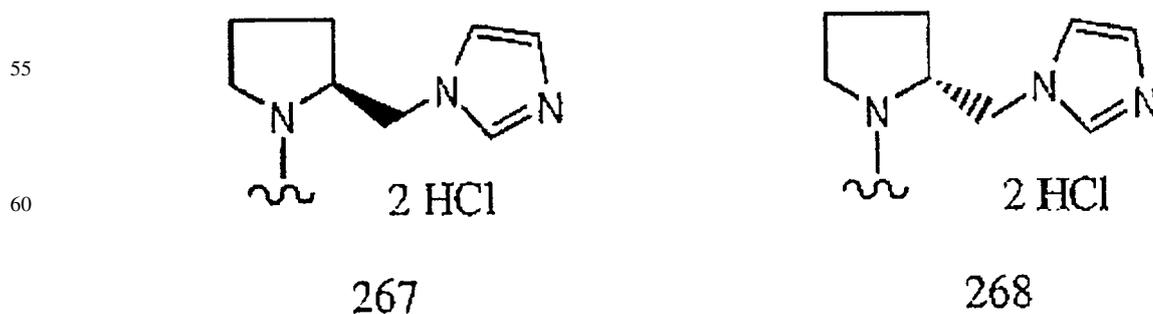


45 Una mezcla del producto (S) (0,95 g) de la Etapa B y 10% de Pd sobre carbón (0,5 g) en EtOH (20 ml) se agitó a 3,4 bar (50 psi) en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. Se filtró el catalizador, y el solvente se eliminó a fin de obtener el compuesto del título (266) (0,522 g, 99,9%).

De manera similar, se preparó el isómero (R) a partir de 1,0 g del producto (R) inicial de la Etapa B y 10% de Pd sobre carbón (0,6 g), para obtener el compuesto (265) en 99% de rendimiento.

Ejemplo de preparación 32

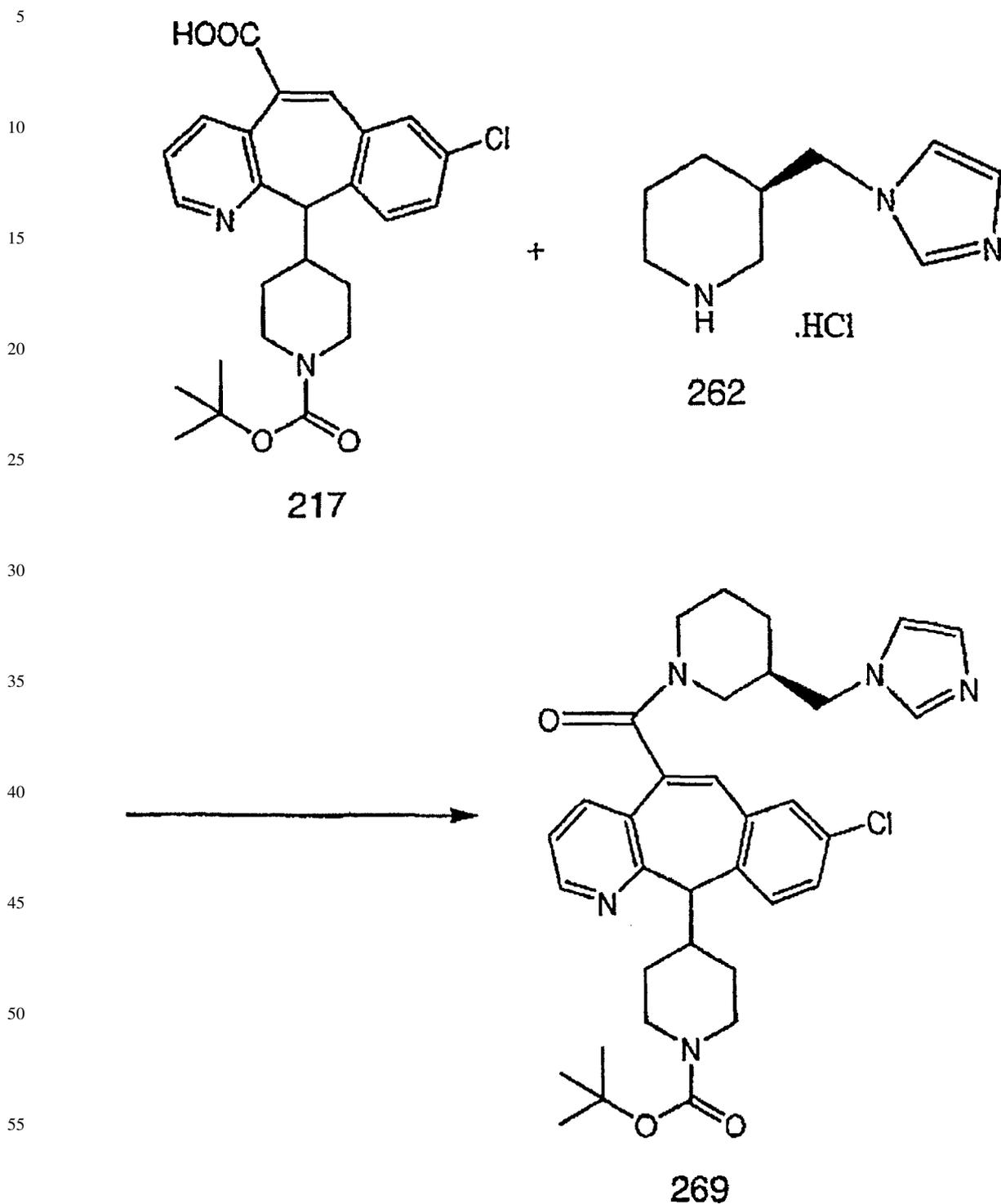
Compuestos (267) y (268)



Esencialmente por el mismo procedimiento que el expuesto en el Ejemplo de preparación 31 anterior, comenzando con L- o D-prolinol, se prepararon los compuestos del título (267) y (268).

Ejemplo 105

Preparación de Compuesto (269)



60 El compuesto (217) del Ejemplo de preparación 19 (0,227 g, 0,499 mmol) se agregó a una solución de compuesto (262) del Ejemplo de preparación 29 (0,131 g, 0,649 mmol), DEC (0,249 g, 1,3 mmol), HOBT (0,175 g, 1,3 mmol) y NMM (0,5 ml) en DMF (25 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O hasta que cesó la precipitación, y se filtró la suspensión. El precipitado se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía usando una solución al 5% (10% NH₄OH en MeOH) en CH₂Cl₂ como el eluyente, a fin de obtener el compuesto del título (269) (0,184 g, 62% de rendimiento).

65

Ejemplos 106-111

Preparación de Compuestos (270)-(275)

- 5 Usando la amina apropiada de los Ejemplos de preparación 28-32, y siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 105 anterior, se prepararon los siguientes compuestos.

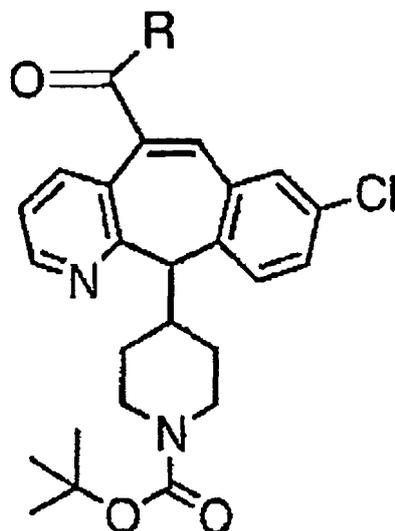
10

15

20

25

30



35

40

45

Ej.	R =	Comp. Nro.	Inf. fisica
106		270	MH ⁺ = 603

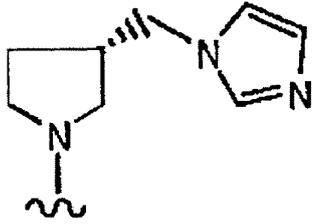
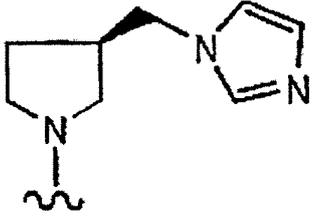
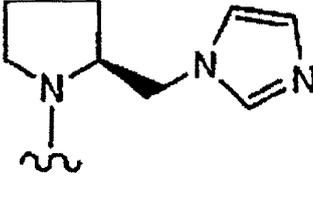
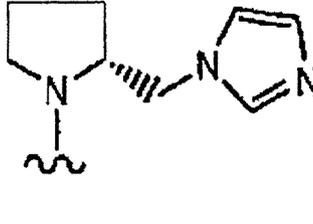
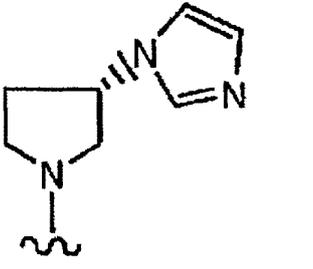
50

55

60

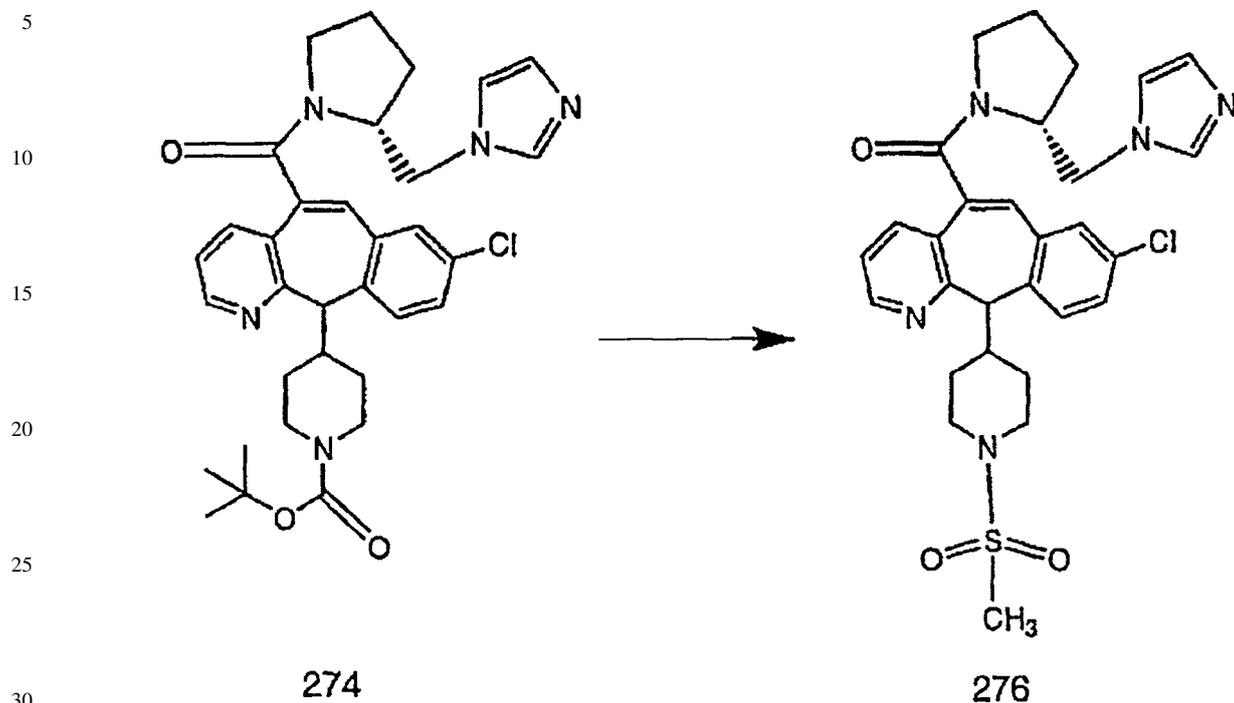
65

ES 2 284 686 T3

107		271	MH ⁺ = 589
108		272	MH ⁺ = 589
109		273	MH ⁺ = 589
110		274	MH ⁺ = 603
111		275	MH ⁺ = 603

Ejemplo 112

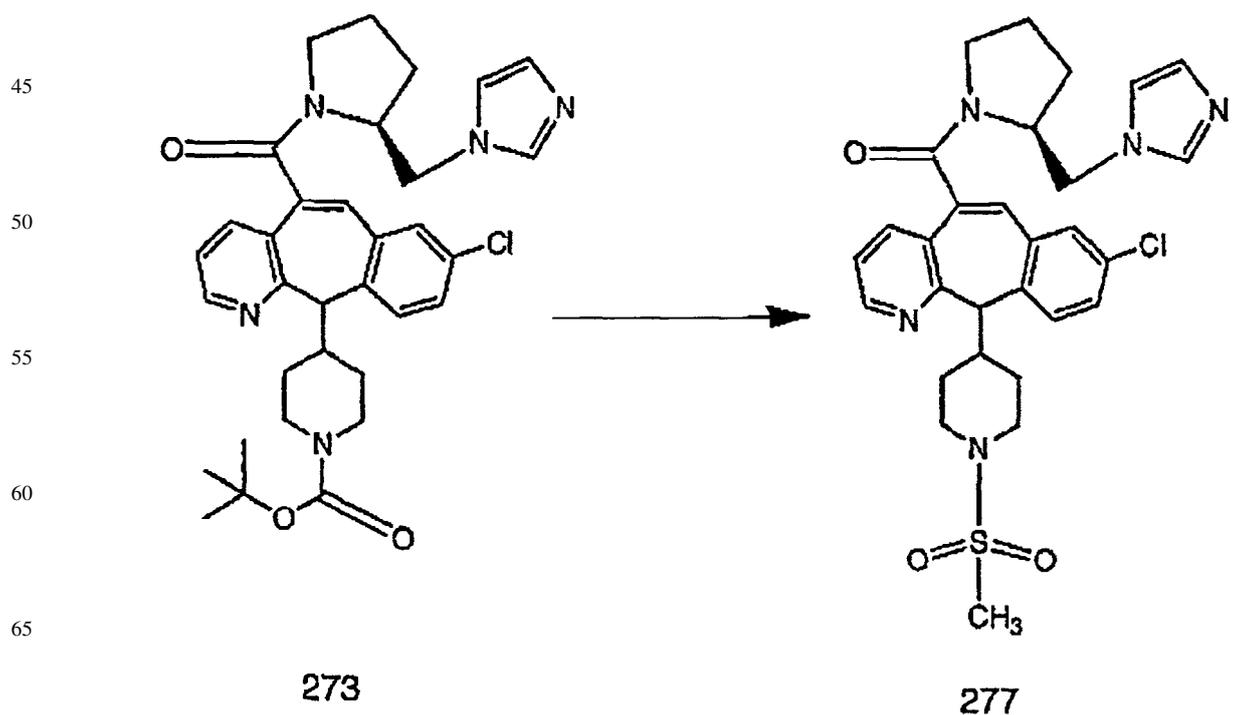
Preparación de Compuesto (276)



35 El compuesto (274) del Ejemplo 110 anterior (0,125 g, 0,213 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó con TFA (10 ml) a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a fin de obtener la sal de TFA (0,28 g), que se redisolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se enfrió (baño de agua helada). Se agregó trietilamina (0,1 ml), y luego, cloruro de metanosulfonilo (0,038 g, 0,319 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio y agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (276) (0,05 g, $\text{MH}^+ = 567$).

Ejemplo 113

Preparación de Compuesto (277)



ES 2 284 686 T3

Iniciando con el compuesto (273) del Ejemplo 109 anterior, y siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo 112 anterior, se preparó el compuesto (277) (MH + = 567).

5 Ejemplo de preparación 33

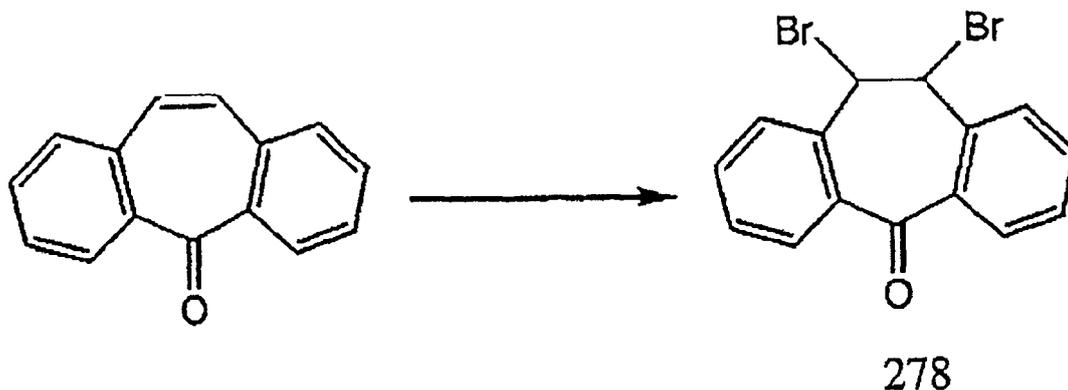
A. Compuesto (278)

10

15

20

25



30

A una solución agitada de bromo (33,0 g, 210 mmol) en CCl_4 (100 ml) se agregó una solución de dibenzosuberona (37,0 g, 179 mmol) en CCl_4 (200 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los cristales de color blanco se recogieron mediante la filtración, a fin de obtener el producto (278) (60,12 g, 92% de rendimiento); M + H = 367.

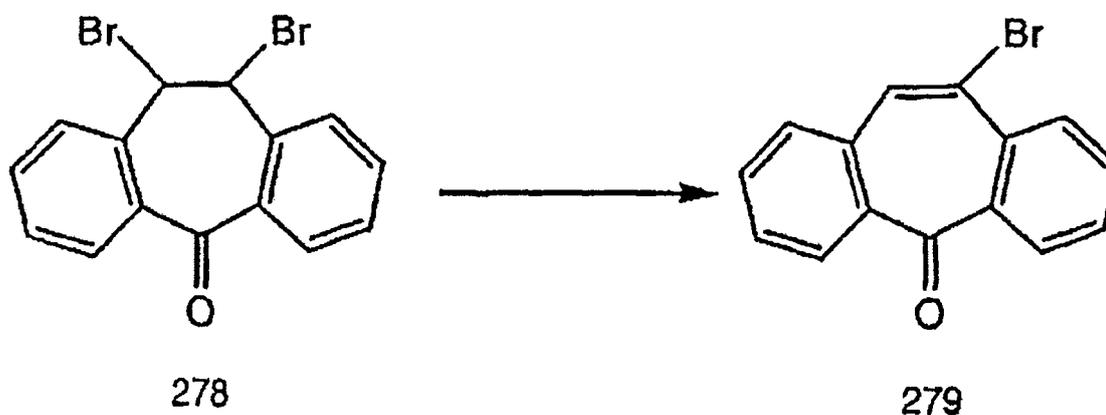
B. Preparación de Compuesto (279)

35

40

45

50



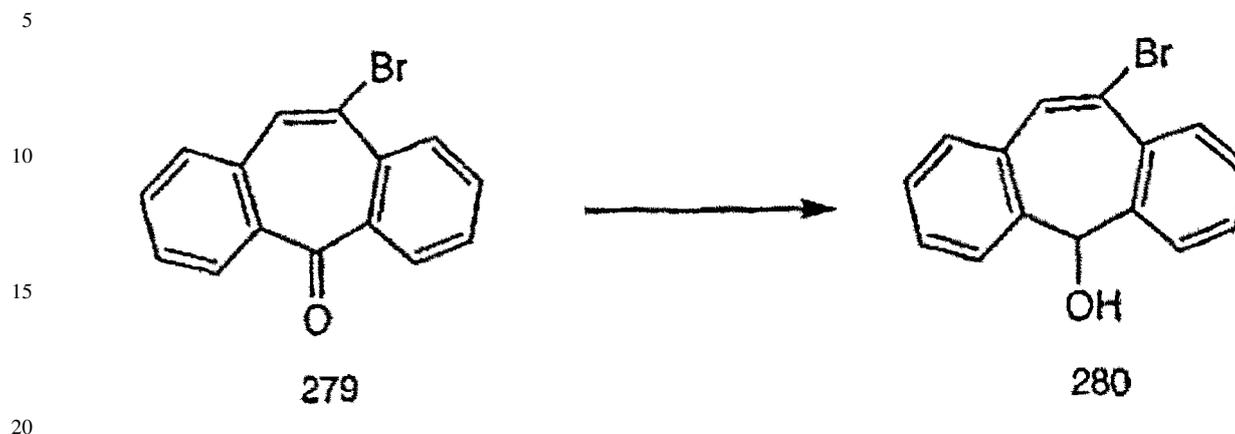
55

Una solución del compuesto dibromo (278) de la Etapa A (60,0 g, 163 mmol) y NaOH (20,0 g, 491 mmol) en MeOH (500 ml) se agitó y se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 - H_2O . Se secó la capa orgánica combinada sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color amarillo (279) (46,34 g, 100% de rendimiento); M = 285.

60

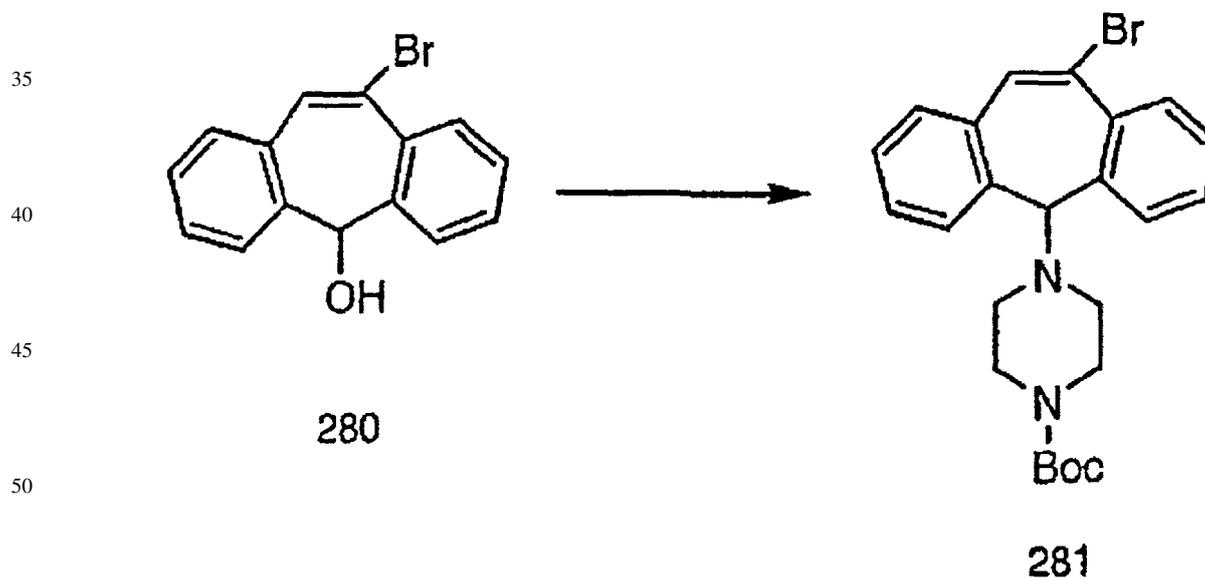
65

C. Preparación de Compuesto (280)



25 A una solución agitada del compuesto mono-bromo (279) de la Etapa B (10,0 g, 35,07 mmol) en MeOH (200 ml) en nitrógeno a 0°C se agregó NaBH₄ (1,94 g, 51,2 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas, luego se evaporó, y se extrajo con CH₂Cl₂-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad a fin de obtener un sólido de color blanco (280) (10,3 g, 100%), M = 287.

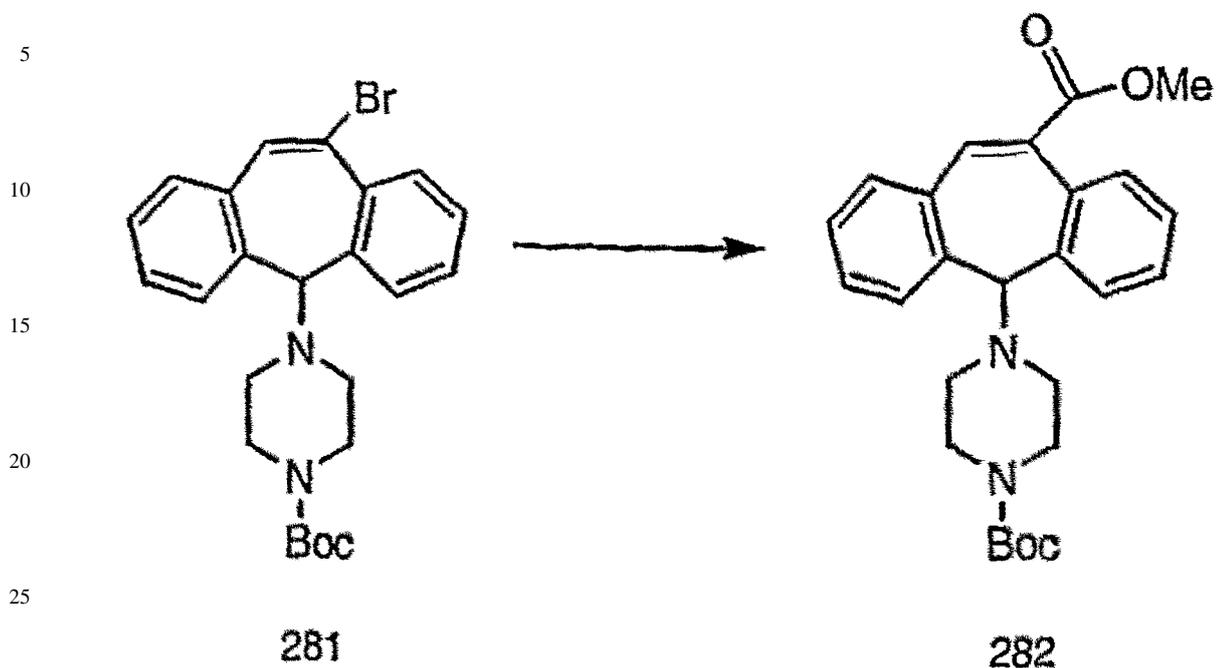
D. Preparación de Compuesto (281)



60 A una solución agitada del alcohol (280) de la Etapa C (10,0 g, 34,8 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 0°C se agregaron 2,6-lutidina (14,9 g, 139,3 mmol) y cloruro de tionilo (8,28 g, 69,66 mmol). La solución resultante se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego la solución se vertió en solución de NaOH, 0,5 N, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para obtener un aceite bruto de color marrón (15,5 g). A una solución de este aceite bruto (15,5 g) en acetonitrilo (200 ml) se agregaron 2,6-bis (dimetil)-1-metil piperidina (10,81 g, 69,66 mmol) y N-Boc piperidina (6,49 g, 34,83 mmol). La mezcla resultante se entibió hasta 65°C durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, y luego se extrajo con CH₂Cl₂/NaHCO₃ saturado. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% de EtOAc/95% de hexano, a fin de obtener el compuesto N-Boc protegido (281) (5,68 g, 36% de rendimiento); MH⁺ = 455.

65

E. Preparación de Compuesto (282)

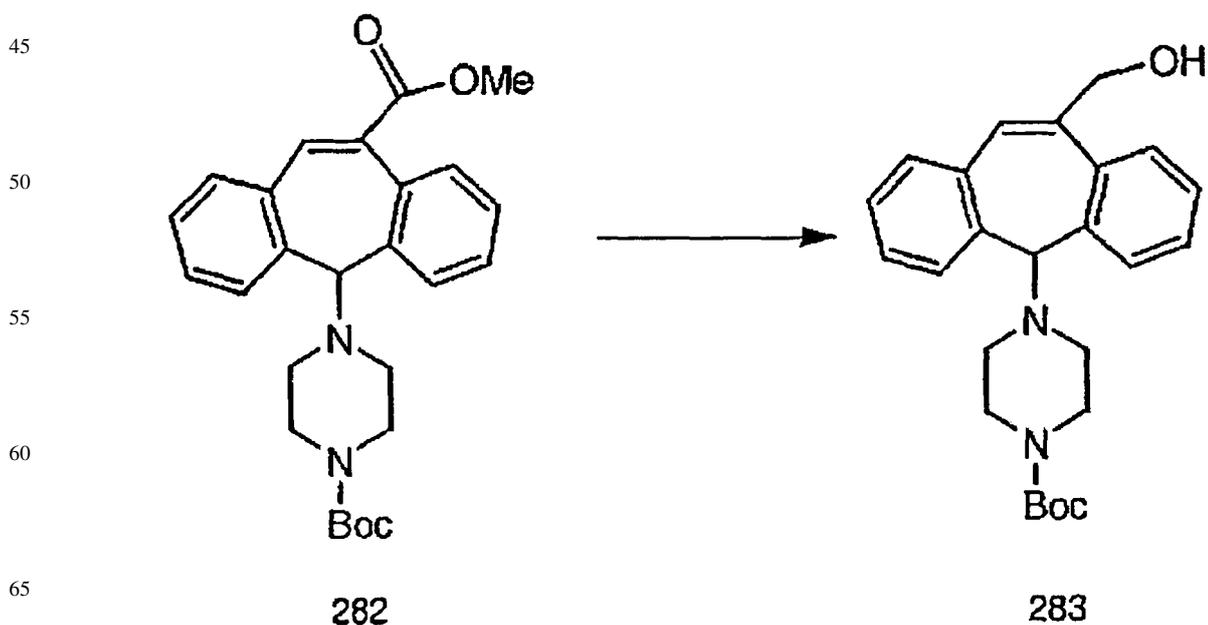


35

40

A una solución del compuesto N-Boc (281) de la Etapa D (4,0 g, 8,78 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) y metanol (20 ml) se agregaron trifenilfosfina (1,15 g, 4,39 mmol), DBU (1,81 g, 11,9 mmol) y cloruro de paladio (II) (0,15 g, 0,88 mmol). La mezcla resultante se purgó con óxido de carbono a 5,5 a 6,9 bar (80 psi a 100 psi) y se calentó hasta 78°C-82°C durante 5 horas; luego, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución entonces se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 10% de EtOAc/90% de hexano, a fin de obtener el compuesto éster (282) (2,1 g, 55% de rendimiento); MH⁺ = 435.

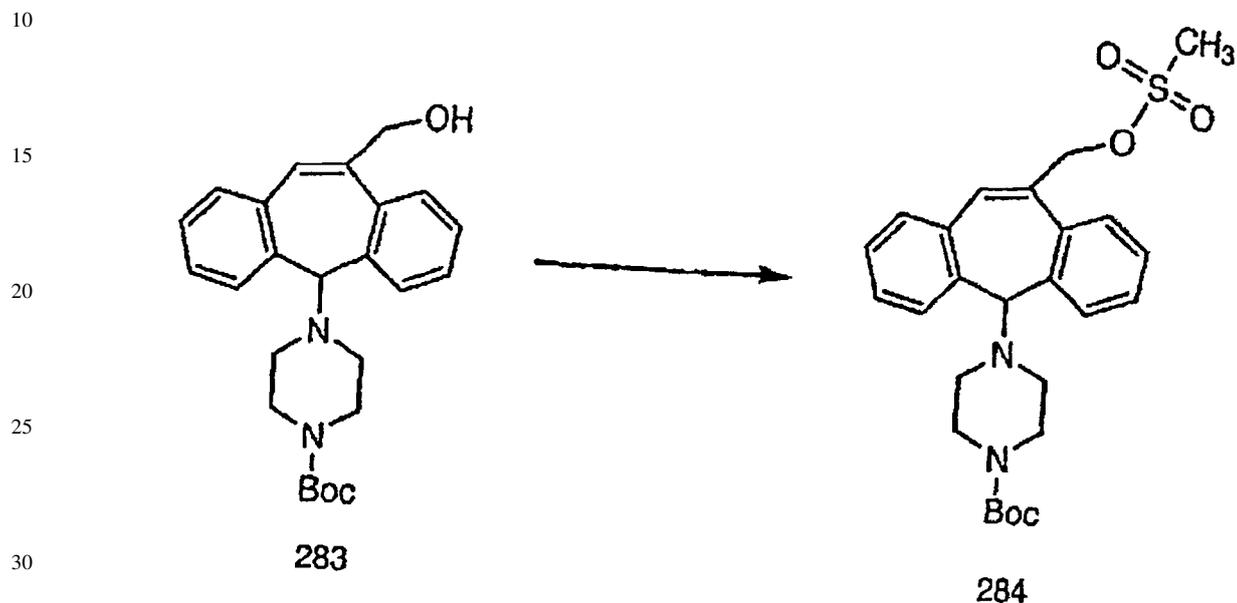
F. Preparación de Compuesto (283)



ES 2 284 686 T3

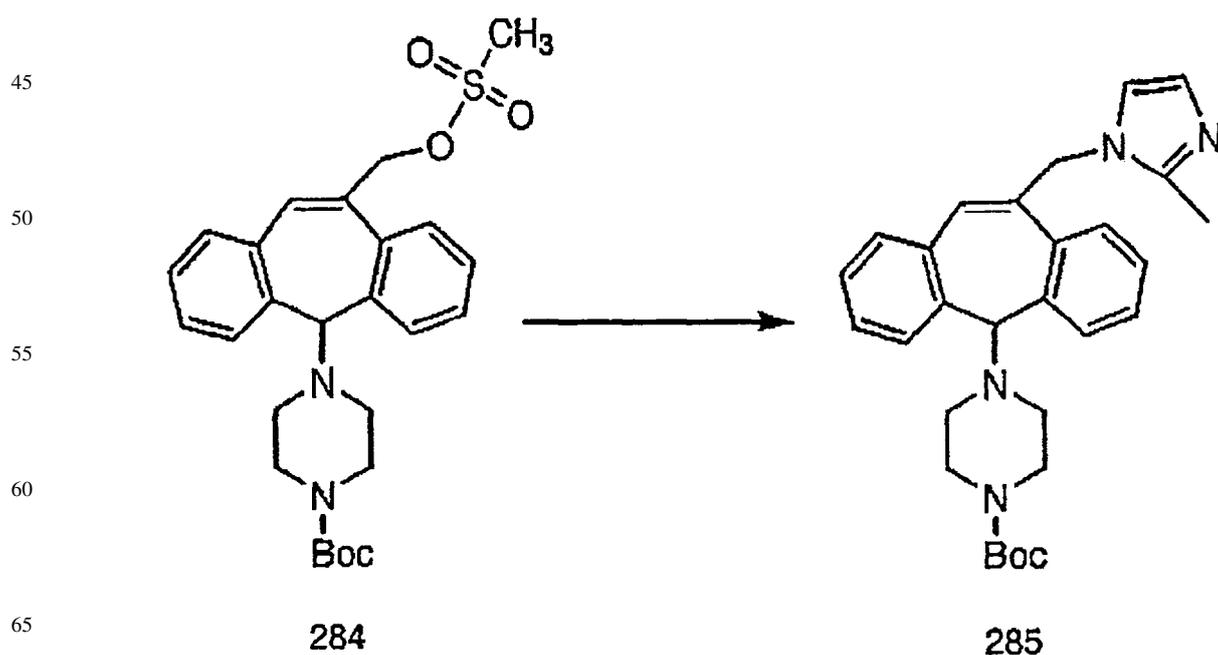
A una solución agitada del compuesto éster (282) de la Etapa E (1,2 g, 2,77 mmol) en THF (15 ml) a 0°C, se agregó una solución, 1 M, de DIBAL (16,62 ml, 16,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se agregó a la solución tartrato sódico potásico al 10%, y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a fin de obtener un sólido (283) (1,1 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 406.

G. Preparación de Compuesto (284)



35 A una solución del alcohol (283) de la Etapa F (0,62 g, 1,52 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) en nitrógeno se agregaron trietilamina (0,64 ml, 4,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,26 g, 2,29 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto mesilato (284) (0,53 g, 76% de rendimiento); M-CH₃SO₃H = 389,1.

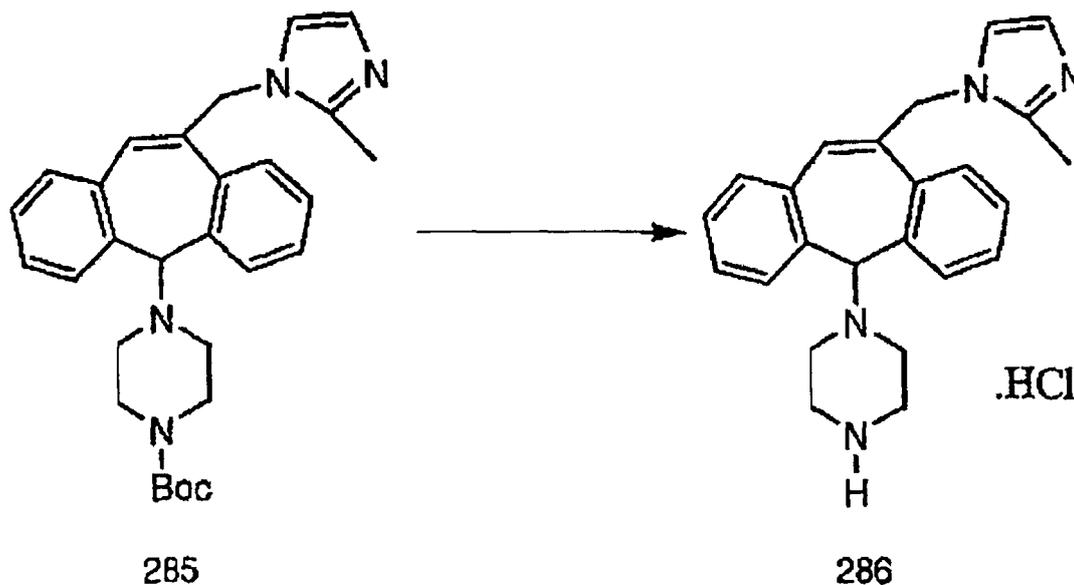
H. Preparación de Compuesto (285)



ES 2 284 686 T3

A una solución agitada de 1-metil-imidazol (1,04 g, 12,7 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno, se agregó NaH (0,305 g, 12,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego, se agregó el compuesto mesilato (284) de la Etapa G (2,05 g, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche; luego se evaporó hasta sequedad y se extrajo con una solución de EtOAc-NaHCO₃. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% de MeOH/98% de NH₃-CH₂Cl₂ a fin de obtener el producto (285) (0,775 g, 39% de rendimiento); MH⁺ = 471.

I. Preparación de Compuesto (286)



Una solución del producto (285) de la Etapa H (0,3 g, 0,64 mmol) en HCl, 4 M, en dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener la sal de hidrocloreuro del producto del título (286) (0,42 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 371.

Ejemplos 114 y 115

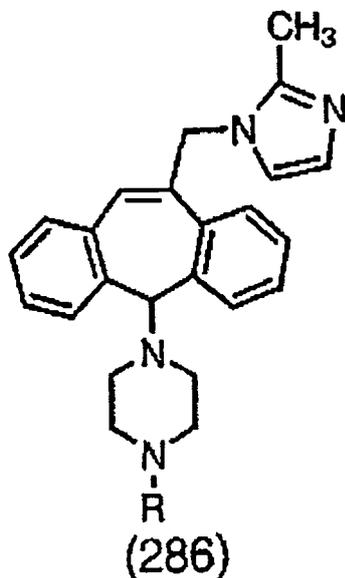
Compuestos (287) y (288)

La mezcla racémica del Ejemplo de preparación 33, Etapa H, anterior se separó en sus isómeros puros por medio de la HPLC, usando una columna AD quiral eluyendo con 15% de IPA/75% de hexano/0,2% de DEA, a fin de lograr los compuestos que se exponen en la tabla a continuación.

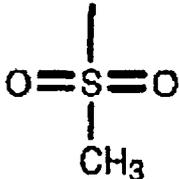
Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
114	Ej. de Prep. 33, Etapas A-H	BOC	287 isómero 1	MS M ⁺ = 471
115	Ej. de Prep. 33, Etapas A-H	BOC	288 isómero 2	MS M ⁺ = 471

Ejemplos 116-119

Iniciando con el compuesto piperazina (286) del Ejemplo de preparación 33, Etapa I, y haciéndolo reaccionar con el isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado, siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se indica en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos.

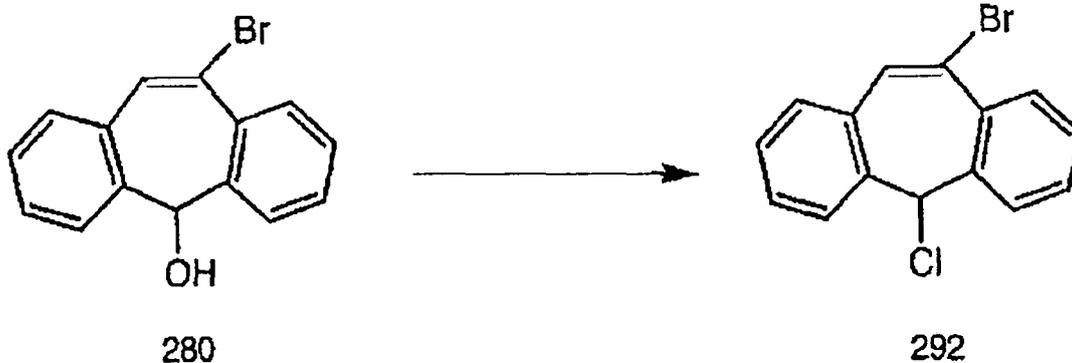


Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
116	Ejemplo 13		289 isómero 1	MS M ⁺ = 515
117	Ejemplo 13		290 isómero 2	MS M ⁺ = 515
118	Ejemplo 24		291a isómero 1	MS M ⁺ = 449

119	Ejemplo 24		291b isómero 2	MS M ⁺ = 449
-----	------------	---	-------------------	----------------------------

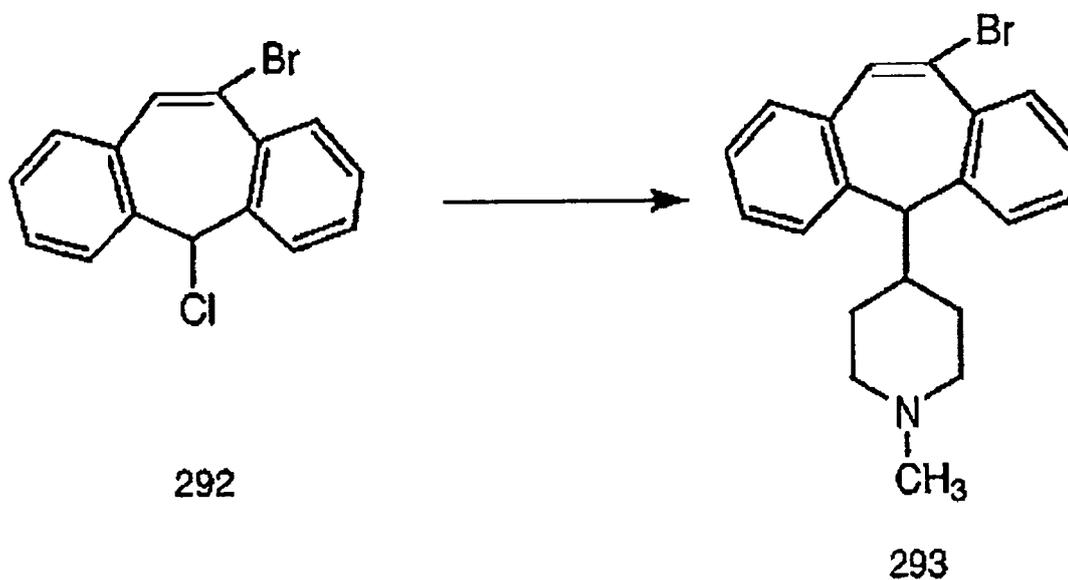
Ejemplo de preparación 34

A. Preparación de Compuesto (292)



A una solución agitada de alcohol (280) del Ejemplo de preparación 33, Etapa C (30,0 g, 104,5 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) en nitrógeno a -20°C se agregó cloruro de tionilo (106,7 ml, 1,46 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se evaporó hasta sequedad. La mezcla bruta se diluyó con tolueno (50 ml), y luego se agregó más SOCl_2 (106,7 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 2 horas, hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color marrón claro (292) (35,67 g, 100% de rendimiento); M-BrCl = 191.

B. Preparación de Compuesto (293)

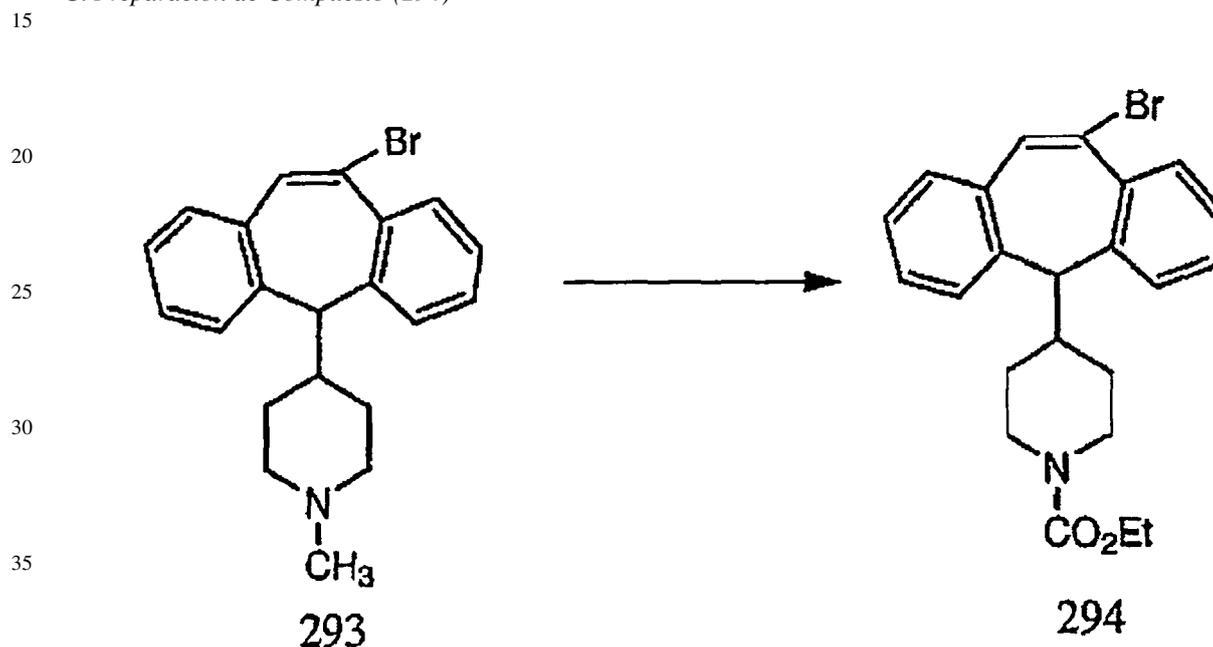


ES 2 284 686 T3

5 A una suspensión de Mg (3,63 g) en THF anhidro (95 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se agregaron 4-cloro-1-metil piperidina (3 ml, 10% de la cantidad total) y un cristal pequeño de yodo. La solución resultante se calentó hasta reflujo, y luego, se agregaron yodometano (0,5 ml) y el resto de la 4-cloro-1-metil piperidina (27 ml). La reacción se agitó durante 1 hora, y luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener el reactivo de Grignard bruto (0,8 M).

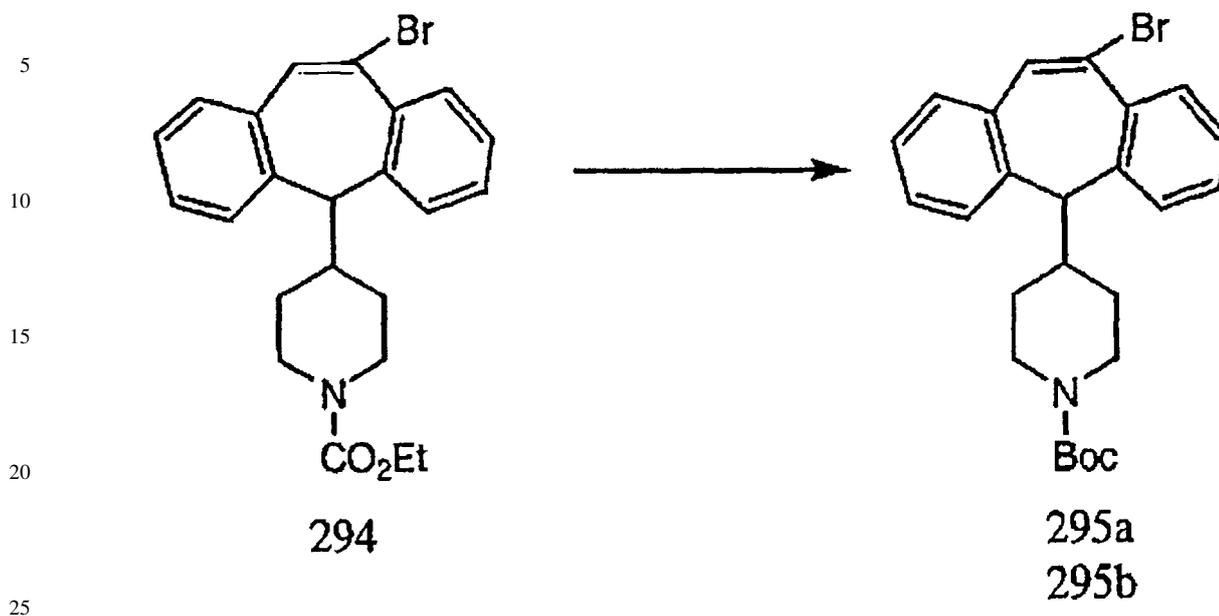
10 A una solución agitada del compuesto cloro (292) del Ejemplo de preparación 34, Etapa A (35,67 g, 116,7 mmol) en THF anhidro (200 ml) en nitrógeno, a temperatura ambiente, se agregó, gota a gota, el reactivo de Grignard (obtenido anteriormente) (0,8 M, 146 ml, 116,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad a fin de obtener el producto (293) (49,25 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 368.

15 C. Preparación de Compuesto (294)



A una solución agitada de Compuesto (293) de la Etapa B anterior (42,9 g, 116,5 mmol) en tolueno (400 ml) en nitrógeno se agregó trietilamina (49 ml, 349,5 mmol). La solución resultante se calentó hasta reflujo, y luego, se agregó, gota a gota, cloroformiato de etilo (126 g, 1165 mmol). Se continuó con el calentamiento de la solución a la temperatura de reflujo, durante 2 horas. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche, y luego se extrajo con solución de EtOAc-NaOH, 1 N. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice de fase normal, eluyendo con 30% de EtOAc/70% de hexano, a fin de obtener un sólido de color amarillo claro (294) (2,99 g, 12% de rendimiento); MH⁺ = 426,3.

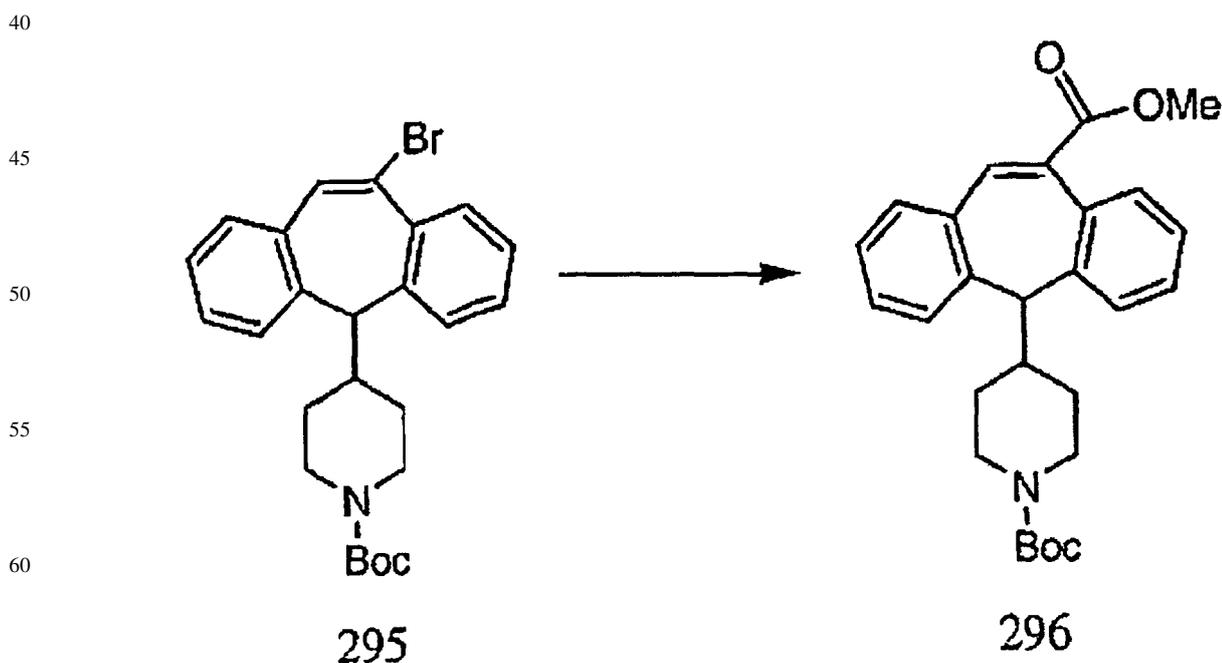
D. Preparación de Compuestos (295a) y (295b)



30 Una solución del éster (294) de la Etapa C anterior (3,34 g, 7,83 mmol) en HCl, 6 N (20 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se alcalinizó con solución de NH_4OH , y luego se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad a fin de obtener una piperidina libre bruta (2,80 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 534$.

35 Al material bruto (obtenido anteriormente) (2,77 g, 7,82 mmol) en 50% de MeOH/1% de H_2O (200 ml) se agregó di-ter-butil dicarbonato (3,41 g, 15,64 mmol). La mezcla de reacción se ajustó a $\text{pH} = 9$ y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó hasta sequedad, y luego se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la HPLC, usando una columna AD quiral, eluyendo con 15% de IPA/75% de hexano/0,2% de DEA, a fin de obtener los isómeros puros de los compuestos N-Boc (295a) y (295b) (3,42 g, 96% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 454$.

E. Preparación de Compuestos (296a) y (296b)

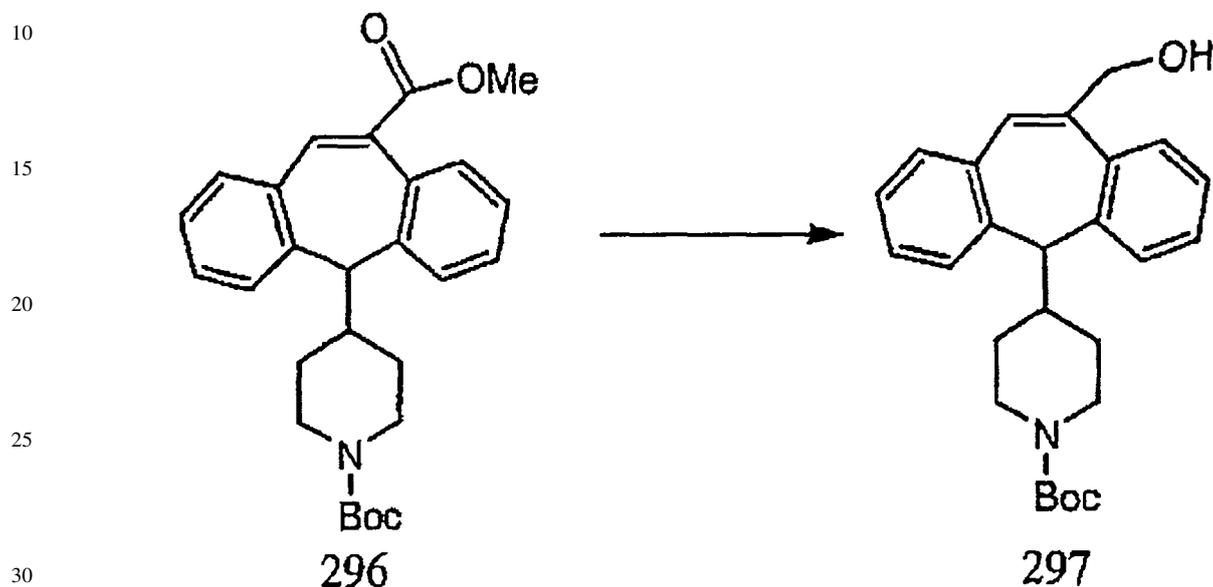


A una solución agitada del isómero puro (+) o (-) del compuesto N-Boc de la Etapa D anterior (4,0 g, 8,78 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) y metanol (20 ml) se agregaron trifenilfosfina (1,15 g, 4,39 mmol), DBU (1,81 g, 11,9 mmol) y cloruro de paladio (II) (0,15 g, 0,88 mmol). La mezcla resultante se purgó con monóxido de carbono a 5,5 a

ES 2 284 686 T3

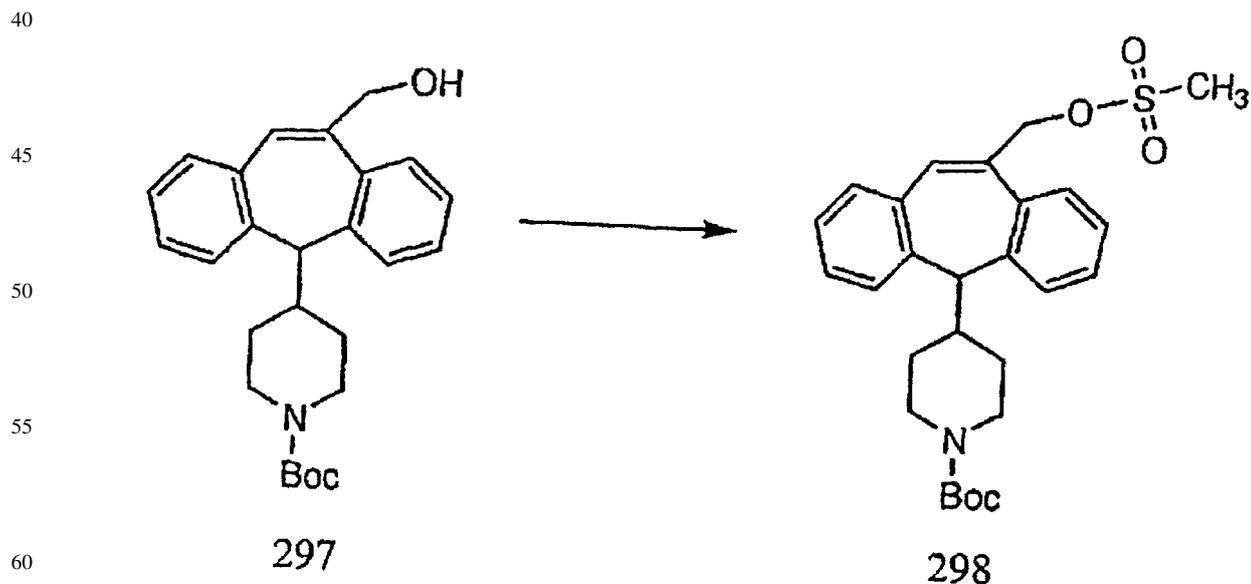
6,9 bar (80 psi a 100 psi) y se calentó hasta 78°C-82°C durante 5 horas; luego, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución entonces se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, y el producto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 10% de EtOAc/90% de hexano, a fin de obtener el éster (296a) o (296b) (2,1 g, 55% de rendimiento); MH⁺ = 435.

F. Preparación de Compuestos (297a) y (297b)



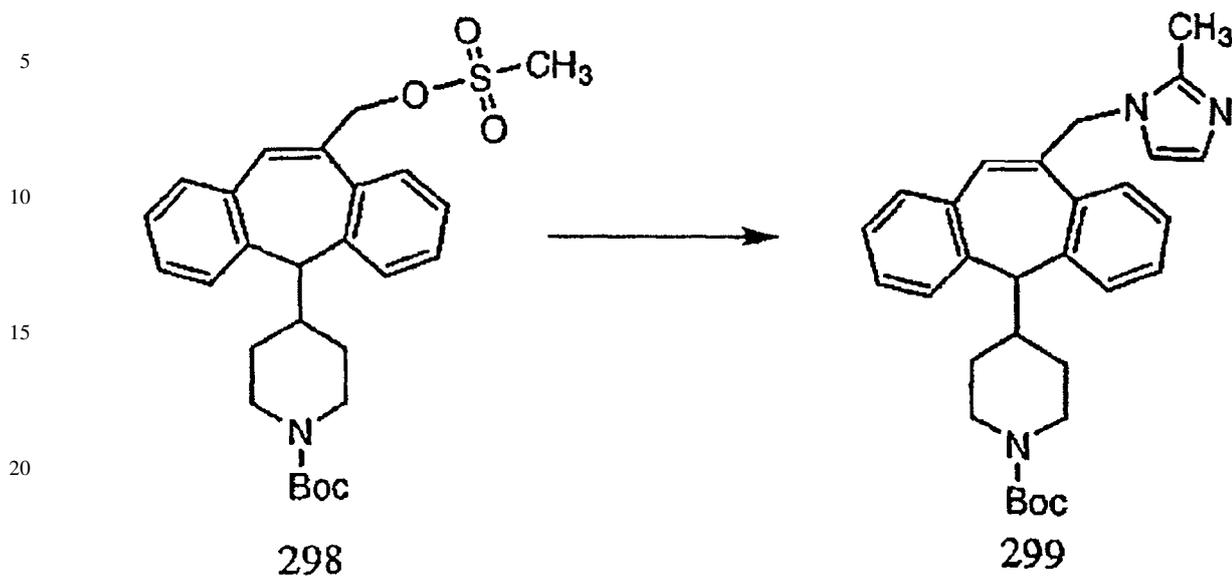
35 A una solución agitada del isómero (+) o (-) del éster de la Etapa E anterior (1,2 g, 2,77 mmol) en THF (15 ml) a 0°C, se agregó una solución, 1 M, de DIBAL (16,62 ml, 16,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se agregó a la solución tartrato sódico potencial al 10%, y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a fin de obtener un sólido (297a) o (297b) (1,1 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 406.

G. Preparación de Compuestos (298a) y (298b)



65 A una solución agitada del isómero (+) o (-) del alcohol de la Etapa F anterior (0,62 g, 1,52 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) en nitrógeno se agregaron trietilamina (0,64 ml, 4,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,26 g, 2,29 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto mesilato (298a) o (298b) (0,53 g, 76% de rendimiento); M-CH₃SO₃H = 389,1.

H. Preparación de Compuestos (299a) y (299b)

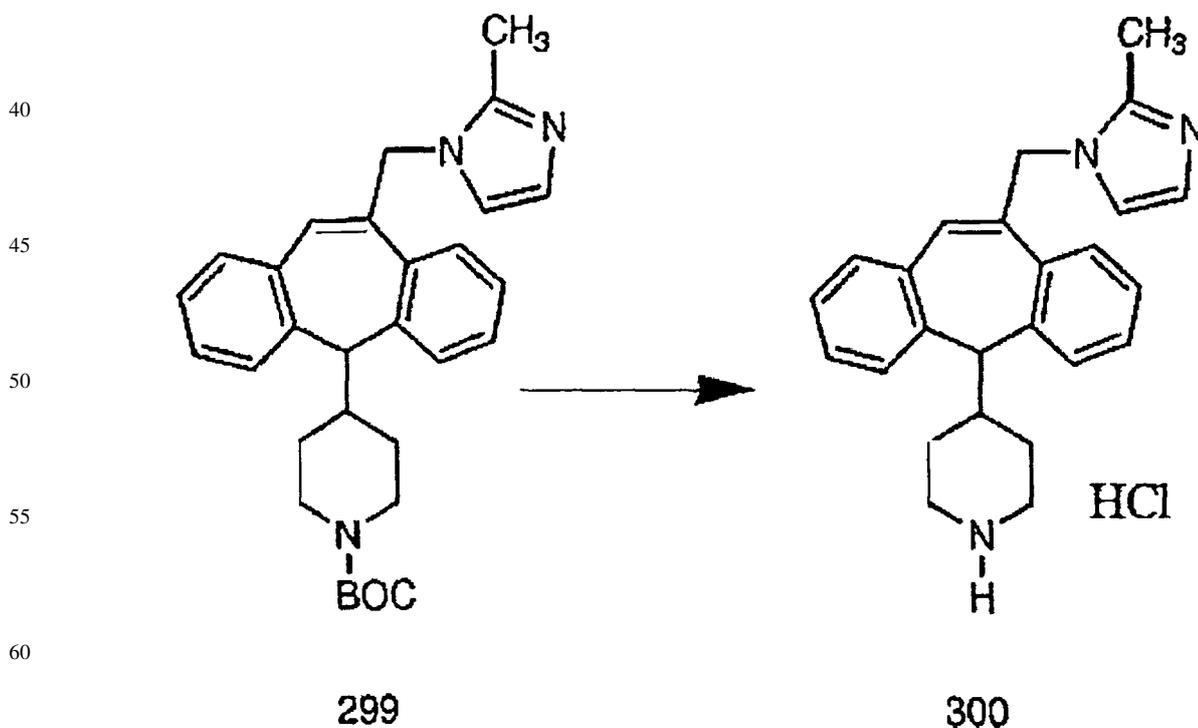


30

35

A una solución agitada de 1-metil-imidazol (1,04 g, 12,7 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno, se agregó NaH (0,305 g, 12,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego, se agregó el isómero (+) o (-) del compuesto mesilato (299) de la Etapa G anterior (2,05 g, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche; luego se evaporó hasta sequedad y se extrajo con una solución de EtOAc-NaHCO₃. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% de MeOH/98% de NH₃-CH₂Cl₂ a fin de obtener el producto (299a) o (299b) (0,775 g, 39% de rendimiento); MH⁺ = 471.

I. Preparación de Compuestos (300a) y (300b)



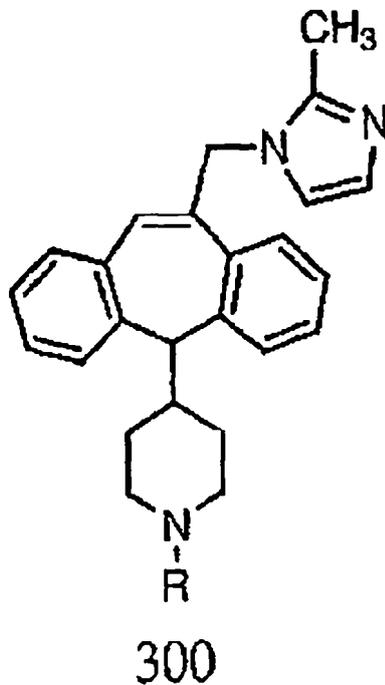
65

Una solución del isómero (+) o (-) del producto de la Etapa I anterior (0,3 g, 0,64 mmol) en HCl, 4 M, en dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener la sal de HCl del producto (300a) o (300b) (0,42 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 371.

ES 2 284 686 T3

Ejemplos 120 y 121

Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del compuesto (300), y haciendo reaccionar de manera similar al Ejemplo 13, usando el isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.



Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
120	Ejemplo 13		301 isómero 1	MS MH ⁺ = 514
121	Ejemplo 13		302 isómero 2	MS MH ⁺ = 514

Ejemplo de preparación 35

A. Preparación de Compuesto (303a)

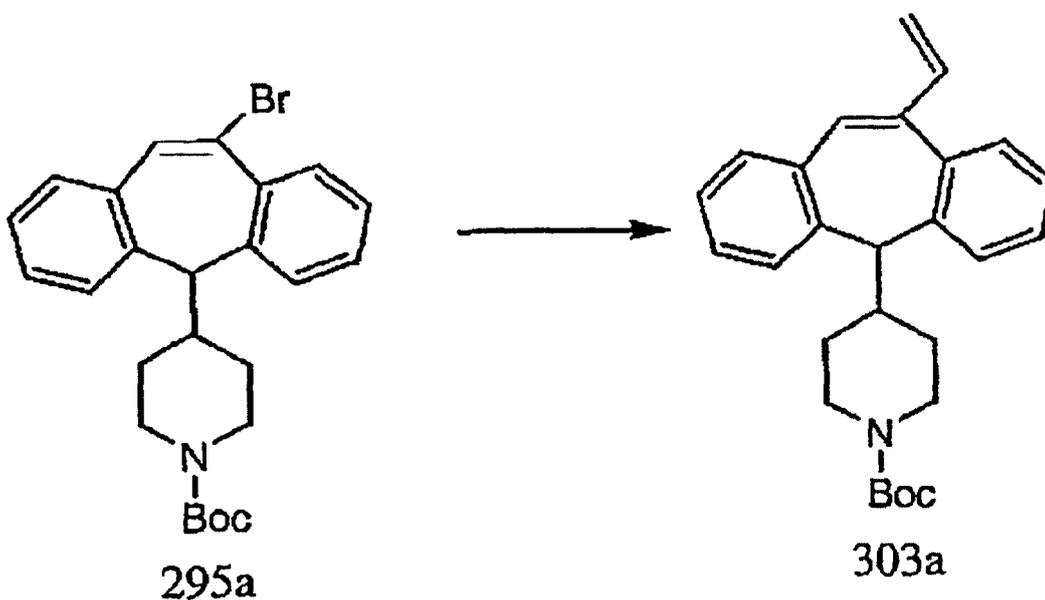
5

10

15

20

25



30

A una solución agitada del isómero 1 del compuesto bromo (295a) del Ejemplo de preparación 34, Etapa D (0,5 g, 1,10 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4,3 ml) en nitrógeno se agregaron cloruro de litio (0,14 g, 3,3 mmol), tri-2-furilfosfina (0,013 g, 0,04 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,02 g, 0,02 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agregó tributil (vinil) estaño (0,39 g, 1,24 mmol). La reacción entonces se calentó hasta 85°C durante 2 horas, y se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice de fase normal, eluyendo con 10% de EtOAc/90% de CH₂Cl₂ a fin de obtener un líquido de color amarillo claro (303a) (0,06 g, 15% de rendimiento); MH⁺ = 390.

35

40

B. Preparación de Compuesto (304a)

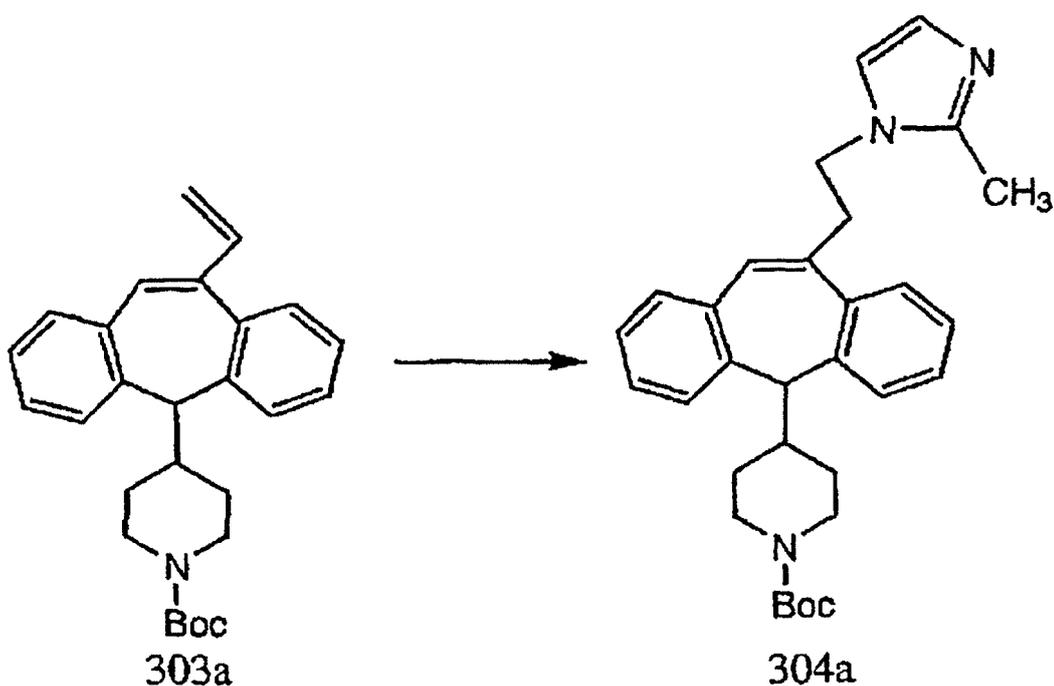
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

5 A una solución agitada de 1-metilimidazol (0,377 g, 4,6 mmol) en THF anhidro (4 ml) en nitrógeno a -78°C se agregó n-BuLi, 2,5 M/hexano (0,33 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, y luego se dejó entibiar a temperatura ambiente. A esta solución agitada se agregó el compuesto alqueno (303a) de la Etapa A anterior (0,78 g, 2,1 mmol) en THF. La solución resultante luego se calentó hasta 120°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc- H_2O . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice de fase normal, eluyendo con 3% de MeOH/97% de $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, a fin de obtener un sólido de color amarillo claro (304a) (0,09 g, 10% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 456,10$.

10

C. Preparación de Compuesto (305a)

15

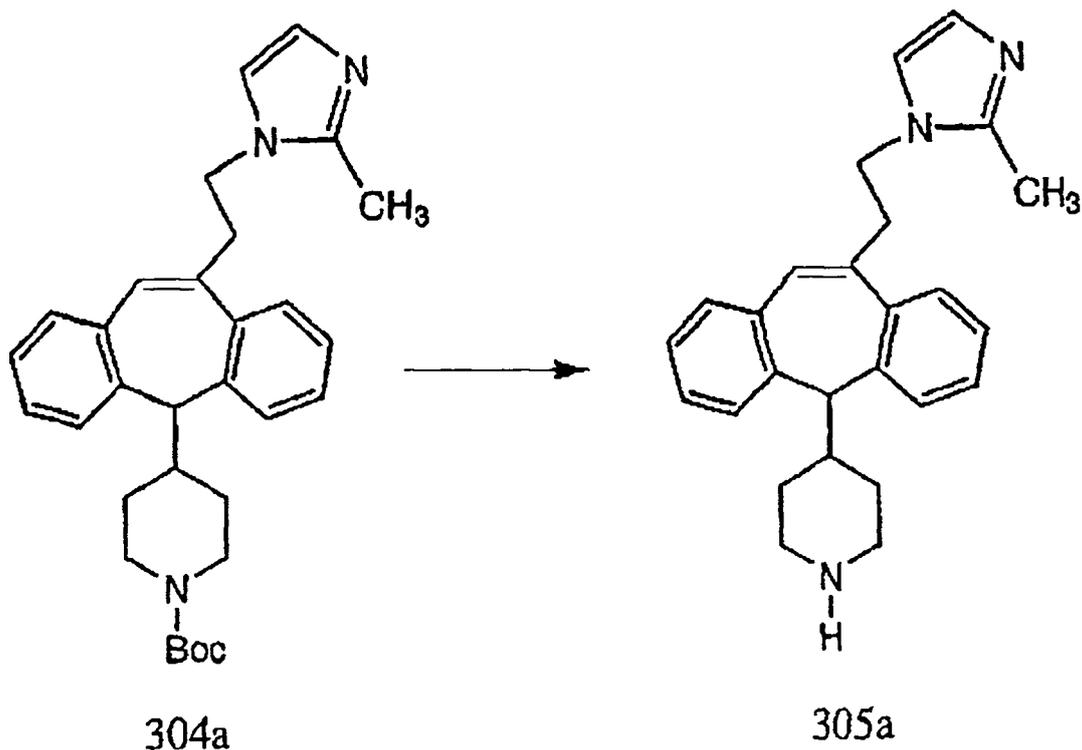
20

25

30

35

40



45

Una solución del producto (304a) de la Etapa B anterior (0,18 g, 3,72 mmol) en HCl, 4 M/dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener un sólido de color blanquecino bruto (305a) (0,22 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 384,2$.

50

Usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo de preparación 35 anterior, iniciando con el isómero 2 del compuesto bromo Boc-prottegido (295b), se preparó el isómero 2 (305b) ($\text{MH}^+ = 384,2$).

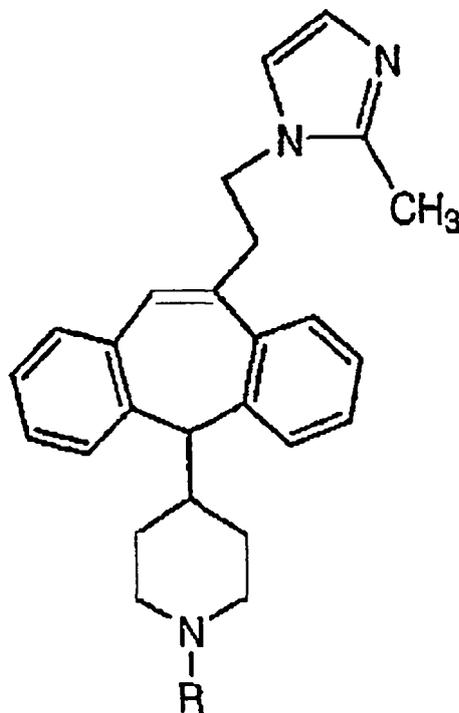
55

60

65

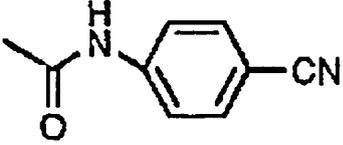
Ejemplos 122-125

Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del compuesto (305) y haciendo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, usando el isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.



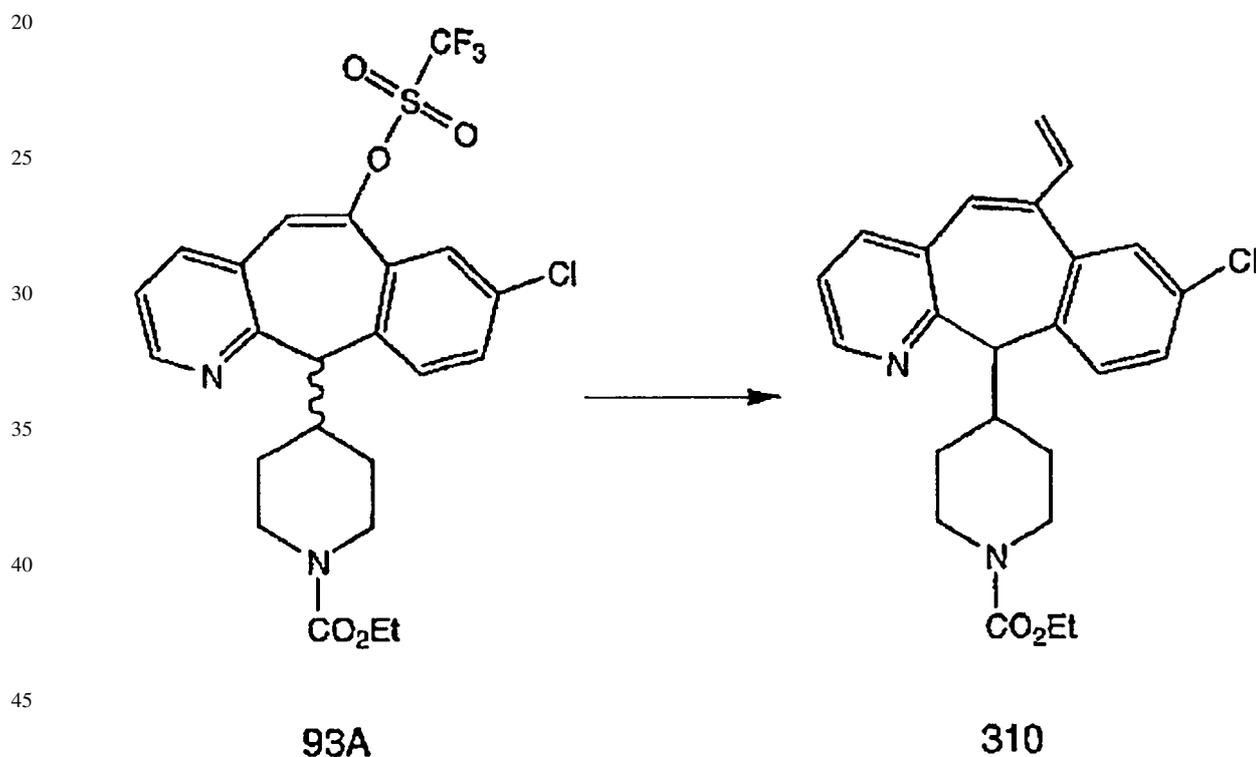
305

Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
122	Ejemplo 13		306 isómero 1	MS MH ⁺ = 537,1; p. f. = 118,1- 119,0°C
123	Ejemplo 13		307 isómero 2	MS MH ⁺ = 537,1; p. f. = 107,8- 108,4°C
124	Ejemplo 13		308 isómero 1	MS MH ⁺ = 528,2; p. f. = 119,6- 120,2°C

125	Ejemplo 13		309 isómero 2	MS MH^+ = 528,2; p. f. = 120,5- 121,3°C
-----	------------	---	------------------	--

15 Ejemplo de preparación 36

A. Preparación de Compuesto (310)



50 A una solución de compuesto (93A) del Ejemplo 7, Etapa A (5,0 g, 10,02 mmol) en 1-metil-2-pirrolidiona (40 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se agregaron LiCl (1,27 g, 30,06 mmol), tri-2-furilfosfina (0,093 g, 0,4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,18 g, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego se agregó tributil (vinil) estaño (3,3 ml, 11,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 80-85°C. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 20% de EtOAc/80% de CH₂Cl₂ a fin de obtener el producto (310) (3,88 g, 95% de rendimiento); MH^+ = 409,1.

55

60

65

B. Preparación de Compuesto (311)

5

10

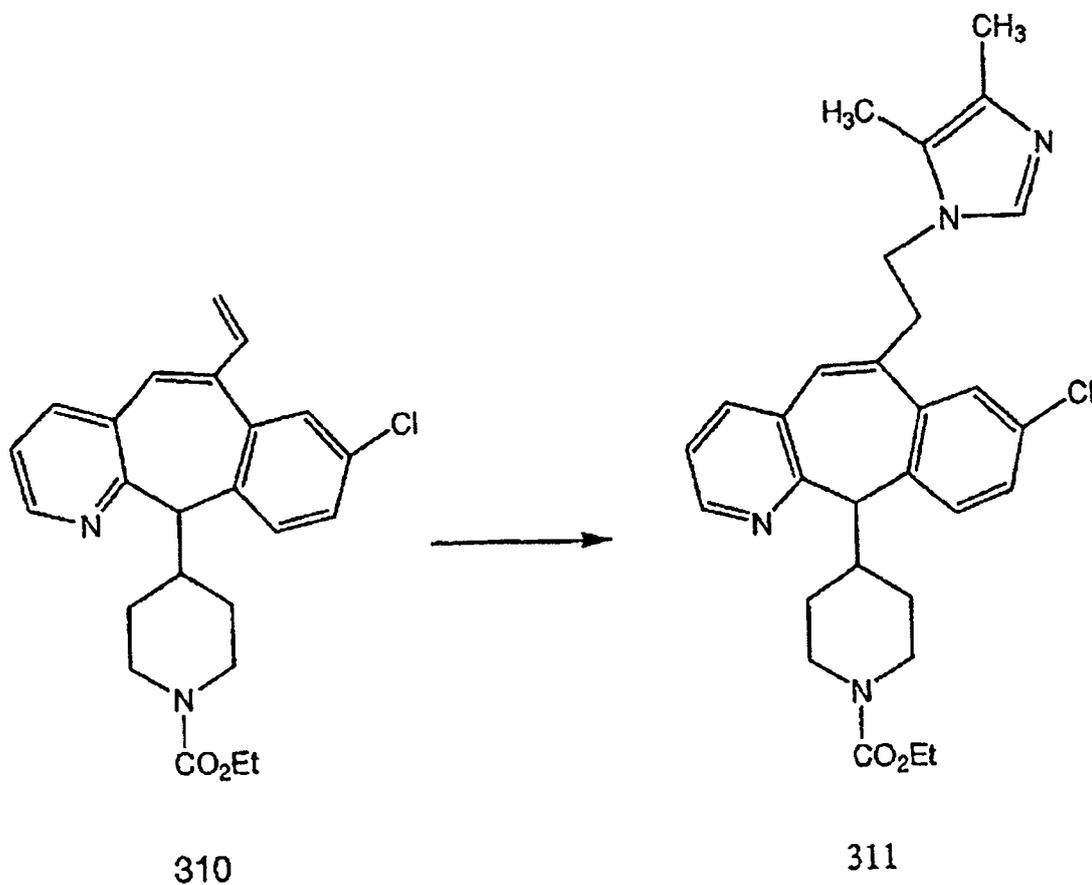
15

20

25

30

35



40

45

50

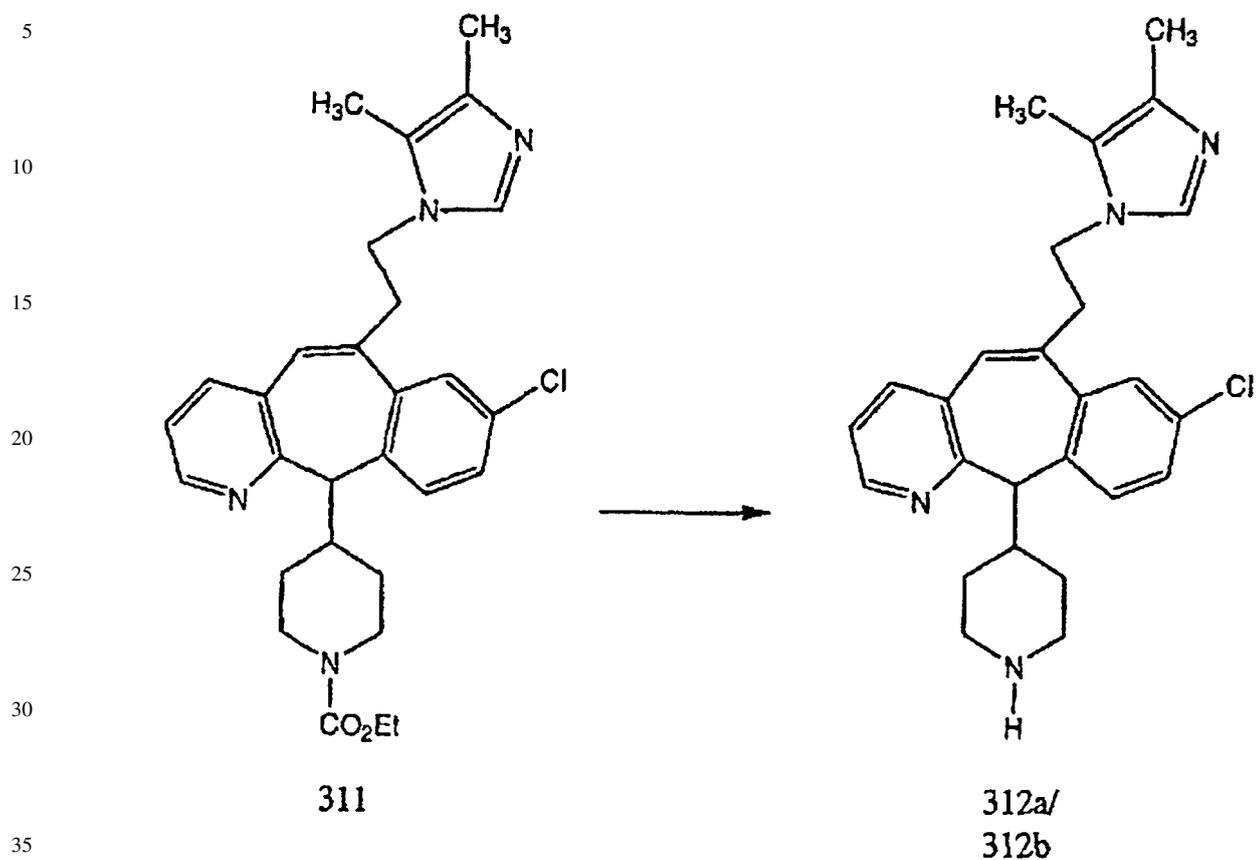
55

60

65

A una solución agitada de 4,5-dimetil imidazol (25,8 mg, 0,268 mmol) en THF anhidro (0,2 ml) en argón a -78°C se agregó n-BuLi, 2,5 M (0,032 ml, 0,08 mmol). La solución resultante se dejó entibiar a temperatura ambiente, y luego se agregó el compuesto alqueno (310) de la Etapa A anterior (0,1 g, 0,24 mmol) en THF anhidro (0,2 ml). La solución luego se calentó en un baño de aceite hasta 120°C durante 25 horas, y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$. La capa orgánica combinada luego se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% de MeOH/95% de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el producto (311) (0,046 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 505$.

C. Preparación de Compuestos (312a) y (312b)



40 Una solución de compuesto (311) de la Etapa B anterior (0,57 g, 1,28 mmol) en HCl, 6 N (20 ml) se calentó a reflujo un período de 24 horas, y luego se concentró hasta sequedad. Al residuo se agregaron entonces NaHCO_3 saturado y NaCl. La solución se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el producto bruto (0,52 g, 93% de rendimiento). El material bruto luego se disolvió en 20% de EtOH/80% de hexano/0,2% de DEA y se purificó por medio de la HPLC en una columna AD preparatoria, eluyendo con 20%-50% de IPA/hexano/0,2% de DEA (UV = 254 nm; Atn = 1024, ABS = 2) a fin de

45 obtener los isómeros puros del producto (312a) y (312b) (0,225 g); $\text{MH}^+ = 433$.

50

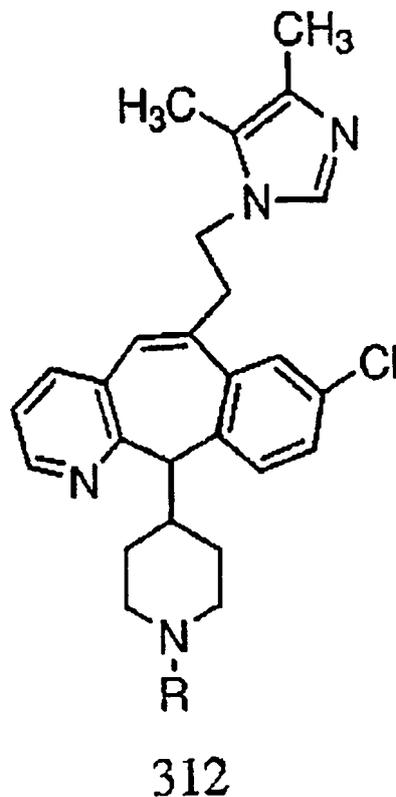
55

60

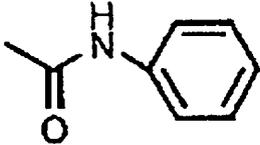
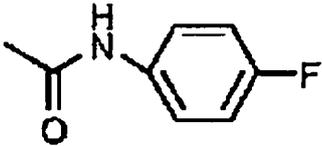
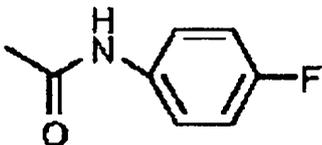
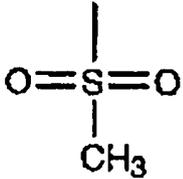
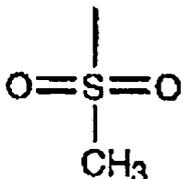
65

Ejemplos 126-133

Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del compuesto (312) y haciendo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, usando el isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.

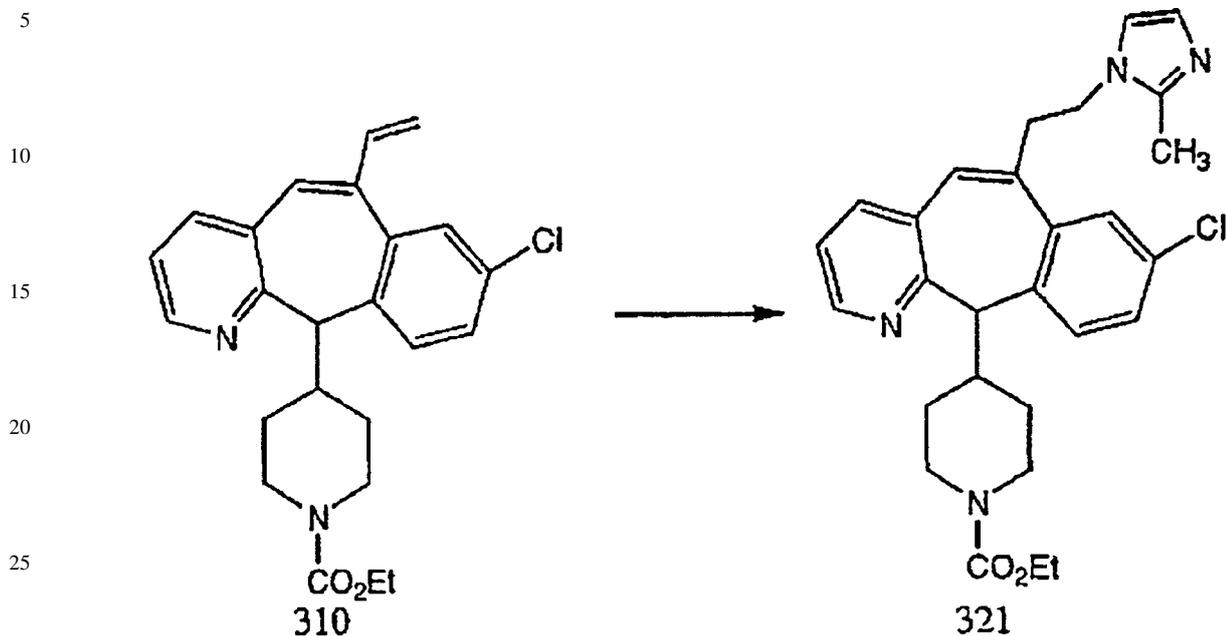


Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
126	Ejemplo 13		313	Espec. masa. M ⁺ = 577
127	Ejemplo 13		314	Espec. masa. M ⁺ = 577
128	Ejemplo 13		315	Espec. masa. M ⁺ = 558

5	129	Ejemplo 13		316	Espec. masa. $M^+ = 558$
10					
15	130	Ejemplo 13		317	Espec. masa. $M^+ = 570$
20					
25	131	Ejemplo 13		318	Espec. masa. $M^+ = 570$
30					
35	132	Ejemplo 13		319	Espec. masa. $M^+ = 511$
40					
45	133	Ejemplo 13		320	Espec. masa. $M^+ = 511$
50					
55					
60					
65					

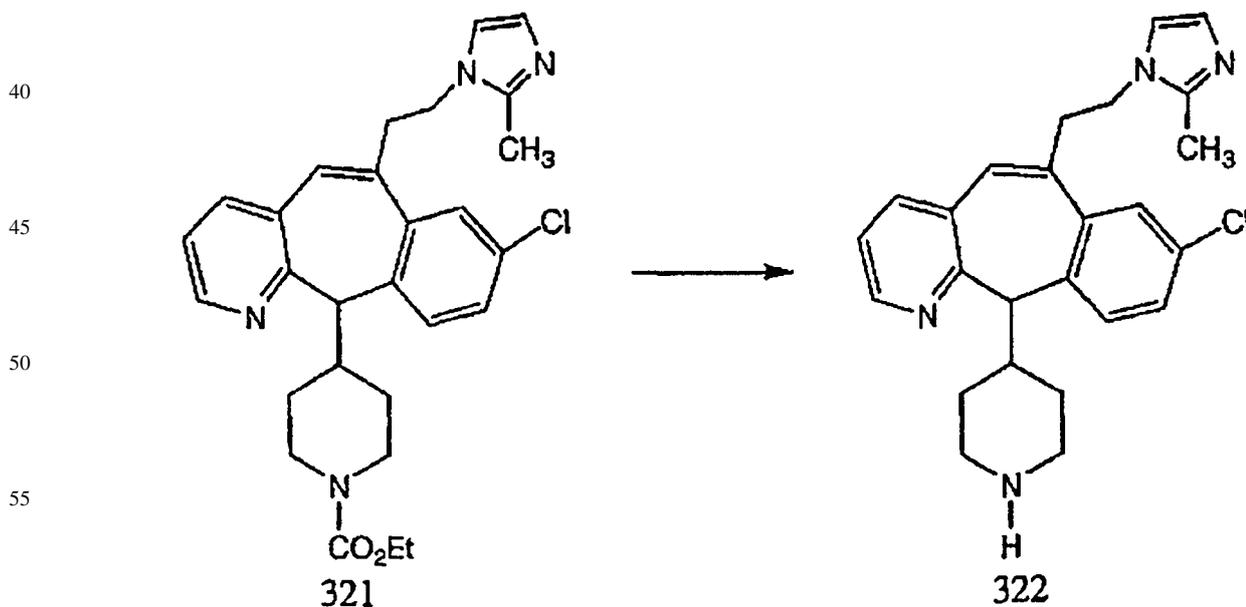
Ejemplo de preparación 37

A. Preparación de Compuesto (321)



30 A una solución de compuesto (310) del Ejemplo de preparación 36, Etapa A (0,66 g, 8,1 mmol) en THF (4,0 ml) en nitrógeno a -78°C se agregó, gota a gota, n-BuLi, 2,5 M/hexano (1,5 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min, y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente; a continuación, se agregó 1-metilimidazol (3,0 g, 7,3 mmol) en THF (3,0 ml). La solución entonces se calentó hasta 120°C durante el fin de semana, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. La mezcla se extrajo con EtOAc- H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de MeOH/97% de $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, a fin de obtener el producto (321) (1,64 g, 46% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 491,1$.

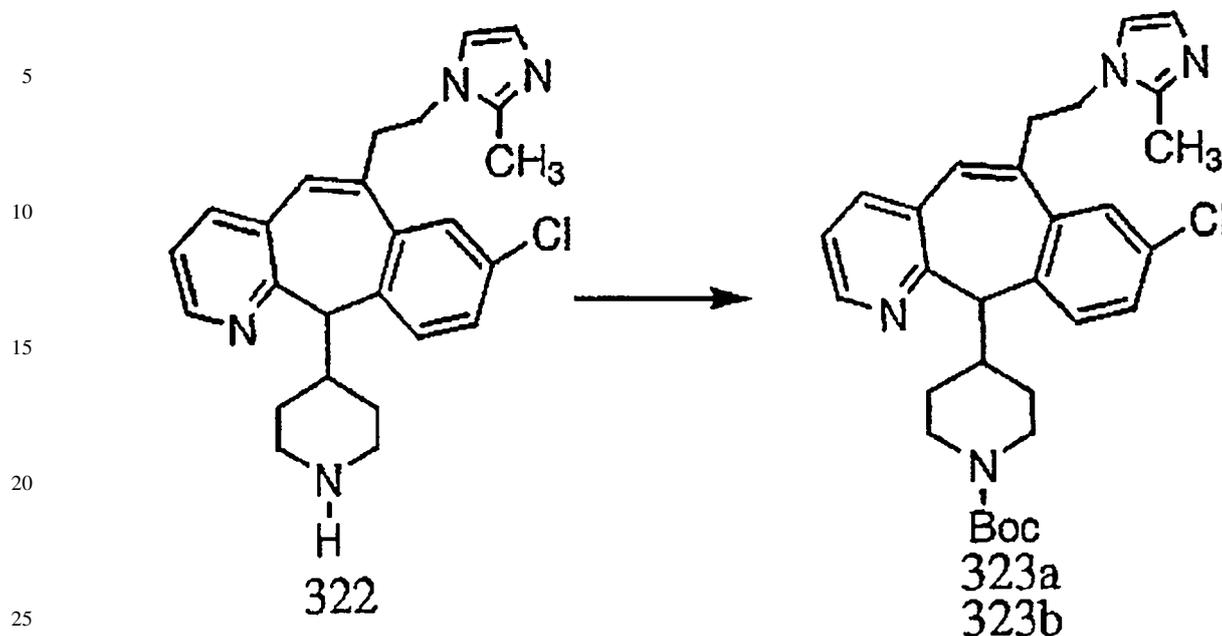
35



60 Una solución de compuesto (321) del Ejemplo de preparación 37, Etapa A, anterior (0,6 g, 1,22 mmol) en HCl, 12 N (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche, y luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener el residuo como una goma. Este residuo se disolvió en NaHCO_3 saturado, se agitó un lapso de 10 min, se saturó con NaCl y luego se agitó con CH_2Cl_2 durante 10 min. Se filtró el sólido, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 ; la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto (322) en forma de un sólido de color marrón claro (566 mg); $\text{MH}^+ = 419,1$.

65

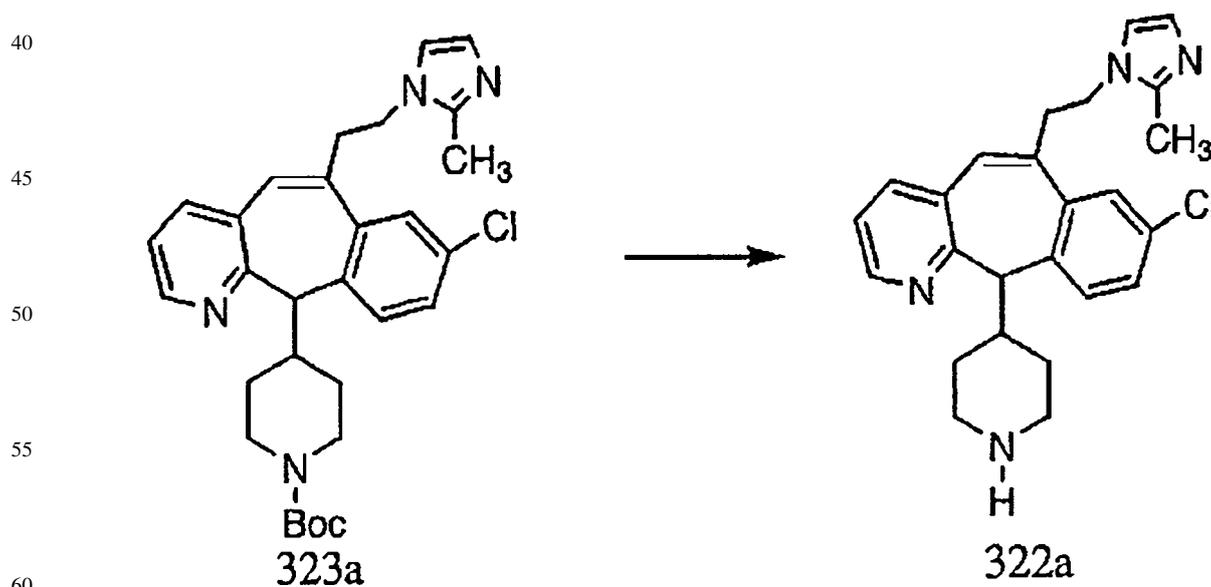
C. Preparación de Compuestos (323a) y (323b)



30
35

A una solución de compuesto (322) de la Etapa B anterior (0,566 g, 1,35 mmol) en MeOH (20 ml) y H₂O (1 ml) a 0°C se agregó anhídrido Boc (0,44 g, 2,02 mmol). La solución se alcalinizó con solución de NaOH, 1 N, con el objetivo de mantener el pH a 8,5-9,5, y se concentró hasta sequedad; luego, se extrajo con CH₂Cl₂-H₂O. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con H₂O, luego, con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a fin de lograr una mezcla de isómeros 1 y 2 (0,63 g, 100% de rendimiento). Los isómeros se separaron mediante la HPLC en una columna AD preparatoria, eluyendo con 15% de IPA/85% de hexano/0,2% de DEA (longitud de onda = 254 nm; Atn = 64, ABS = 1) para obtener el isómero 1 (323a) (0,28 g, MH⁺ = 519,2) y el isómero 2 (323b) (0,28 g, MH⁺ = 519,2).

D. Preparación de Compuesto (322a)



65

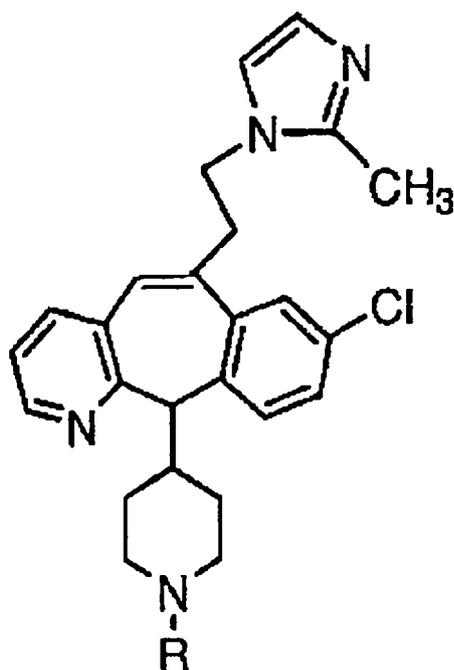
Una solución de compuesto (323a), isómero 1, de la Etapa C anterior (0,24 g, 0,46 mmol) en HCl, 4 N/dioxano (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó CH₂Cl₂ (7 ml) a la solución, y la reacción continuó en agitación durante 2 horas, antes de la concentración hasta sequedad. La solución se agitó durante 5 minutos con NaHCO₃ saturado, luego se saturó con NaCl y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (322a), isómero 1 (0,163 g, 84% de rendimiento); MH⁺ = 419,2.

ES 2 284 686 T3

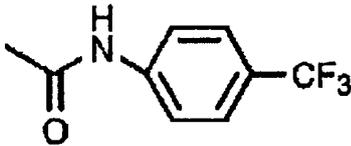
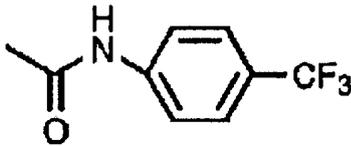
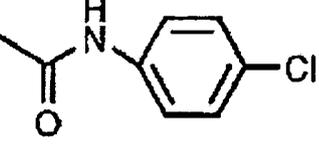
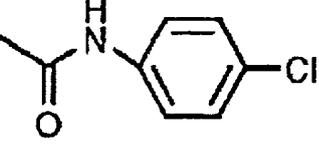
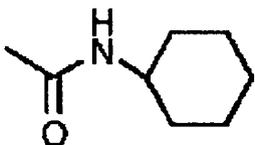
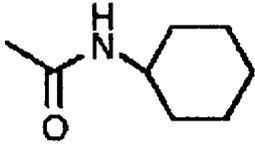
El compuesto (322b) se preparó de manera similar a la Etapa D anterior, iniciando con compuesto (323b) para obtener el otro isómero (0,193 g, 84% de rendimiento); $MH^+ = 419,2$.

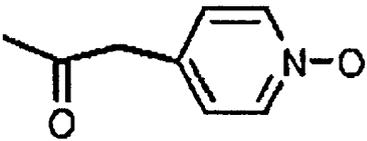
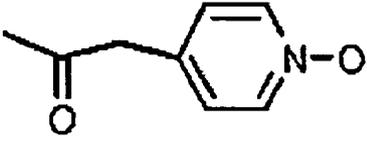
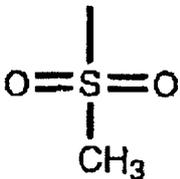
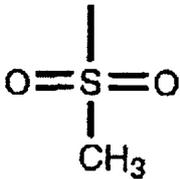
5 Ejemplos 134-147

Iniciando con el compuesto 322a (isómero 1) o 322b (isómero 2), y haciendo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, usando el cloroformiato, isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado (o, en el caso de ácido carboxílico, usando acoplamiento mediado por DEC), se prepararon los siguientes compuestos.



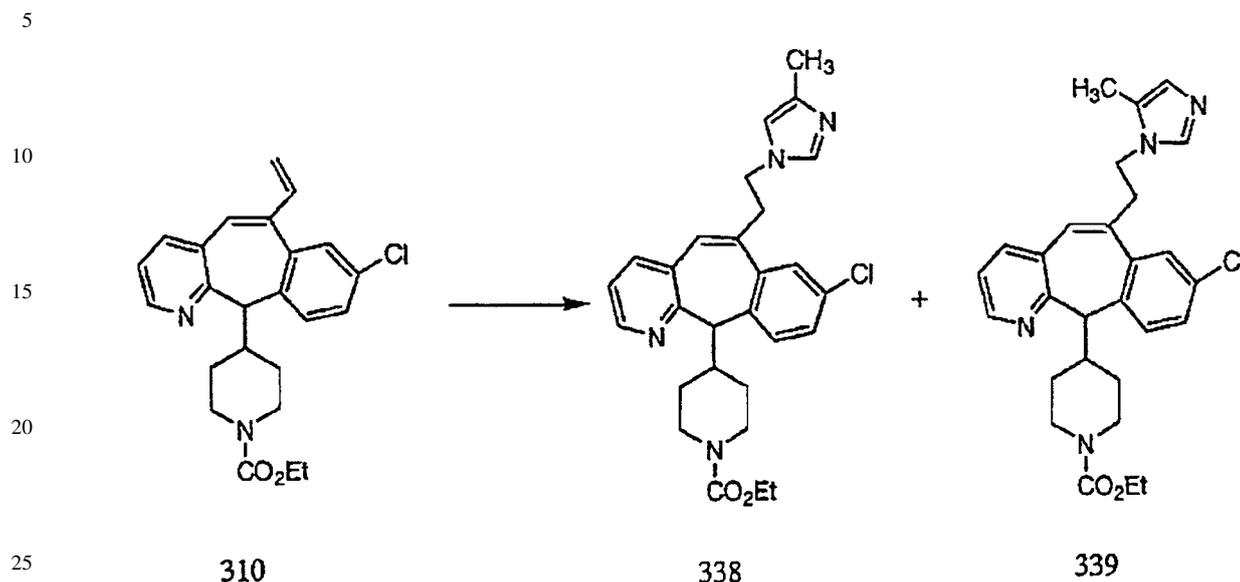
Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. fisica
134	Ejemplo 13		324 isómero 1	MS $M^+ = 545,2$
135	Ejemplo 13		325 isómero 2	MS $M^+ = 545,2$
136	Ejemplo 13		326 isómero 1	MS $M^+ = 563,2$
137	Ejemplo 13		327 isómero 2	MS $M^+ = 563,2$

5					
10	138	Ejemplo 13		328 isómero 1	MS M ⁺ = 606,1 p. f. = 62,7- 63,0°C
15	139	Ejemplo 13		329 isómero 2	MS M ⁺ = 606,1 p. f. = 70,1- 71,0°C
20	140	Ejemplo 13		330 isómero 1	MS M ⁺ = 572,1 p. f. = 120,1- 121,4°C
25	141	Ejemplo 13		331 isómero 2	MS M ⁺ = 572,1 p. f. = 128,0- 129,0°C
30	142	Ejemplo 13		332 isómero 1	MS M ⁺ = 544,2
35	143	Ejemplo 13		333 isómero 2	MS M ⁺ = 544,2
40					
45					
50					
55					
60					

144	Ejemplo 13		334 isómero 1	MS M ⁺ = 554,1 p. f. = 111,9- 112,0°C
145	Ejemplo 13		335 isómero 2	MS M ⁺ = 554,1 p. f. = 114,3- 115°C
146	Ejemplo 13		336 isómero 1	MS M ⁺ = 497,1 p. f. = 52,4- 53,3°C
147	Ejemplo 13		337 isómero 2	MS M ⁺ = 497,1 p. f. = 47,1- 48,0°C

Ejemplo de preparación 38

A. Compuestos (338) y (339)



30 A una solución de compuesto (310) del Ejemplo de preparación 36, Etapa A (3,0 g, 7,34 mmol) en THF (8 ml) en nitrógeno a -78°C se agregó, gota a gota, *n*-BuLi, 2,5 M/hexano (0,65 ml, 8,07 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min, y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente; a continuación, se agregó 4-metilimidazol (0,66 g, 8,07 mmol) en THF. La solución entonces se calentó hasta 120°C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. La mezcla se extrajo con EtOAc- H_2O , y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener una mezcla de productos 4-metil sustituido (338) y 5-metil sustituido (339) (2,76 g, 76% de rendimiento); $M^+ = 491,1$.

35

B. Separación de Compuestos (338a/b) y (339a/b)

40 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 11, la mezcla de productos de la Etapa A anterior primero se separó en una mezcla de enantiómeros puros (+) 4- y 5-sustituidos y enantiómeros puros (-) 4- y 5-sustituidos, usando cromatografía de columna de HPLC quiral; a continuación, se efectuó el tratamiento de cloruro de trifenilmetilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, y los compuestos se separaron adicionalmente en los isómeros puros del compuesto 4-sustituido (338a) (MS $M^+ = 491$; p. f. = $72,1-73,0^{\circ}\text{C}$) y (338b) (MS $M^+ = 491$; p. f. = $68,9-69,0^{\circ}\text{C}$) y el compuesto 5-sustituido (339a) y (339b).

45

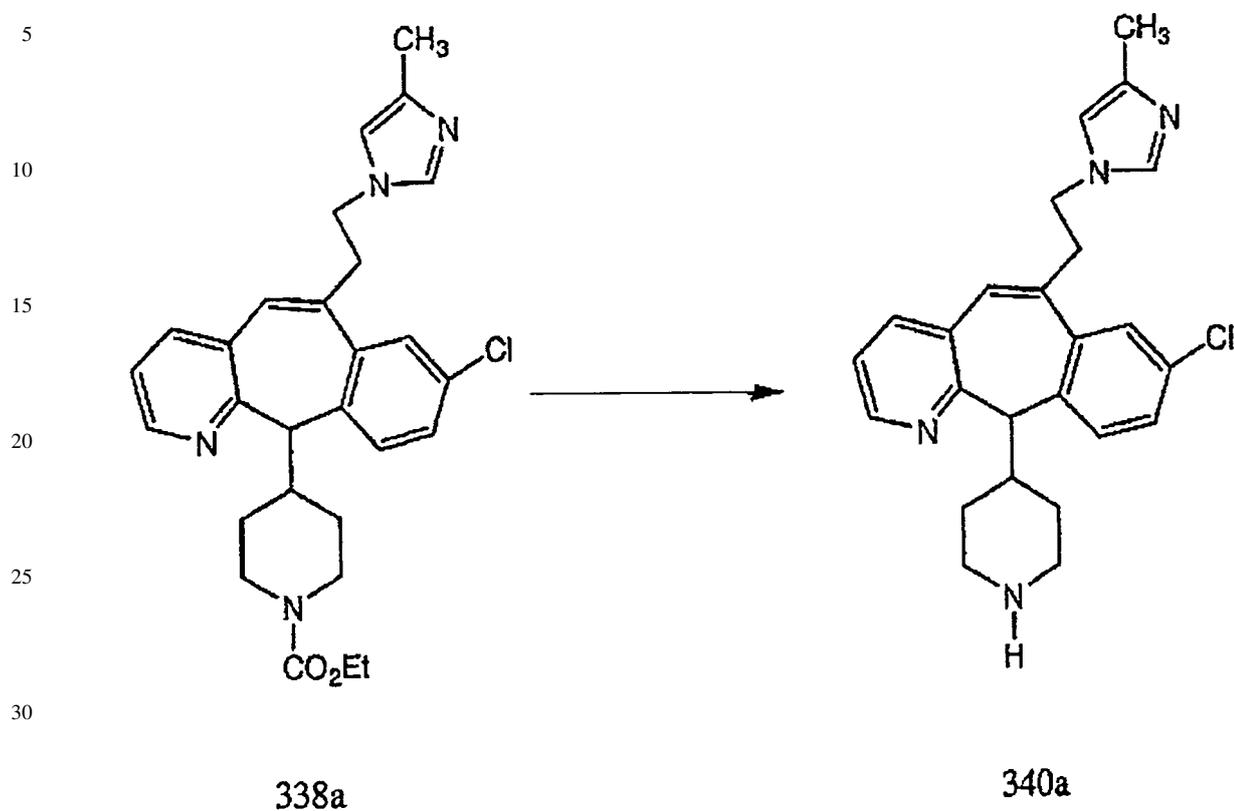
50

55

60

65

C. Preparación de Compuesto (340a)



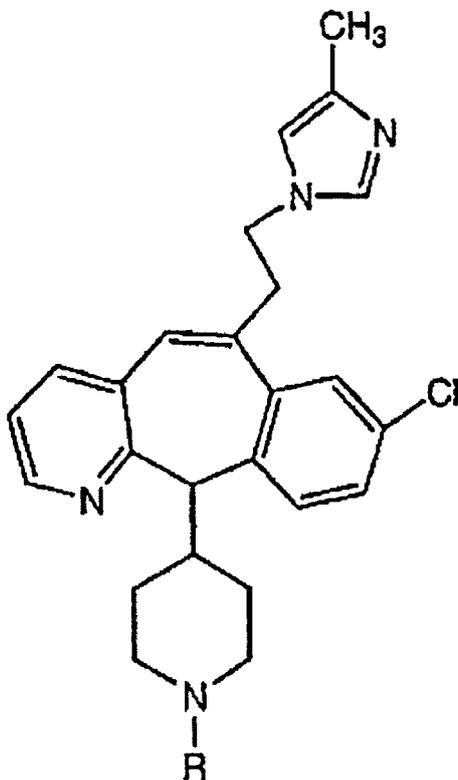
Una solución de Compuesto (338a) de la Etapa B anterior (0,035 g, 0,071 mmol) en HCl, 6 N (2,0 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se alcalinizó con solución de NH_4OH y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, a fin de obtener el isómero puro 1, Compuesto (340a) (0,0334 g, 100% de rendimiento) $\text{MH}^+ = 419,1$; p. f. = 60,3-61,0°C.

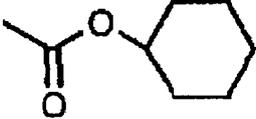
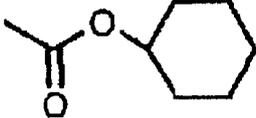
De manera similar a la anterior, iniciando con Compuesto (338b) (isómero 2), se preparó el Compuesto (340b) ($\text{MH}^+ = 419,1$).

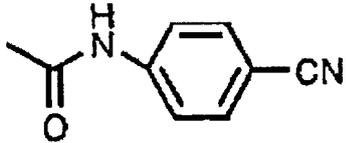
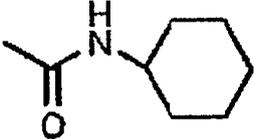
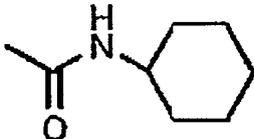
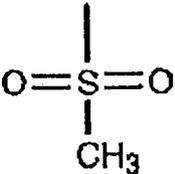
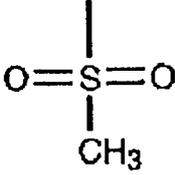
ES 2 284 686 T3

Ejemplos 148-156

Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del Compuesto (340), y haciendo reaccionar de manera similar usando el procedimiento expuesto en la tabla a continuación, con el cloroformiato, isocianato o cloruro de sulfonilo apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.

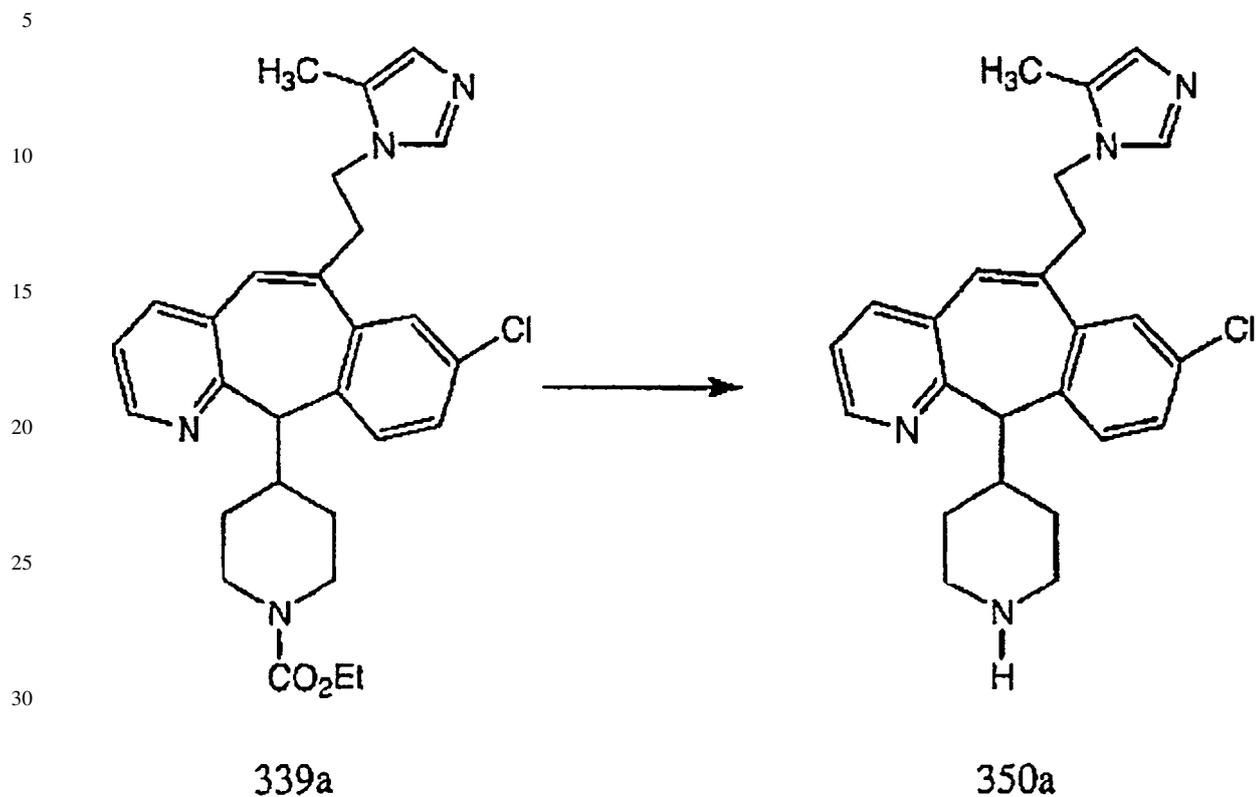


Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
148	Ej. de prep. 4, Etapa A	BOC	341	MS MH ⁺ = 519 p. f. = 90,2-91,0°C
149	Ejemplo 13		342 isómero 1	MS MH ⁺ = 545 p. f. = 58,8-59,6°C
150	Ejemplo 13		343 isómero 2	MS MH ⁺ = 545 p. f. = 60,8-61,2°C
151	Ejemplo 13		344 isómero 1	MS MH ⁺ = 545 p. f. = 98,7-99,5°C

152	Ejemplo 13		345 isómero 2	MS MH ⁺ = 545 p. f. = 111,3- 112,0°C
153	Ejemplo 13		346 isómero 1	MS MH ⁺ = 544 p. f. = 77,1-77,8°C
154	Ejemplo 13		347 isómero 2	MS MH ⁺ = 544 p. f. = 78,9-79,0°C
155	Ejemplo 13		348 isómero 1	MS MH ⁺ = 497 p. f. = 87,4-88,0°C
156	Ejemplo 13		349 isómero 2	MS MH ⁺ = 497 p. f. = 88,8-89,0°C

Ejemplo de preparación 39

Preparación de Compuesto (350a)



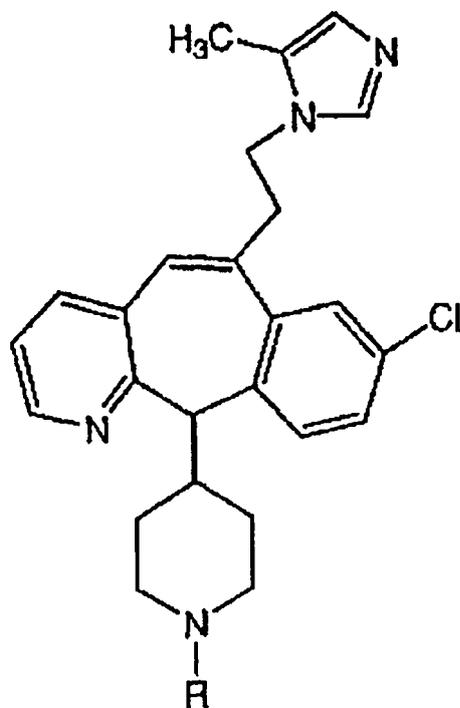
El compuesto (339a) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 38, Etapa C, a fin de proporcionar el compuesto (350a) (isómero 1) (0,13 g, 76% de rendimiento); $MH^+ = 419,3$.

El compuesto (350b) (isómero 2) se preparó de la misma manera que la descrita anteriormente.

ES 2 284 686 T3

Ejemplos 157-160

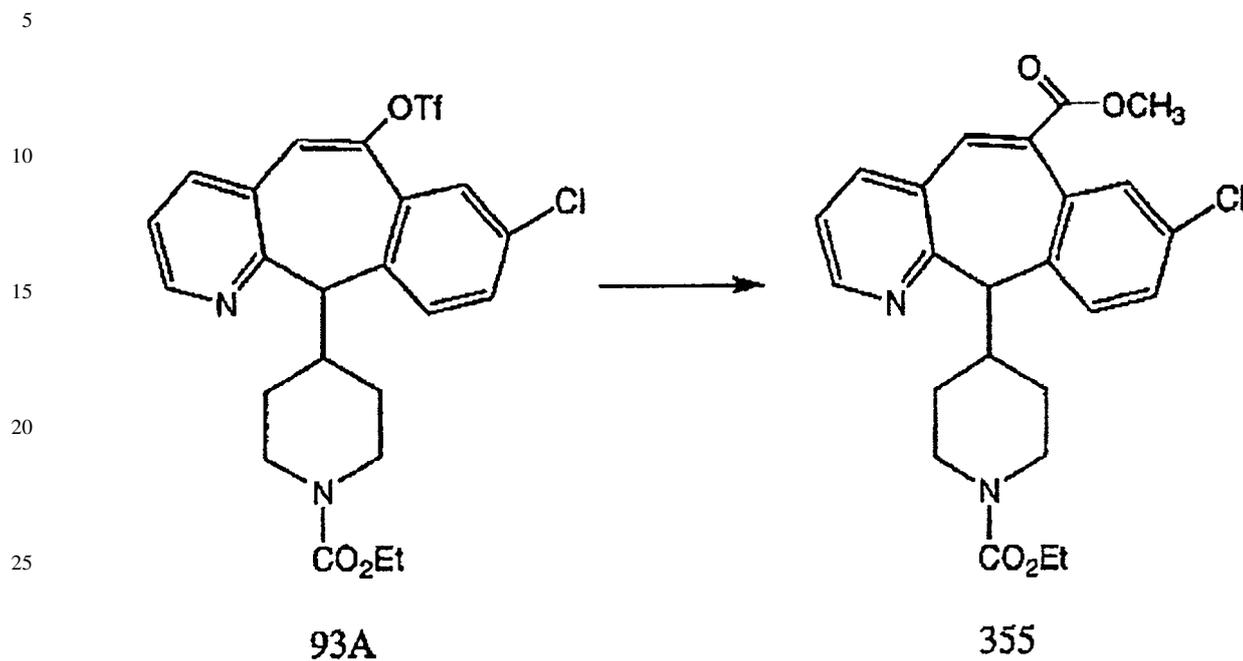
Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del compuesto (350), y haciendo reaccionar de manera similar usando el procedimiento indicado en la tabla a continuación y el reactivo isocianato o Boc apropiado, se prepararon los siguientes compuestos.



Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
157	Ej. de prep. 4, Etapa A	BOC	351 isómero 1	MS MH ⁺ = 519 p. f. = 87,8-88,2°C
158	Ej. de prep. 4, Etapa A	BOC	352 isómero 2	MS MH ⁺ = 519 p. f. = 89,0-89,9°C
159	Ejemplo 13		353 isómero 1	MS MH ⁺ = 563
160	Ejemplo 13		354 isómero 2	MS MH ⁺ = 563 p. f. = 130,1-131,0°C

Ejemplo de preparación 40

A. Compuesto (355)

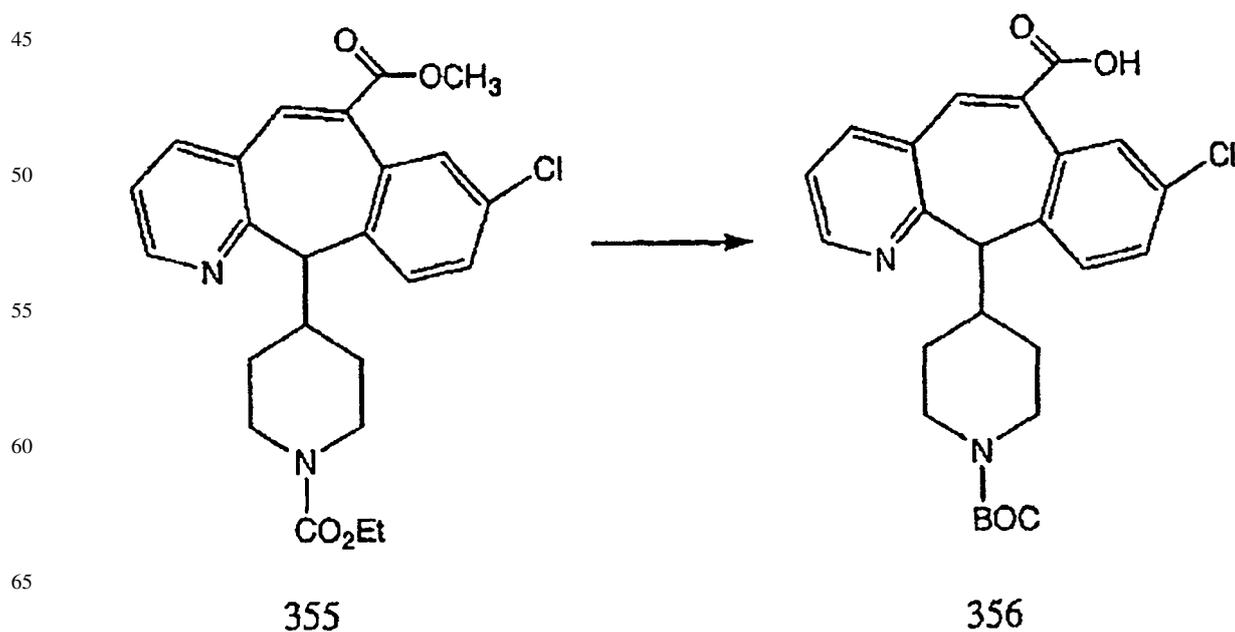


35

A una solución de Compuesto (93A) del Ejemplo de preparación 7, Etapa A (2,92 g, 5,5 mmol) en tolueno anhidro (70 ml) y MeOH (10 ml) se agregaron trifenilfosfina (0,72 g, 2,75 mmol), DBU (1,11 ml, 7,42 mmol) y PdCl₂ (0,097 g, 0,55 mmol). La solución resultante se purgó con CO (6,9 bar (100 psi)), luego se calentó hasta 80°C durante 5 horas. Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente, se purgó con nitrógeno y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener un aceite de color marrón. El producto se purificó mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1% de MeOH/99% de CH₂Cl₂ a 4% de MeOH/96% de CH₂Cl₂, a fin de obtener el Compuesto (355) (2,22 g, 92,5% de rendimiento); MH⁺ = 441,1.

40

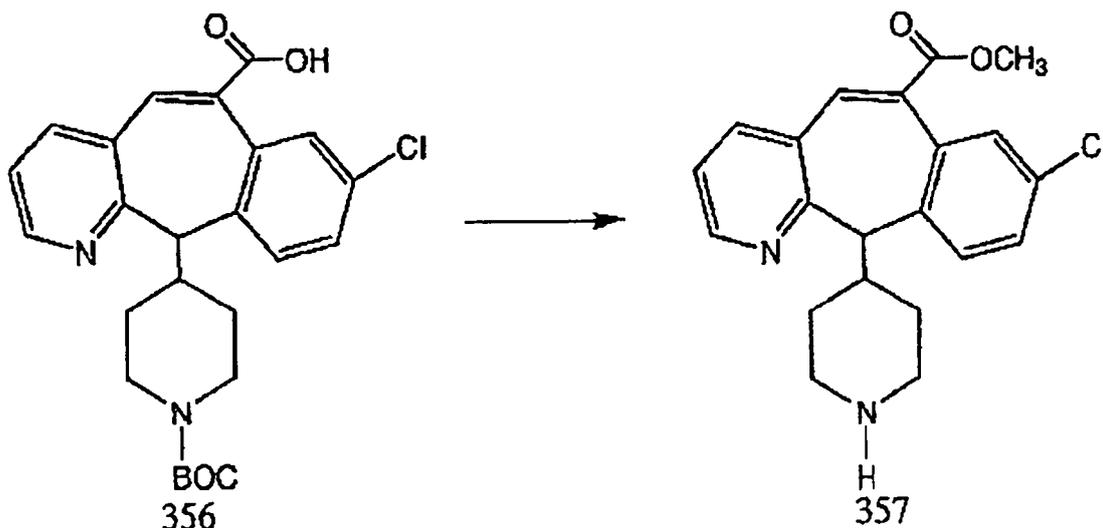
B. Preparación de Compuesto (356)



ES 2 284 686 T3

Una solución de Compuesto (355) del Ejemplo de preparación 40, Etapa A (2,2 g, 4,99 mmol) en HCl, 6 N (50 ml) se calentó hasta 100°C-110°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad, a fin de lograr el producto bruto. A una solución del material bruto en MeOH (50 ml) y H₂O (1 ml) a 0°C se agregó anhídrido Boc (1,63 g, 7,48 mmol). La solución resultante se alcalinizó con NaOH, 1 N, a pH = 8,5-9,5 y se agitó durante 2 horas a 0°C; luego se evaporó hasta sequedad y se extrajo con solución de EtOAc-5% de ácido cítrico. La capa orgánica se lavó con H₂O, luego con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, para obtener el Compuesto (356) en forma de un sólido de color amarillo (2,29 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 455,1.

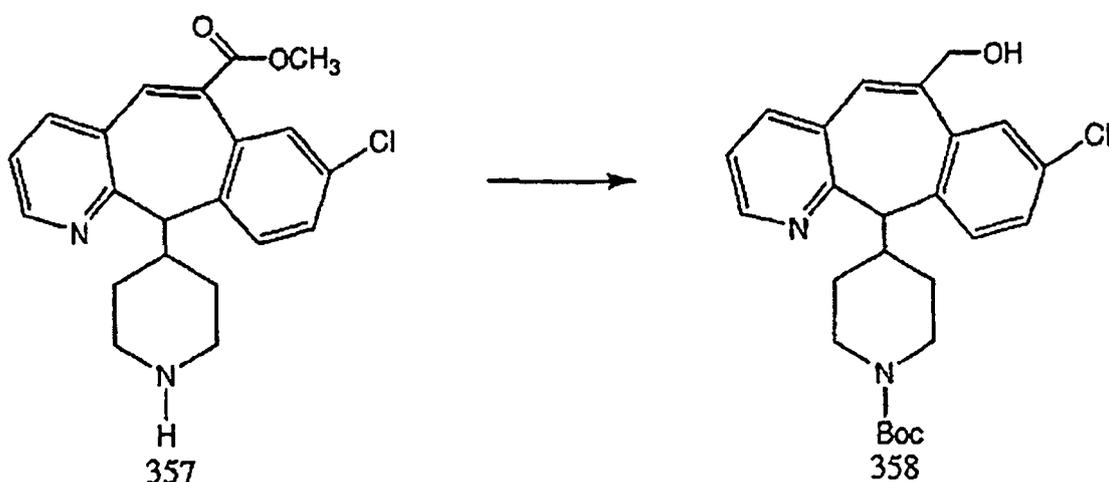
C. Preparación de Compuesto (357)



A una solución de Compuesto (356) del Ejemplo de preparación 40, Etapa B anterior (2,26 g, 4,97 mmol) en benceno anhidro (18,0 ml) y MeOH (2 ml) se agregó, en un lapso de 5 minutos, (trimetilsilil)diazometano (3 ml, 5,99 mmol) en hexano, 2 M, 1 N. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; a continuación, se evaporó hasta sequedad para obtener 2,33 g de material bruto (MH⁺ = 369).

Una solución del material bruto (obtenido anteriormente) en HCl, 4 N, en dioxano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción luego se evaporó hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice instantánea, eluyendo con 2% de MeOH/98% de CH₂Cl₂ a 6% de MeOH/94% de CH₂Cl₂, y luego, con 50% (10% de NH₄OH/CH₃OH/50% de CH₂Cl₂). Las fracciones recolectadas se evaporaron hasta sequedad y se diluyeron con CH₂Cl₂. Luego se lavó la solución orgánica con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de lograr compuesto (357) (1,26 g, 68,3% de rendimiento); MH⁺ = 369.

D. Preparación de Compuesto (358)



A una solución de Compuesto (357) del Ejemplo de preparación 40, Etapa C (0,6 g, 1,62 mmol) en THF anhidro (6 ml) a 0°C, se agregó DIBAL (solución 1 M en tolueno) (9,78 ml, 9,78 mmol). La solución resultante se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se apagó la solución con MeOH y se evaporó hasta sequedad para obtener un producto bruto.

5

Al material bruto (obtenido anteriormente) en MeOH a 0°C se agregó anhídrido Boc (1,06 g, 4,9 mmol). La solución resultante se alcalinizó con NaOH, 1 N, hasta pH = 8,5-9,5, se agitó durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se diluyó con CH₂Cl₂-H₂O para obtener una suspensión. Luego se filtró el precipitado a través de Celite, y el CH₂Cl₂ se lavó con H₂O, con salmuera, se filtró sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El producto alcohol bruto (358) (1,27 g, 100% de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

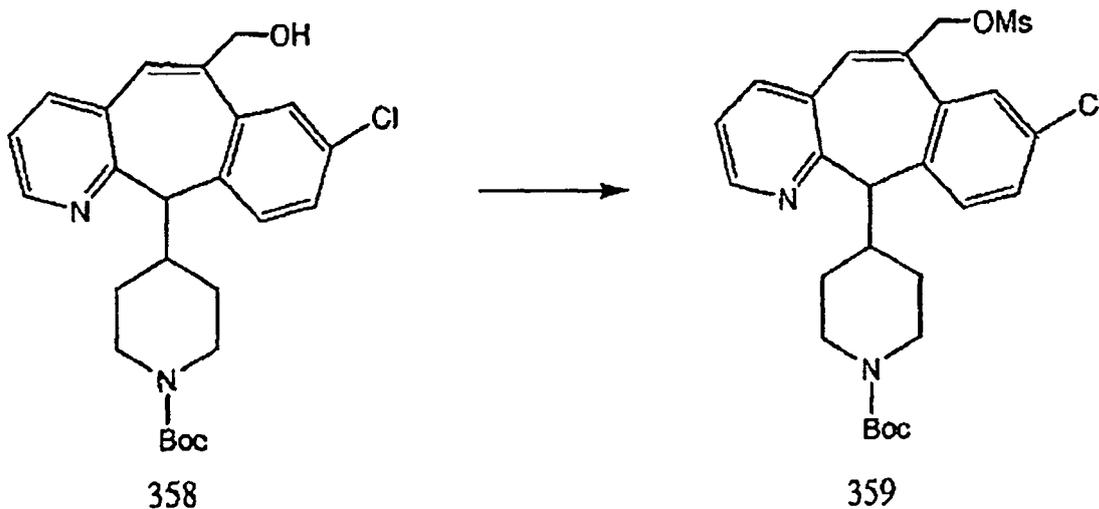
E. Preparación de Compuesto (359)

15

20

25

30



35

A una solución enfriada del alcohol (358) de la Etapa D anterior (1,2 g, 2,73 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (12 ml) a 0°C, se agregaron trietilamina (1,14 ml, 8,18 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 4,1 mmol). La solución resultante se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, luego se apagó con H₂O y se agitó un período de 10 minutos. La reacción se lavó con agua, luego con salmuera; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (359) (1,22 g, 86% de rendimiento).

40

F. Preparación de Compuestos (360a) y (360b)

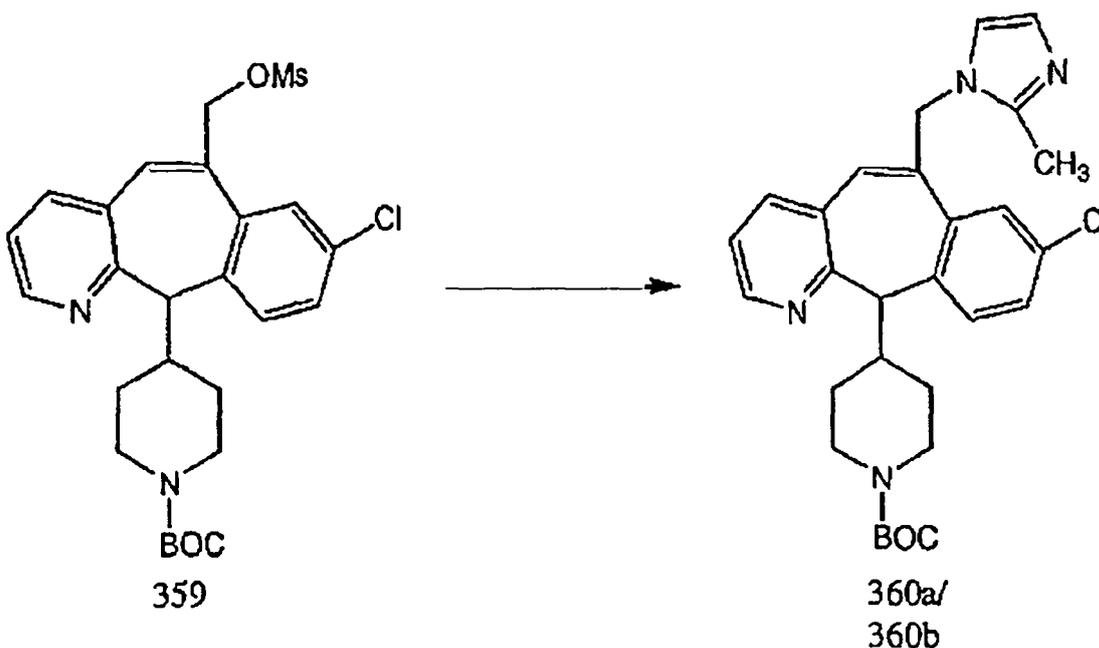
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

A una solución de DMF anhidra (5 ml) a 0°C se agregaron NaH (0,19 g, 8,18 mmol) y 2-metilimidazol (0,67 g, 8,18 mmol). La solución resultante se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se agregó a la reacción una solución de compuesto (359) de la Etapa E anterior (1,22 g, 2,3 mmol) en DMF anhidra (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1% de MeOH/99% de CH₂Cl₂ a 5% de MeOH/CH₂Cl₂ a fin de obtener el producto como una mezcla de isómeros (1,18 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 505,2. La separación de la mezcla de producto por HPLC, usando una columna AD preparatoria, eluyendo con 25% de IPA/75% de hexano/0,2% de DEA (isocrático, 60 ml/min) logró el isómero puro 1 (360a) (0,251 g, MH⁺ = 505,1) y el isómero puro 2 (360b) (0,251 g, MH⁺ = 505,1) en forma de sólidos de color rosado claro.

G. Preparación de Compuestos (361a) y (361b)

15

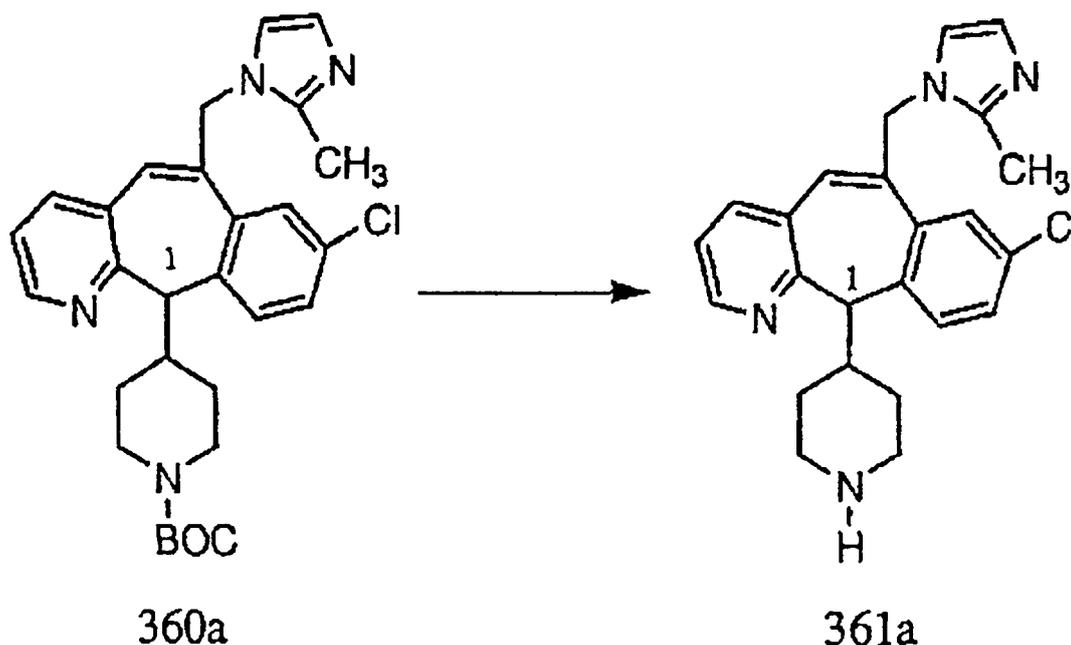
20

25

30

35

40



45

Una solución de compuesto (360a) (isómero 1) de la Etapa F anterior (0,2 g, 0,4 mmol) en HCl, 4 N, en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad, a fin de lograr compuesto (361a) (0,292 g, 100% de rendimiento).

50

El compuesto (361b) (isómero 2) se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, comenzando con compuesto (360b) del Ejemplo de preparación 40, Etapa F.

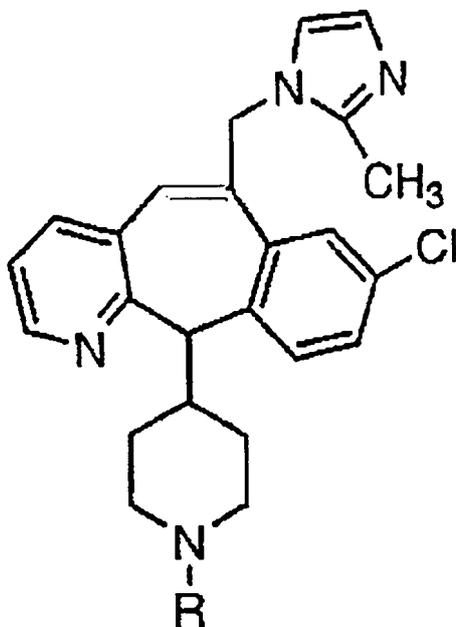
55

60

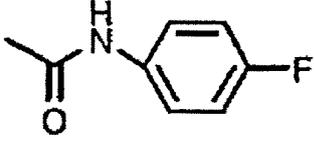
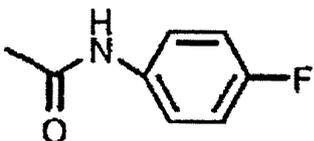
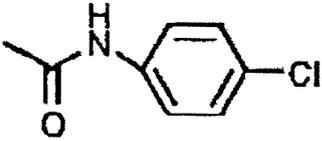
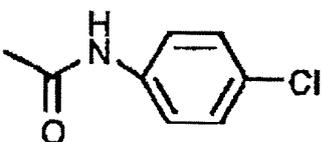
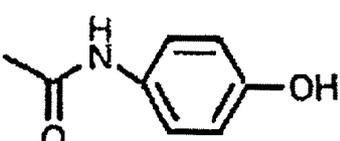
65

Ejemplos 161-166

Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado del compuesto (361) y haciendo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, usando el isocianato apropiado expuesto en la tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos.

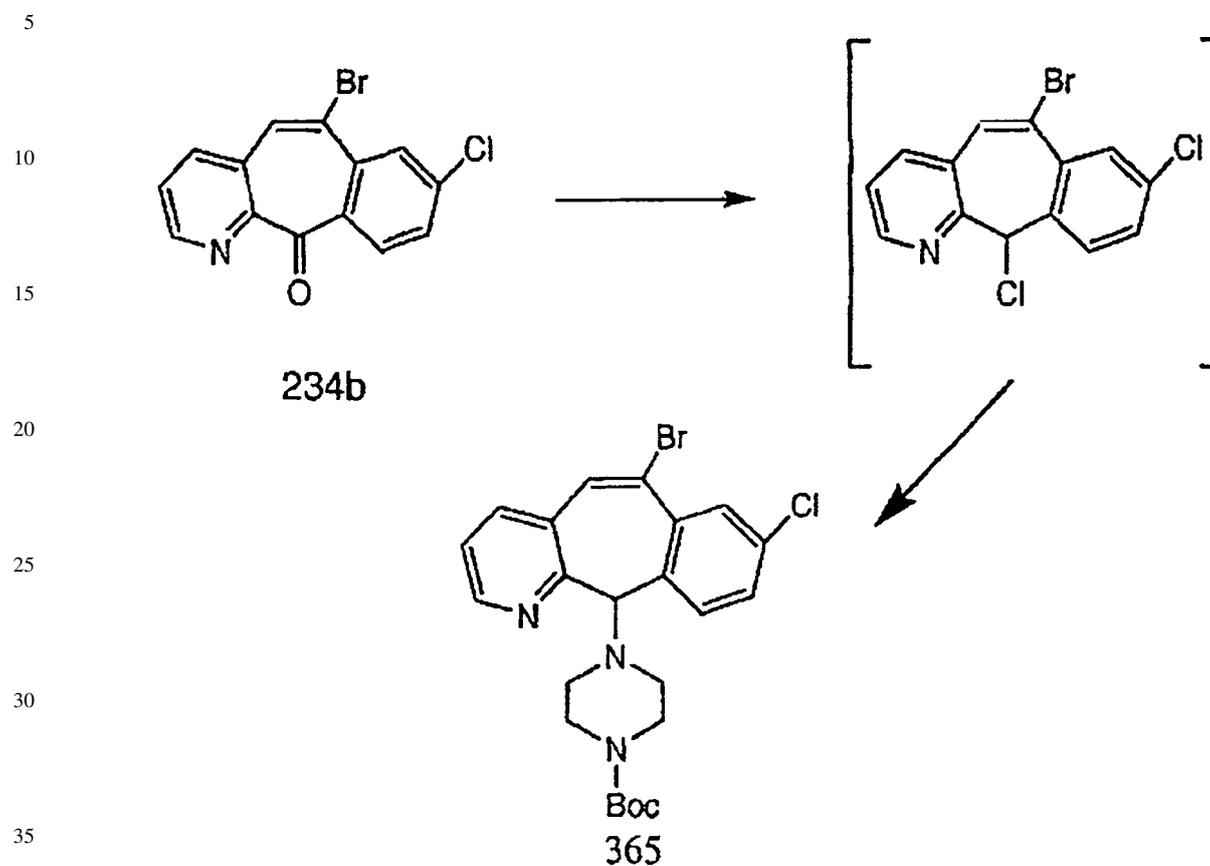


Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
161	Ejemplo 13		362a isómero 1	MS MH ⁺ = 548
162	Ejemplo 13		362b isómero 2	MS MH ⁺ = 548

163	Ejemplo 13		363a isómero 1	MS MH ⁺ = 541
164	Ejemplo 13		363b isómero 2	MS MH ⁺ = 541
165	Ejemplo 13		364a isómero 1	MS MH ⁺ = 558
166	Ejemplo 13		364b isómero 2	MS MH ⁺ = 558
166.1	Ejemplo 13		364c	p. f. = 201,5- 208,3°C

Ejemplo de preparación 41

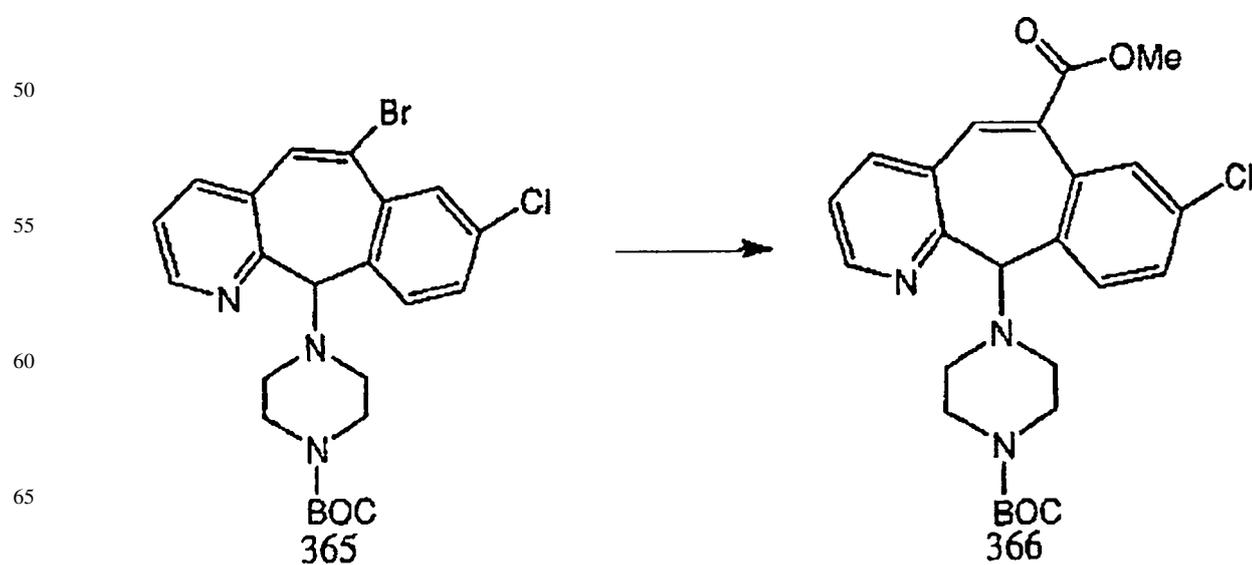
Compuesto (365)



40 Esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, Etapas A-D, usando el producto 6-bromo sustituido de la Etapa B, Compuesto (234b), se preparó el producto compuesto (365) (76,6 g, 100% de rendimiento).

Ejemplo de preparación 42

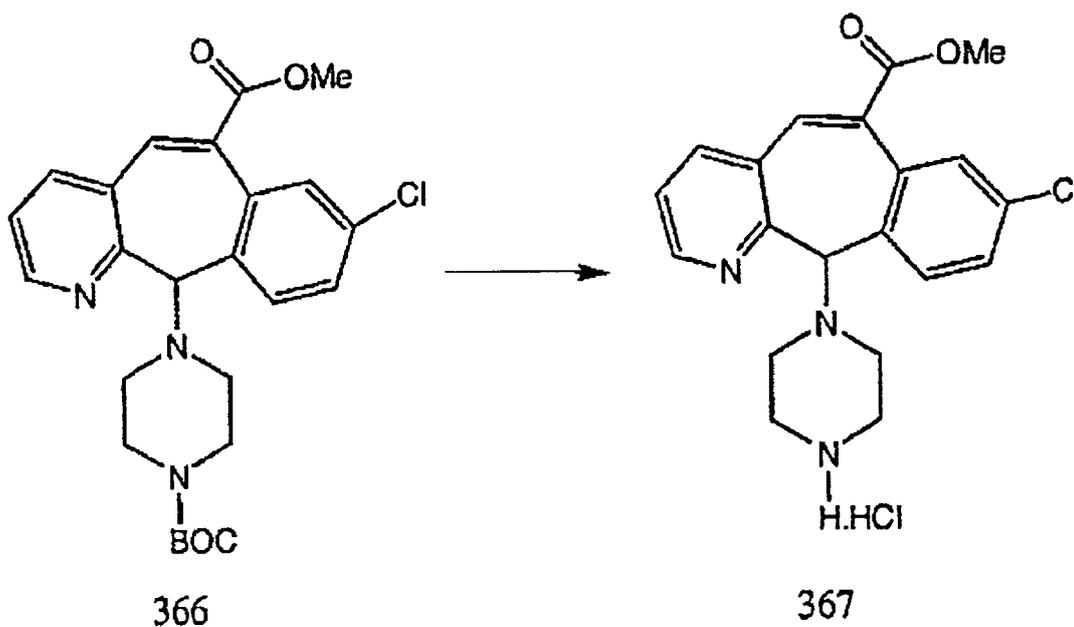
45 A. Preparación de Compuesto (366)



ES 2 284 686 T3

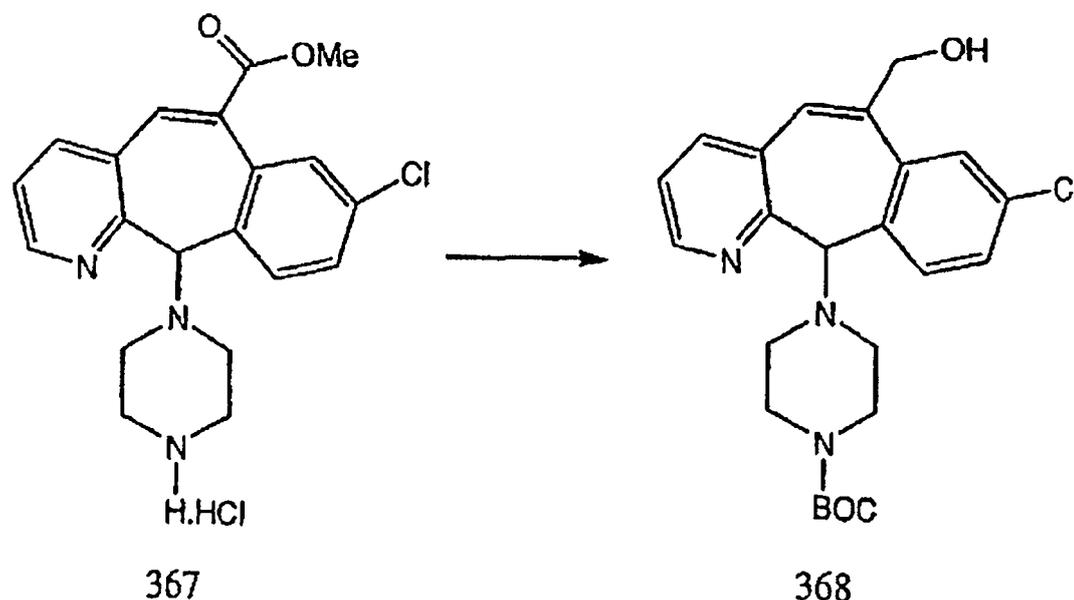
A una solución de compuesto (365) del Ejemplo de preparación 41 (4,0 g, 8,16 mmol) en tolueno (75 ml) y MeOH (20 ml) se agregaron trifenilfosfina (1,099 g, 4,08 mmol), DBU (1,7 g, 11,02 mmol) y cloruro de paladio (0,145 g, 0,82 mmol). La solución resultante se evacuó con CO a 6,9 bar (100 psi) y se calentó hasta 78°C-82°C durante 5 horas; luego, se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 30% de EtOAc/70% de hexano, a fin de obtener el compuesto (366) (3,12 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 470,1.

B. Preparación de Compuesto (367)



Una solución del compuesto (366) de la Etapa A anterior (3,1 g, 6,6 mmol) en HCl, 4 M/dioxano (120 ml) se agitó durante 3 horas y luego se concentró hasta sequedad, a fin de obtener la sal bruta de Compuesto (367) (3,89 g, 100% de rendimiento, MH⁺ = 370,2).

C. Preparación de Compuesto (368)



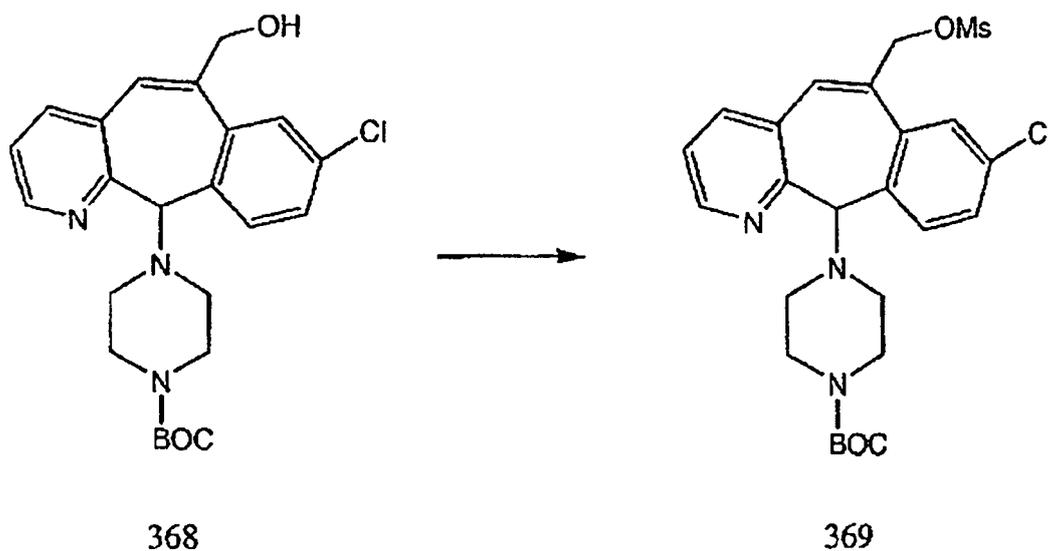
ES 2 284 686 T3

A una solución de compuesto (367) de la Etapa B anterior (3,43 g, 8,45 mmol) en THF (60 ml) a 0°C, se agregó DIBAL (7,21 g, 50,7 mmol). La solución resultante se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y luego se concentró hasta sequedad; a continuación, se agregó anhídrido Boc (3,69 g, 16,9 mmol). La reacción entonces se extrajo con CH₂Cl₂/H₂O, se filtró sobre Na₂SO₄, y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (368) (3,75 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 442,4.

C1. Preparación alternativa de Compuesto (368)

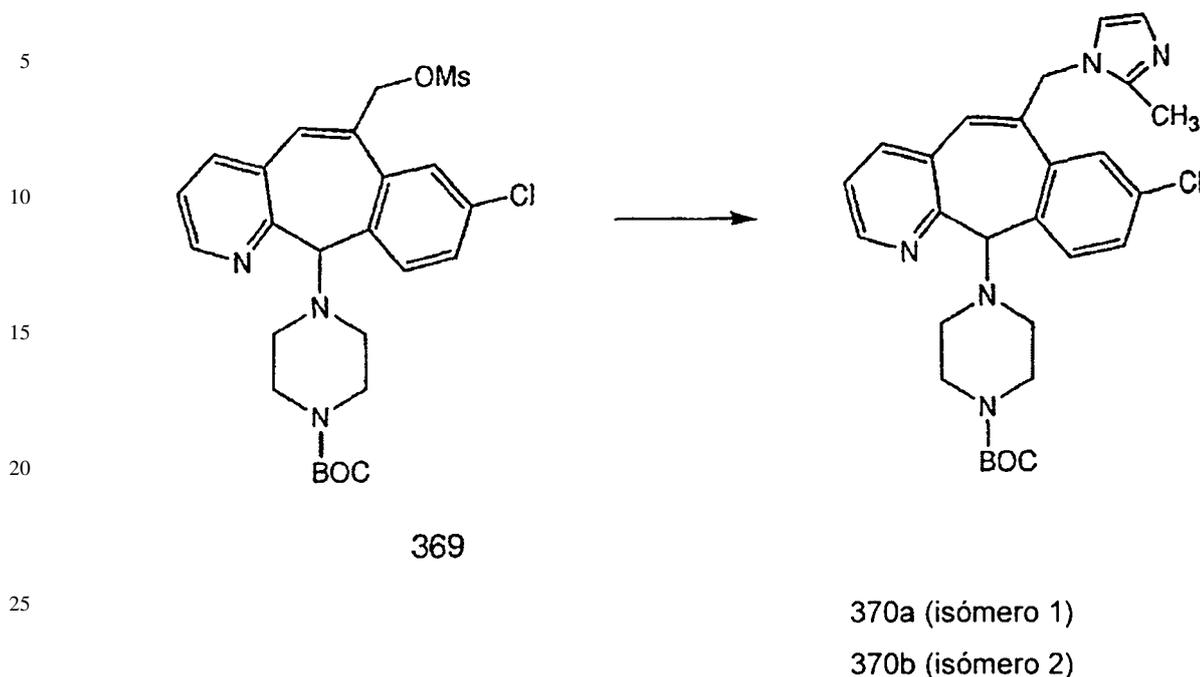
Una solución de compuesto (366) de la Etapa A anterior (23,46 g, 50,98 mmol) en CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (120 ml, 600 ml, 60 ml, respectivamente), combinada con LiOH (12,0 g, 350,88 mmol), se sometió a reflujo a 40°C durante la noche. Se eliminó el solvente de la mezcla de reacción, y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂, y se acidificó hasta pH 6 con HCl, 1 N. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se disolvió en THF (285 ml) a 0°C. Se agregaron trietilamina (6 ml, 42,97 mmol) y cloroformiato de etilo (4,1 ml, 42,97 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se enfrió hasta -70°C. A este filtrado se agregó NaBH₄ (3,97 g, 104,94 mmol) y se agitó un lapso de 1 hora a -70°C; a continuación, se agregaron, gota a gota, 40 ml de MeOH. Los solventes se eliminaron, y el residuo se recogió en cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.), luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, a fin de obtener compuesto (368) en forma de un sólido.

D. Preparación de Compuesto (369)



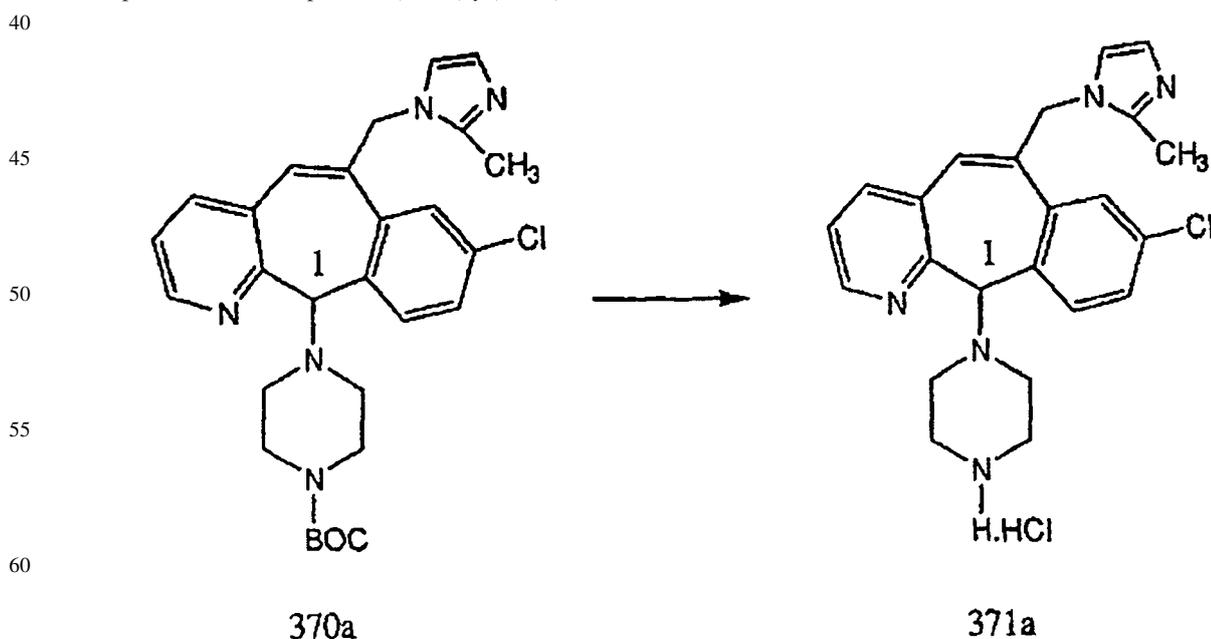
A una solución de compuesto (368) de la Etapa C anterior (3,74 g, 8,46 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregaron trietilamina (3,5 ml, 25,38 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,45 g, 2,7 mmol). La solución resultante se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con NaHCO₃ saturado, y luego, con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ a fin de obtener el compuesto mesilato (369) (3,86 g, 88% de rendimiento).

E. Preparación de Compuestos (370a) y (370b)



A una solución de 2-metilimidazol (2,43 g, 29,68 mmol) en DMF (30 ml) en N_2 se agregó NaH (0,53 g, 22,3 mmol), y se agitó durante 10 minutos; a continuación, se agregó compuesto (369) de la Etapa D anterior (3,86 g, 7,42 mmol). La solución se agitó durante la noche. Se concentró luego la solución hasta sequedad y se extrajo con EtOAc-NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 2% de MeOH-NH₃/98% de CH₂Cl₂, a fin de lograr una mezcla de isómeros. La separación adicional se efectuó mediante la cromatografía de columna de HPLC preparatoria quiral AD, eluyendo con 25% de IPA/75% de hexano/0,2% de DEA, a fin de obtener el compuesto puro (370a) (isómero 1) (0,160 g) y el compuesto puro (370b) (isómero 2) (0,140 g) (MH⁺ = 506,1).

F. Preparación de Compuestos (371a) y (371b)



Una solución de Compuesto (370a) (isómero 1) de la Etapa E anterior (0,105 g, 0,21 mmol) en HCl, 4 M/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr compuesto (371a) (0,147 g, 100% de rendimiento).

ES 2 284 686 T3

El compuesto (370b) (isómero 2) de la Etapa E se trató de la misma manera que el isómero 1 anterior, a fin de lograr el compuesto (371b) (isómero 2).

5 Ejemplo 167

Preparación de Compuesto (372)

10 A una solución de compuesto (371a) (1,3 g, 2,94 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se agregaron trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol) e isocianato de p-cianofenilo (0,466 g, 3,24 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó, y el residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 1%-2% de MeOH-NH_3 /98% de CH_2Cl_2 , a fin de lograr compuesto (372) (0,870 g, 48% de rendimiento); ver tabla a continuación.

15 Ejemplo 168

Preparación de Compuesto (373)

20 El compuesto (371b) (isómero 2) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, con isocianato de p-cianofenilo, a fin de lograr compuesto (373); ver tabla a continuación.

25 Ejemplo 169

Preparación de Compuesto (374)

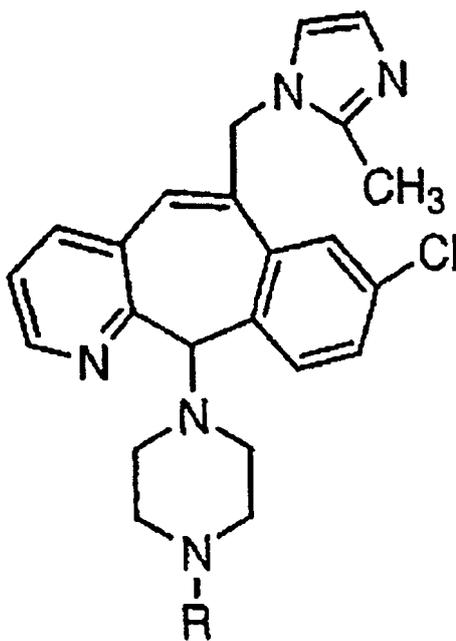
30 El compuesto (371a) (isómero 1) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, con isocianato de p-clorofenilo, a fin de lograr compuesto (374); ver tabla a continuación.

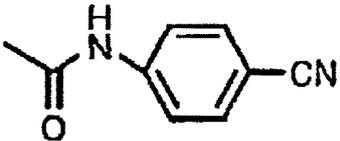
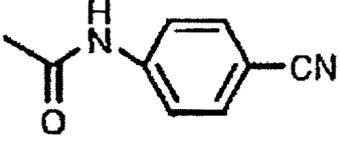
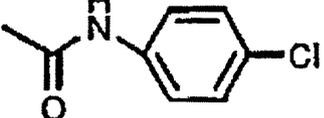
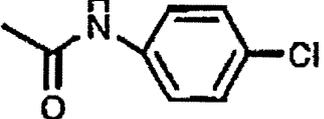
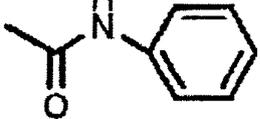
Ejemplo 170

Preparación de Compuesto (375)

35 El compuesto (371b) (isómero 2) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, con isocianato de p-clorofenilo, a fin de lograr compuesto (375); ver tabla a continuación.

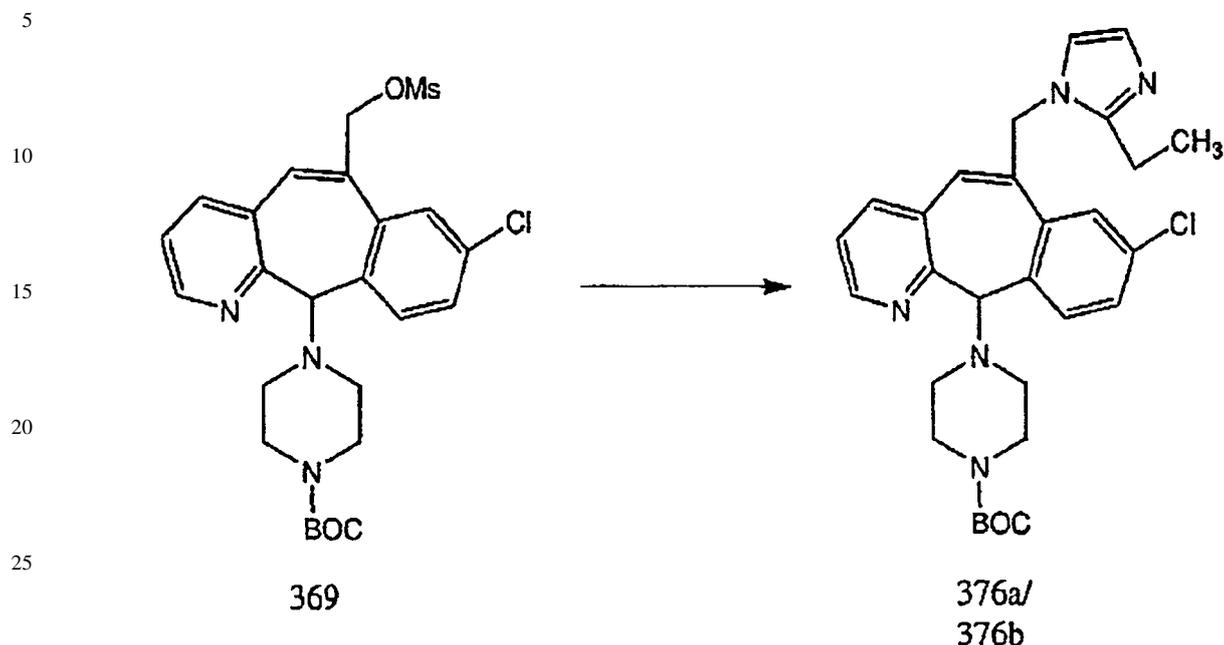
40 Ejemplos 167-170



Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
167	Ejemplo 13		372 isómero 1 isómero S	MS MH ⁺ = 550
168	Ejemplo 13		373 isómero 2 isómero R	MS MH ⁺ = 550
169	Ejemplo 13		374 isómero 1 isómero S	MS MH ⁺ = 559
170	Ejemplo 13		375 isómero 2 isómero R	MS MH ⁺ = 559
170.1	Ejemplo 13		375.1 isómero 1	MS MH ⁺ = 525

Ejemplo de preparación 43

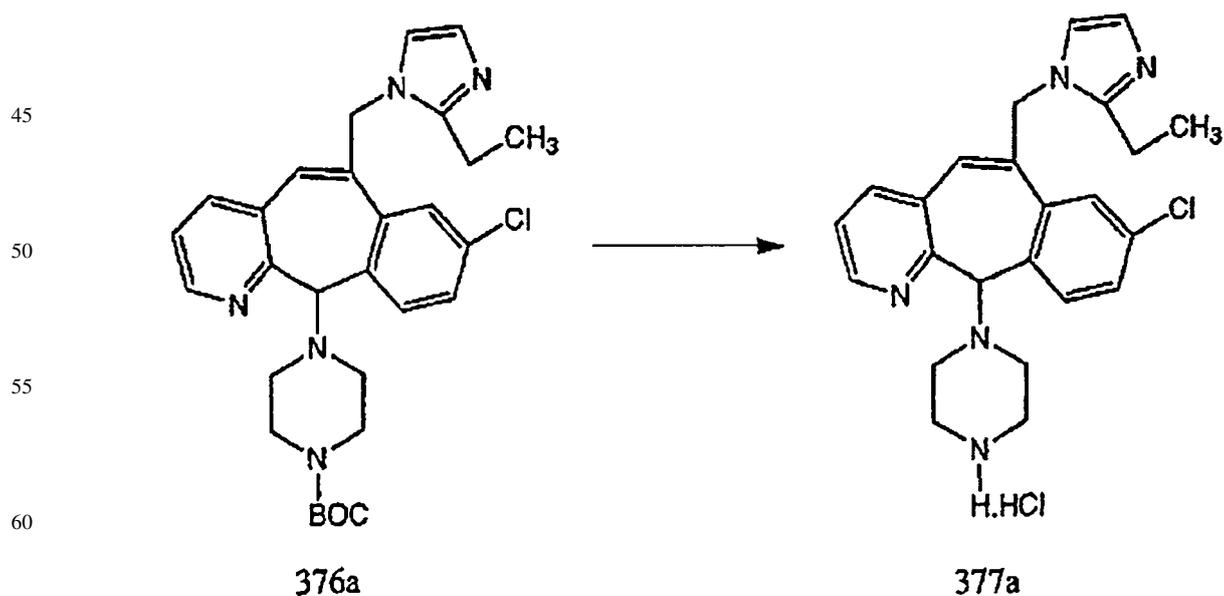
A. Preparación de Compuestos (376a) y (376b)



30 A una solución de 1-etilimidazol (0,33 g, 3,46 mmol) en DMF (5 ml), en nitrógeno, se agregó NaH (0,083 g, 3,46 mmol), y se agitó un período de 10 minutos; a continuación, se agregó compuesto (369) del Ejemplo de preparación 42, Etapa D (0,6 g, 1,15 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La solución luego se evaporó hasta sequedad, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. La mezcla de reacción se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluida con 3% de MeOH/97% de CH_2Cl_2 , a fin de obtener una mezcla de isómeros. La separación adicional fue efectuada con HPLC preparatoria con una columna quiral AD a fin de lograr compuesto puro (376a) (isómero 1) y compuesto puro (376b) (isómero 2) ($\text{MH}^+ = 520,1$).

35

B. Preparación de Compuestos (377a) y (377b)



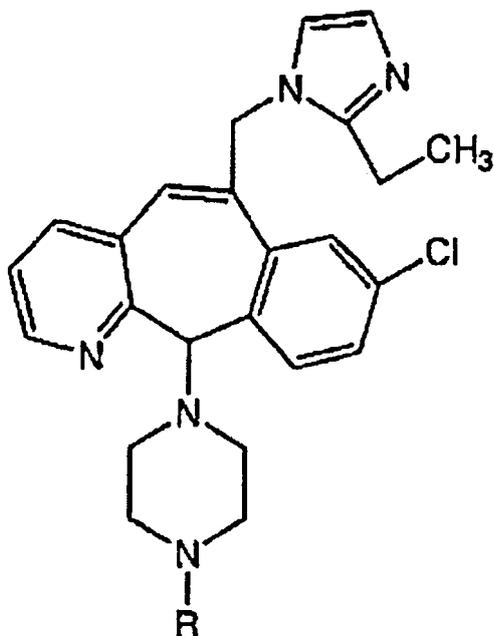
65 Una solución de compuesto (376a) de la Etapa A (0,107 g, 0,2 mmol) en HCl, 4 M, en dioxano (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y luego se concentró hasta sequedad para lograr el compuesto (377a) (isómero 1) (0,13 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 420,1$.

ES 2 284 686 T3

El compuesto (376b) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita con anterioridad, a fin de lograr compuesto (377b) (isómero 2) ($MH^+ = 420,1$).

Ejemplos 171-174

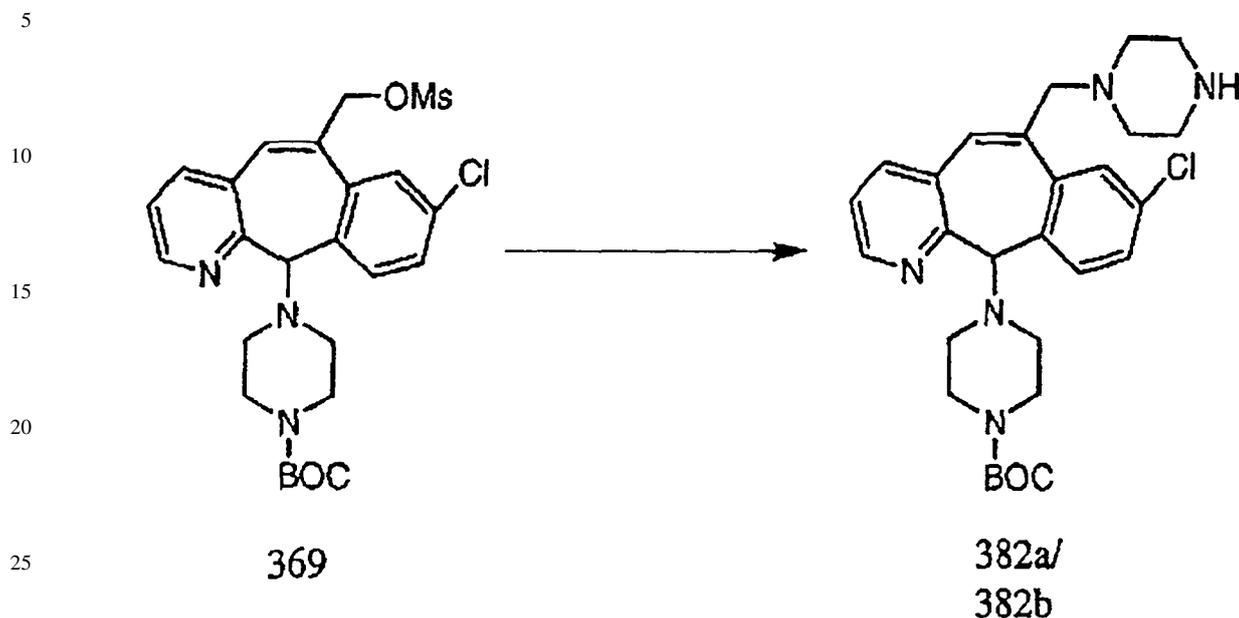
Iniciando con el isómero (+) o (-) apropiado de compuesto (377), y haciendo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 13, usando el isocianato apropiado como se expone en la tabla que sigue, se prepararon los siguientes compuestos.



Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
171	Ejemplo 13		378 isómero 1	MS $MH^+ = 504$
172	Ejemplo 13		379 isómero 2	MS $MH^+ = 504$
173	Ejemplo 13		380 isómero 1	MS $MH^+ = 573$
174	Ejemplo 13		381 isómero 2	MS $MH^+ = 573$

Ejemplo de preparación 44

Compuestos (382a) y (382b)

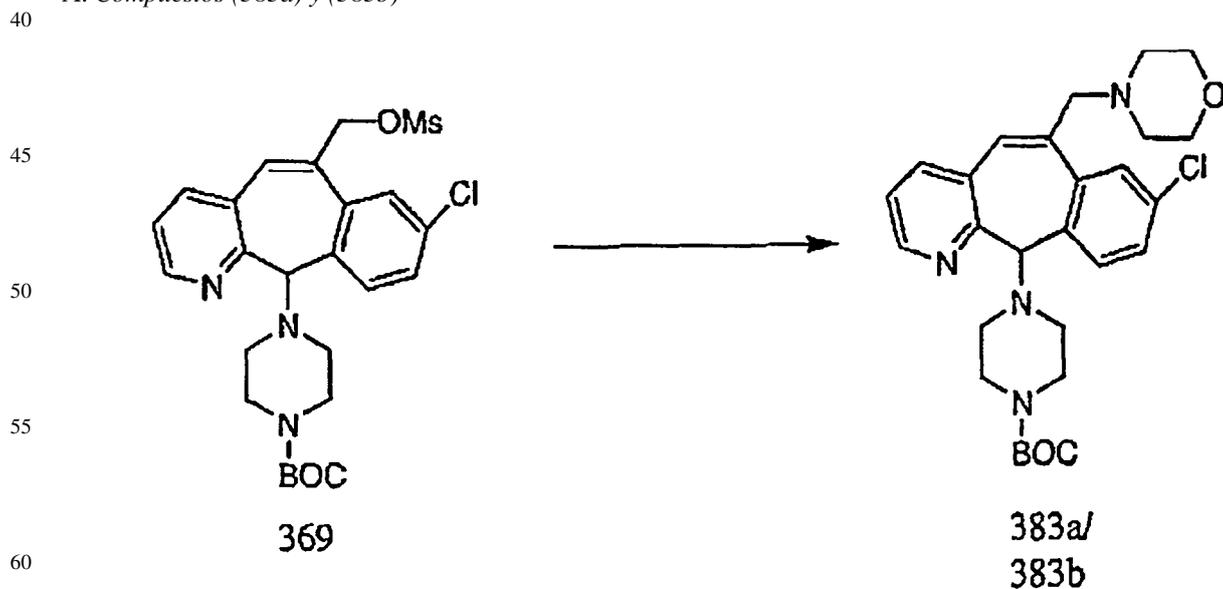


30 A una solución de compuesto (369) del Ejemplo de preparación 42, Etapa D (0,5 g, 0,96 mmol) en CH_3CN (80 ml) se agregaron piperazina (0,25 g, 2,88 mmol) y 2,6-bis-(dimetil)-1-metilpiperidina (0,597 g, 3,84 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de $\text{MeOH}/97\%$ de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el producto de dos isómeros (0,28 g, 57% de rendimiento). Estos dos isómeros se separaron por HPLC en una columna AD quiral a fin de obtener compuesto puro (382a) (isómero 1) (0,136 g, $\text{MH}^+ = 510,3$) y compuesto puro (382b) (isómero 2) (0,14 g, $\text{MH}^+ = 510,3$).

35

Ejemplo de preparación 45

A. Compuestos (383a) y (383b)

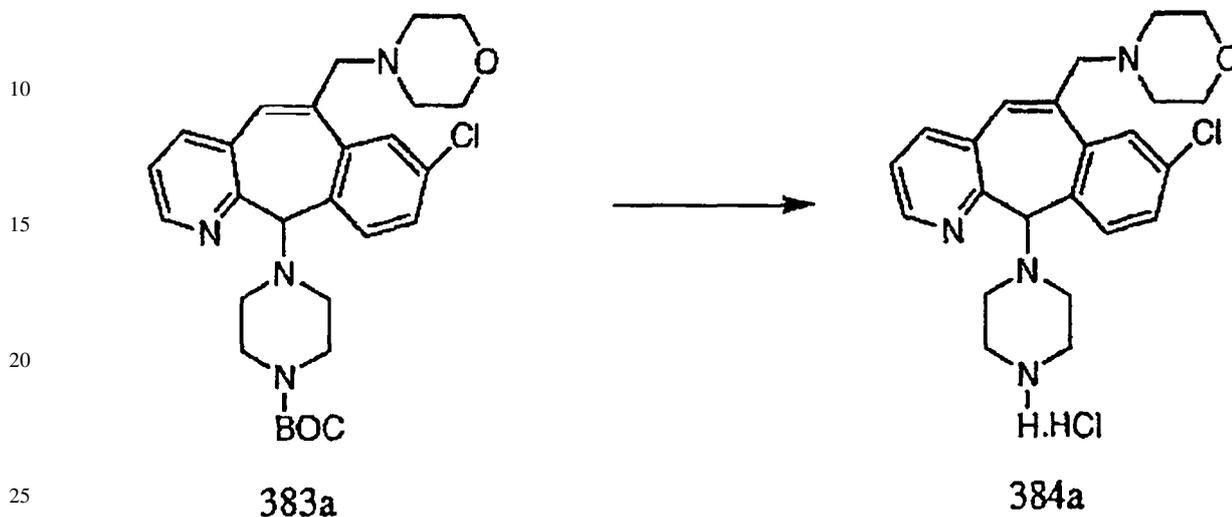


65 A una solución de compuesto (369) del Ejemplo de preparación 42, Etapa D (1,2 g, 2,31 mmol) en CH_3CN (100 ml) se agregaron morfolina (0,8 g, 9,23 mmol) y 2,6-bis-(dimetil)-1-metilpiperidina (1,9 g, 12,24 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1% de NH_3 - $\text{MeOH}/99\%$ de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el producto de dos isómeros

ES 2 284 686 T3

(1,1 g, 82% de rendimiento). Estos dos isómeros se separaron por HPLC en una columna AD quirala a fin de obtener compuesto puro (383a) (isómero 1) (0,24 g, $MH^+ = 425,1$) y compuesto puro (383b) (isómero 2) (0,112 g, $MH^+ = 425,1$).

5 B. Preparación de Compuesto (384a)

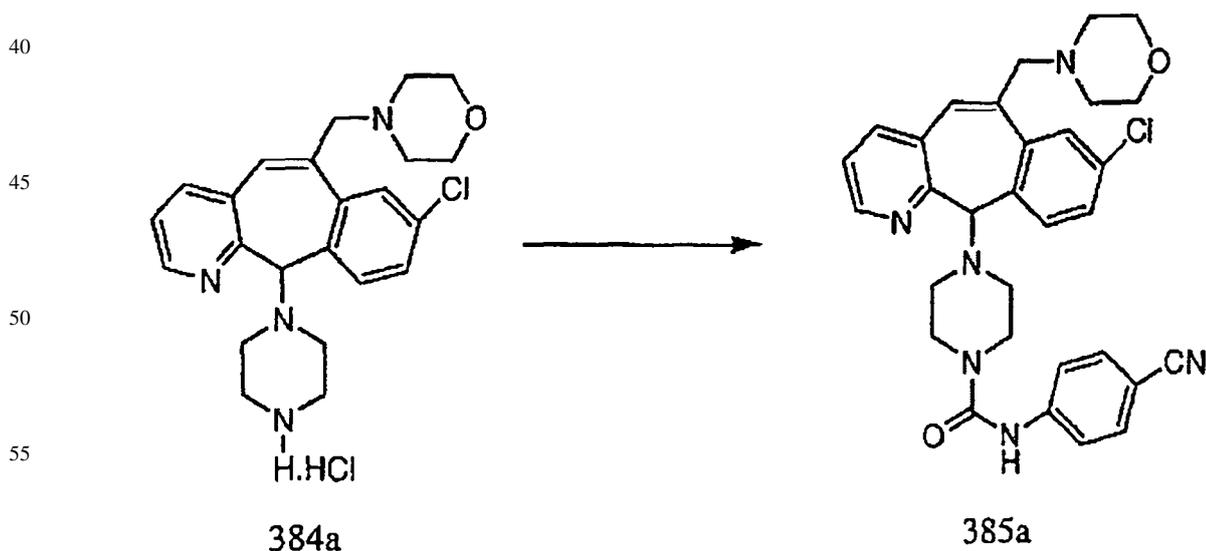


30 Una solución de Compuesto (383a) de la Etapa A (0,19 g, 0,37 mmol) en HCl, 4 M/dioxano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (384a) (0,194 g, $MH^+ = 411,1$).

El compuesto (384b) se preparó de manera similar a la descrita anteriormente, iniciando con el compuesto (383b) de la Etapa A.

35 Ejemplo 175

Preparación de Compuestos (385a) y (385b)



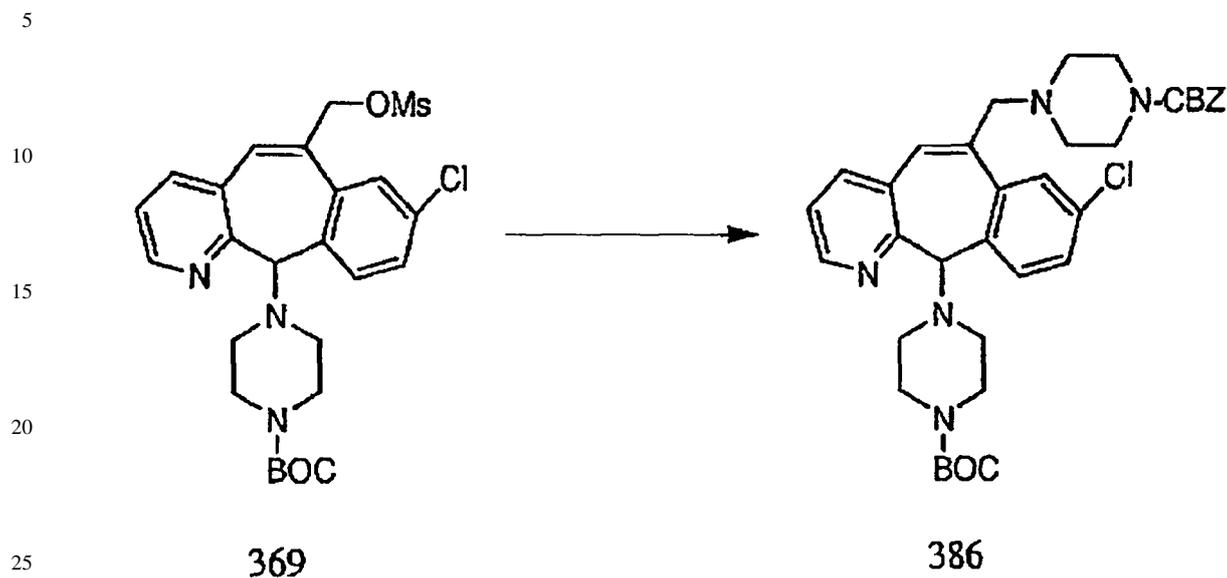
60 A una solución de compuesto (384a) del Ejemplo de preparación 45, Etapa B, anterior (0,05 g, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) se agregaron trietilamina (0,036 g, 0,36 mmol) e isocianato de 4-cianofenilo (0,018 g, 0,173 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en nitrógeno, se concentró hasta sequedad, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 - $NaHCO_3$. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (385a) (isómero 1) (0,06 g, 100% de rendimiento); $MH^+ = 555,4$.

65

Iniciando con compuesto (384b) del Ejemplo de preparación 45, Etapa B, y haciendo reaccionar de la misma manera que anteriormente, se preparó compuesto (385b) (isómero 2) ($MH^+ = 555,4$).

Ejemplo de preparación 46

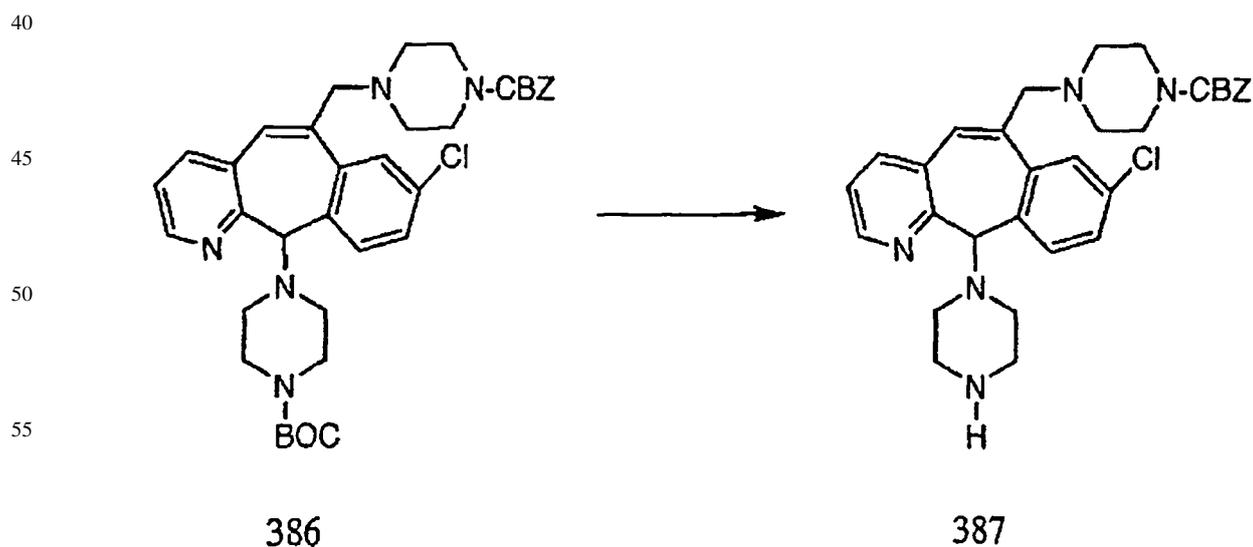
A. Compuestos (386)



30 A una solución de compuesto (369) del Ejemplo de preparación 42, Etapa D (3,0 g, 5,77 mmol) en CH_3CN (150 ml) se agregaron 2,6-bis-(dimetil)-1-metil piperidina (7,16 g, 16,16 mmol) y 1-piperazinacarboxilato de bencilo (7,61 g, 34,62 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 1% de NH_3 -MeOH/99% de CH_2Cl_2 , y luego, con 30% de EtOAc/70% de hexano, a fin de obtener el producto del título, compuesto (386) (1,24 g, 67% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 644,2$.

35

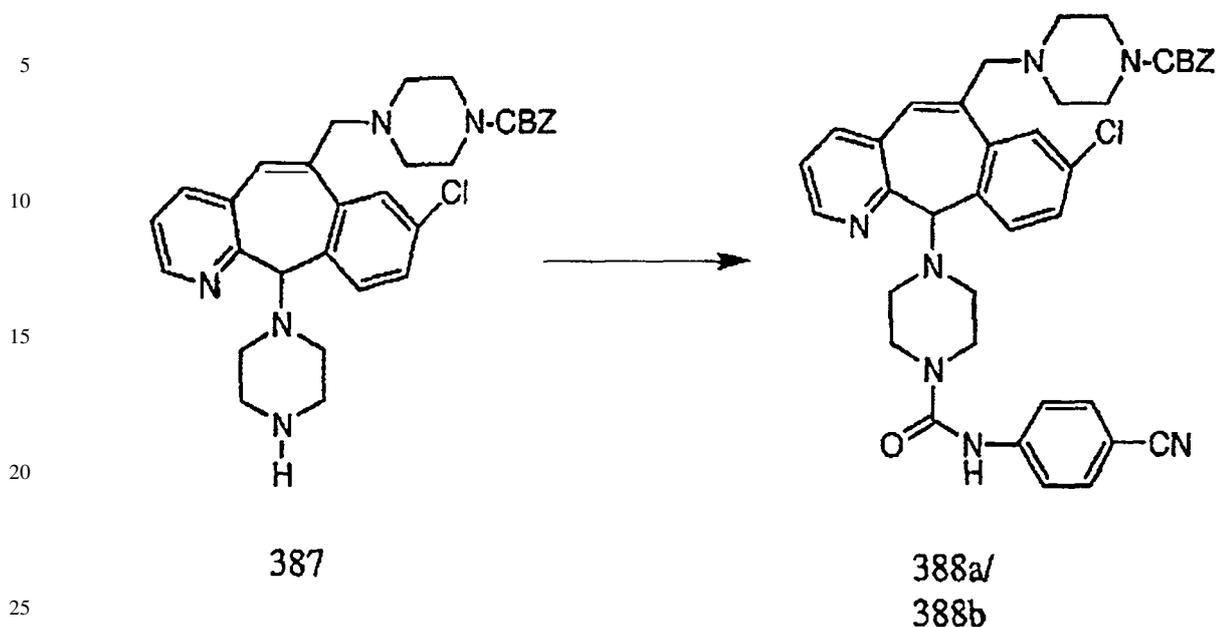
B. Preparación de Compuesto (387)



Una solución de Compuesto (386) de la Etapa A anterior (0,5 g, 0,77 mmol) en HCl , 4 M/dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se vertió la solución en hielo, se alcalinizó con solución de NaOH , 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener compuesto (387) (0,43 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 544,5$.

65

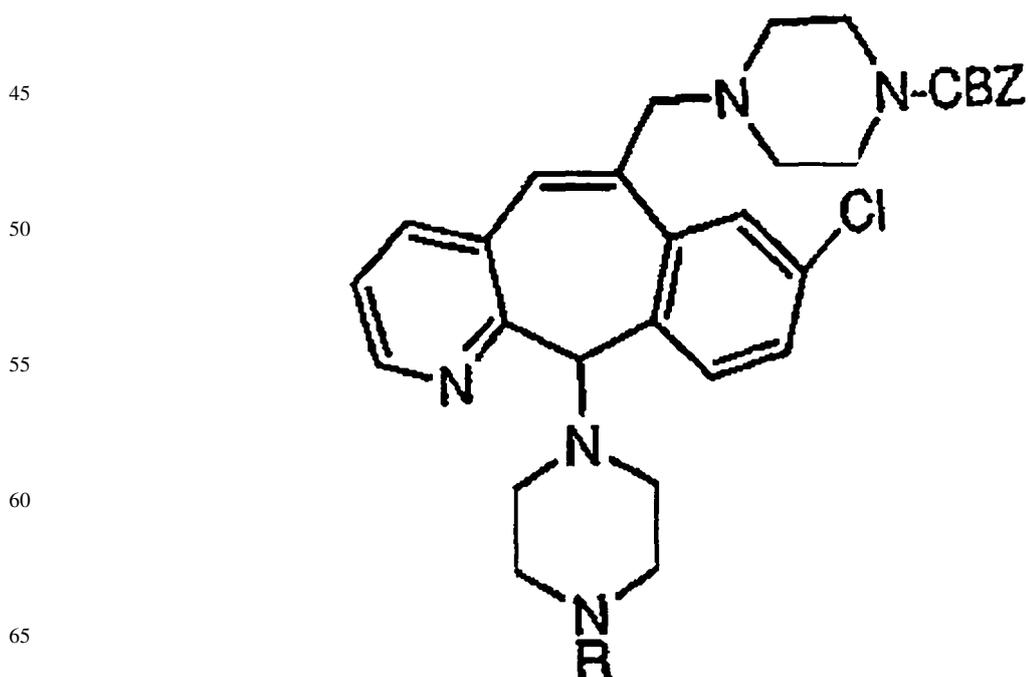
C. Preparación de Compuestos (388a) y (388b)

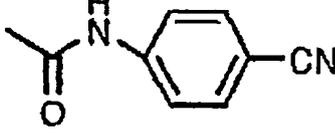
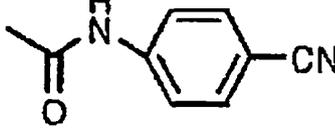


30 El compuesto (387) de la Etapa B anterior se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo 175, a fin de obtener una mezcla de dos isómeros (0,102 g, 55% de rendimiento). La separación adicional por HPLC, usando una columna quiral AD, logró compuesto puro (388a) (isómero 1) (0,05 g; MH^+ = 688,2) y compuesto puro (388b) (isómero 2) (0,048 g; MH^+ = 688,2).

35 Ejemplos 176 y 177

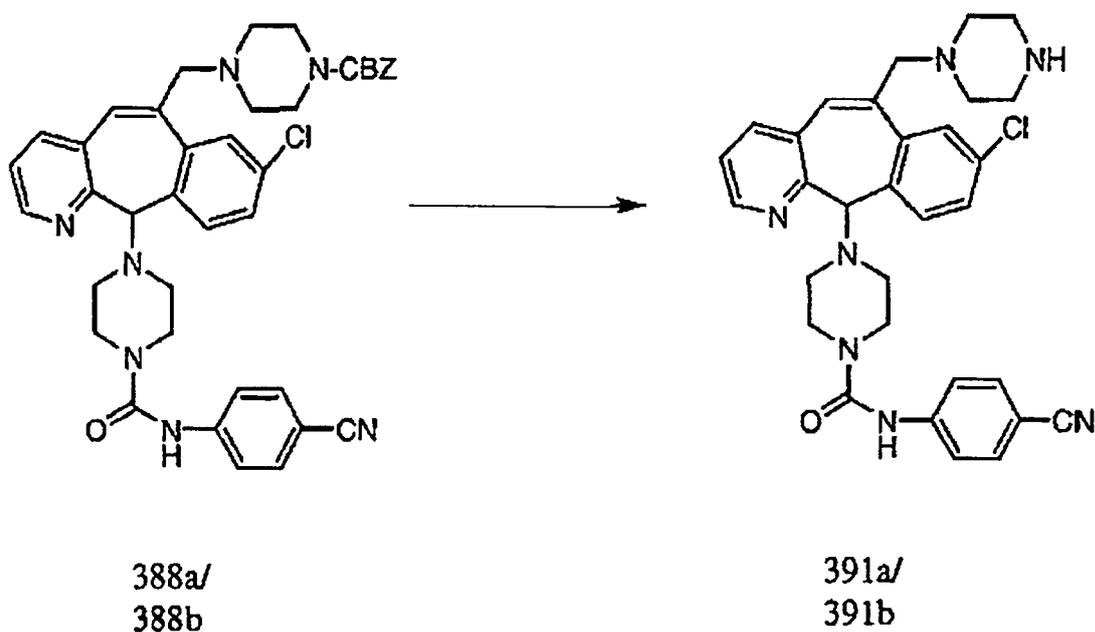
40 Haciendo reaccionar compuesto (387) del Ejemplo de preparación 46, Etapa B, de manera similar a la descrita en el Ejemplo 175, usando el isocianato apropiado como se expone en la tabla que sigue, se prepararon los siguientes compuestos.



Ej. Nro.	Procedimiento	R =	Comp. Nro.	Inf. física
176	Ejemplo 175		389 isómero 1	MS MH ⁺ = 688
177	Ejemplo 175		390 isómero 2	MS MH ⁺ = 688

Ejemplo 178

Preparación de Compuestos (391a) y (391b)



A una solución de compuesto (388a) del Ejemplo de preparación 46, Etapa C (0,05 g, 0,086 mmol) en CH₃CN (1 ml) a 0°C se agregó yodotrimetilsilano (0,05 ml, 0,343 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, y se concentró hasta sequedad. El residuo luego se vertió en solución de HCl, 1 N, y después se extrajo con éter. La capa acuosa entonces se alcalinizó con solución de NH₄OH al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr el compuesto (391a) (isómero 1) (0,02 g, 42,5% de rendimiento); MH⁺ = 554,1.

Iniciando con compuesto (388b) del Ejemplo de preparación 46, Etapa C, y haciendo reaccionar de la misma manera que la descrita anteriormente, se preparó el compuesto (391b) (isómero 2); MH⁺ = 554,1.

Ejemplo de preparación 47

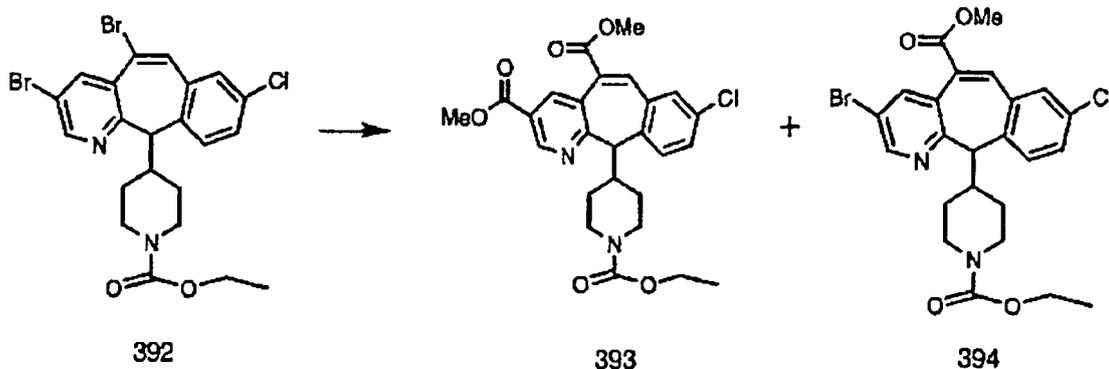
A. Compuesto (394)

5

10

15

20



25

30

A una solución de compuesto (392) preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia titulada: *The Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 41 (10), 1563 (5,0 g, 9,24 mmol) en MeOH (20 ml) y tolueno (50 ml), a temperatura ambiente, se agregaron trifetilfosfina (1,21 g, 4,62 mmol), DBU (1,90 g, 12,48 mmol) y cloruro de paladio (0,16 g, 0,92 mmol). La solución resultante se agitó a 80°C durante 6 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución entonces se concentró hasta sequedad, a fin de proporcionar dos productos. El producto deseado se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice de fase normal, eluyendo con 30% de EtOAc/70% de hexano, a fin de obtener un sólido de color blanco, compuesto (394) (2,24 g, 47% de rendimiento); $MH^+ = 521,1$.

B. Preparación de Compuesto (395)

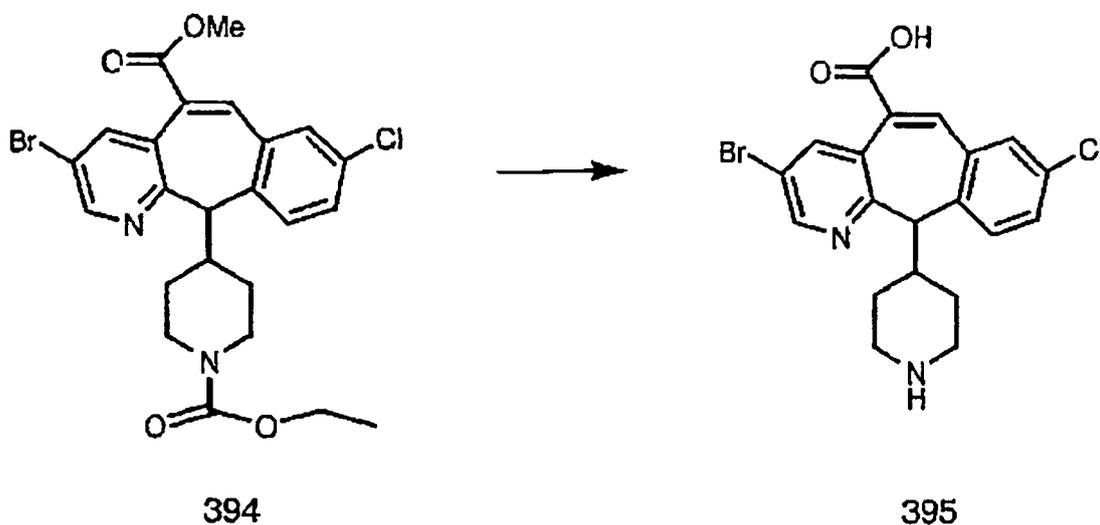
35

40

45

50

55

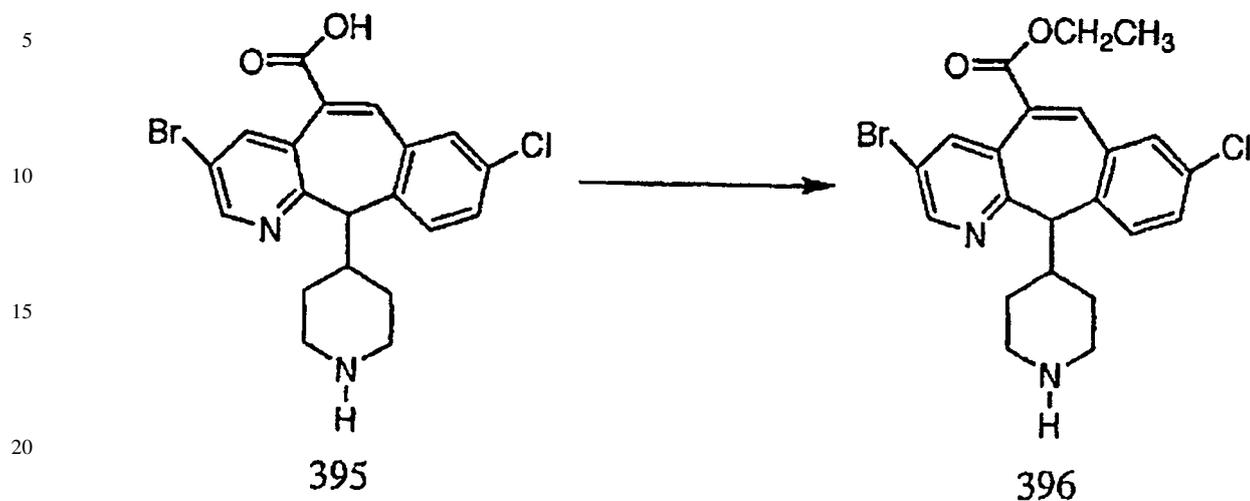


60

Una solución de Compuesto (394) de la Etapa A anterior (2,38 g, 4,58 mmol) en HCl concentrado (40 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La solución entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se alcalinizó con solución de NH_4OH ; luego se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color blanco, Compuesto (395) (1,03 g, 52% de rendimiento); $MH^+ = 435,1$.

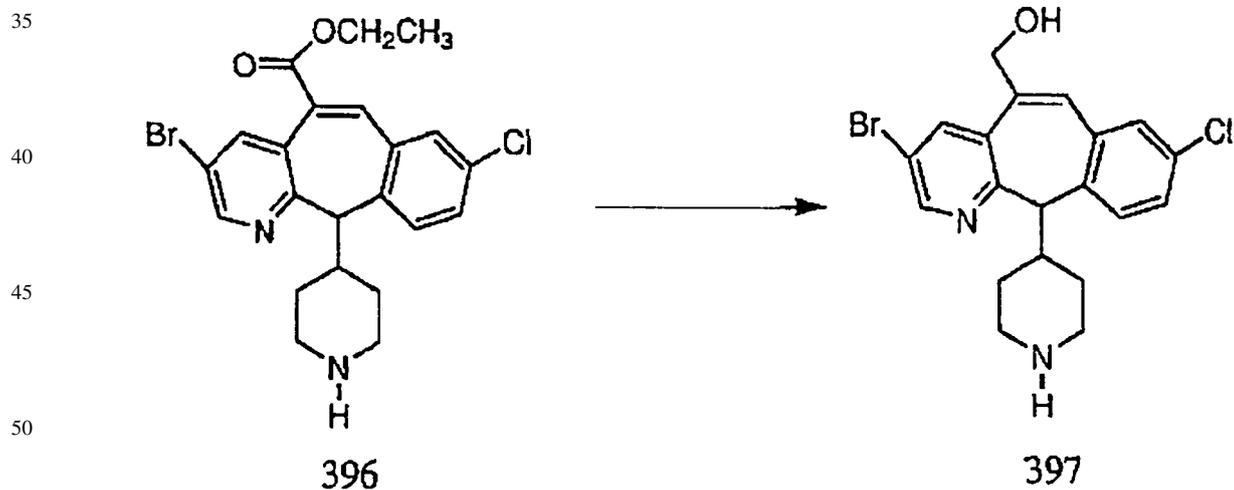
65

C. Preparación de Compuesto (396)



25 Una solución de compuesto (395) de la Etapa B (1,03 g, 2,37 mmol) en EtOH (50 ml, 200 graduación) a temperatura ambiente, se hizo bullir en gas CH_2Cl_2 anhidro durante 5 min. La solución entonces se calentó a 60°C un período de 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr Compuesto (396) (1,1 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 463,1$.

30 D. Preparación de Compuesto (397)

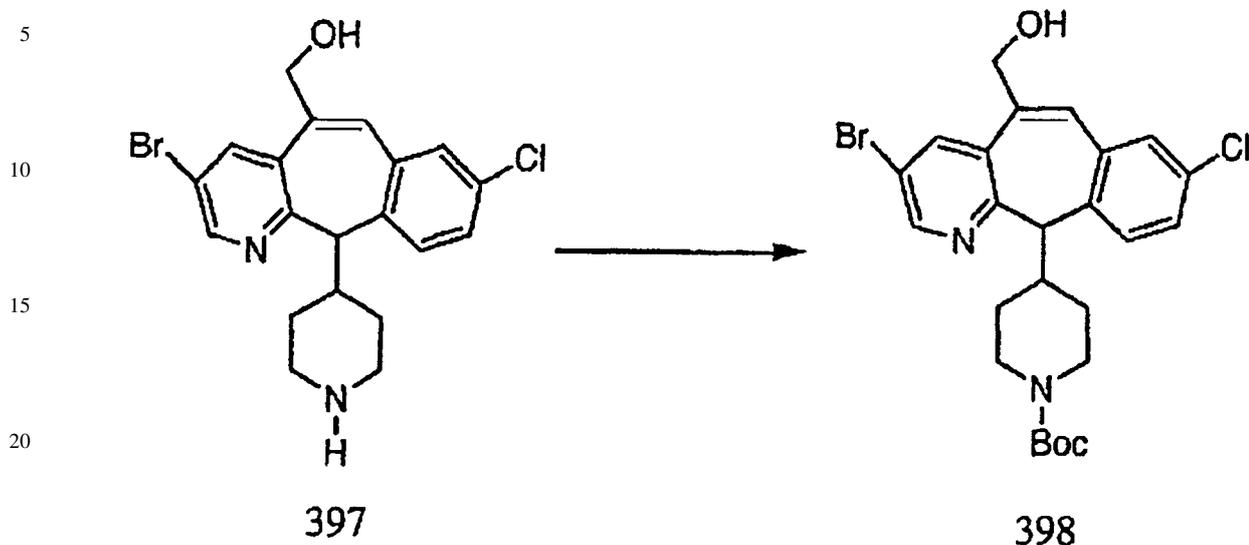


55 A una solución de Compuesto (396) de la Etapa C (1,09 g, 2,19 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se agregó, gota a gota, DIBAL/tolueno (11,0 ml, 10,95 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se apagó con H_2O y se concentró hasta sequedad a fin de obtener un sólido de color marrón claro, Compuesto (397) (1,2 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 421,1$.

60

65

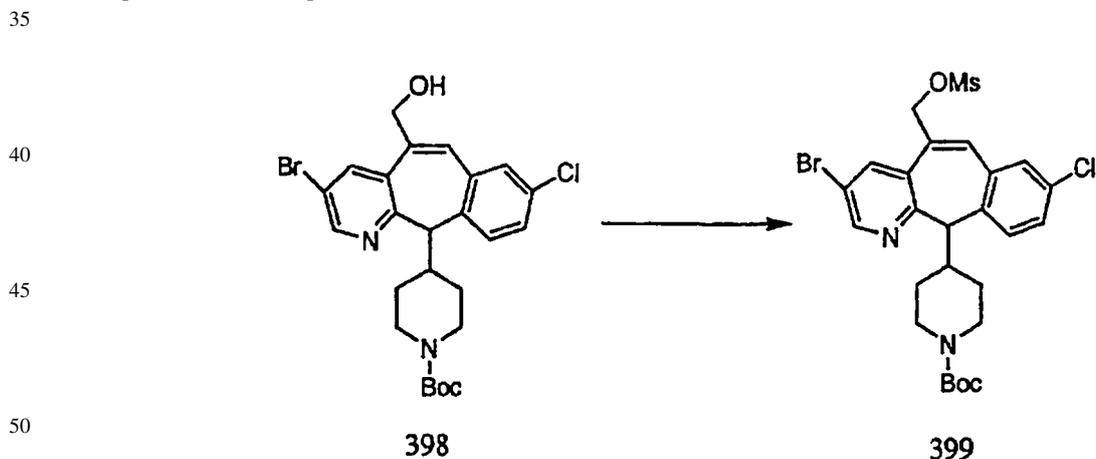
E. Preparación de Compuesto (398)



30

A una solución de compuesto (397) de la Etapa D (0,92 g, 2,19 mmol) en 50% de MeOH/1% de H₂O (50 ml) a temperatura ambiente, se agregó anhídrido Boc (0,95 g, 4,38 mmol). La solución resultante se ajustó a pH = 9 y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego, se concentró hasta sequedad. A continuación, se extrajo con CH₂Cl₂-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a fin de lograr un sólido de color marrón claro, Compuesto (398) (0,91 g, 80% de rendimiento); MH⁺ = 521,1.

F. Preparación de Compuesto (399)



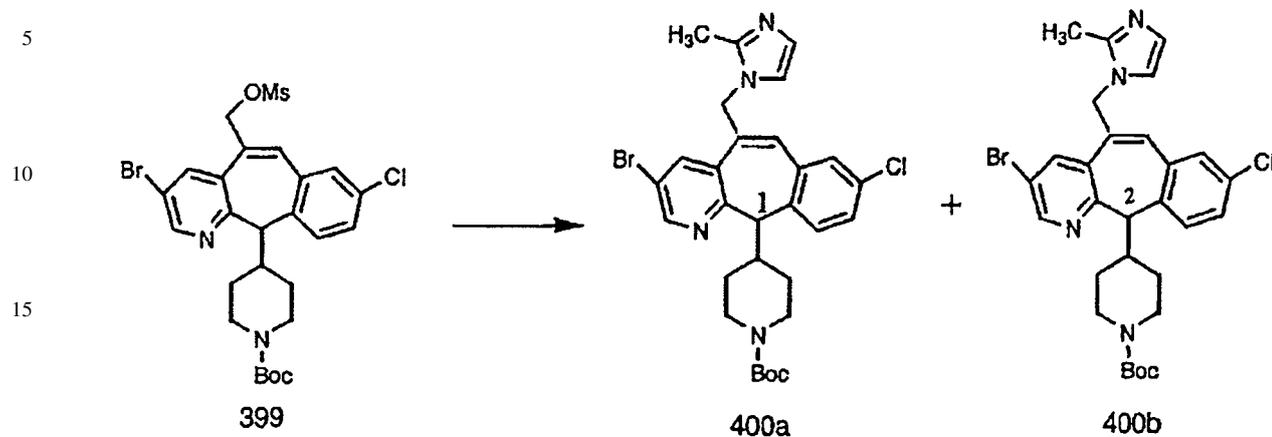
55

A una solución de compuesto (398) de la Etapa E (0,91 g, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregaron trietilamina (0,73 ml, 5,25 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,3 g, 2,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el mesilato en forma de un sólido de color amarillo claro, Compuesto (399) (0,94 g, 90% de rendimiento).

60

65

G. Preparación de Compuestos (400a) y (400b)

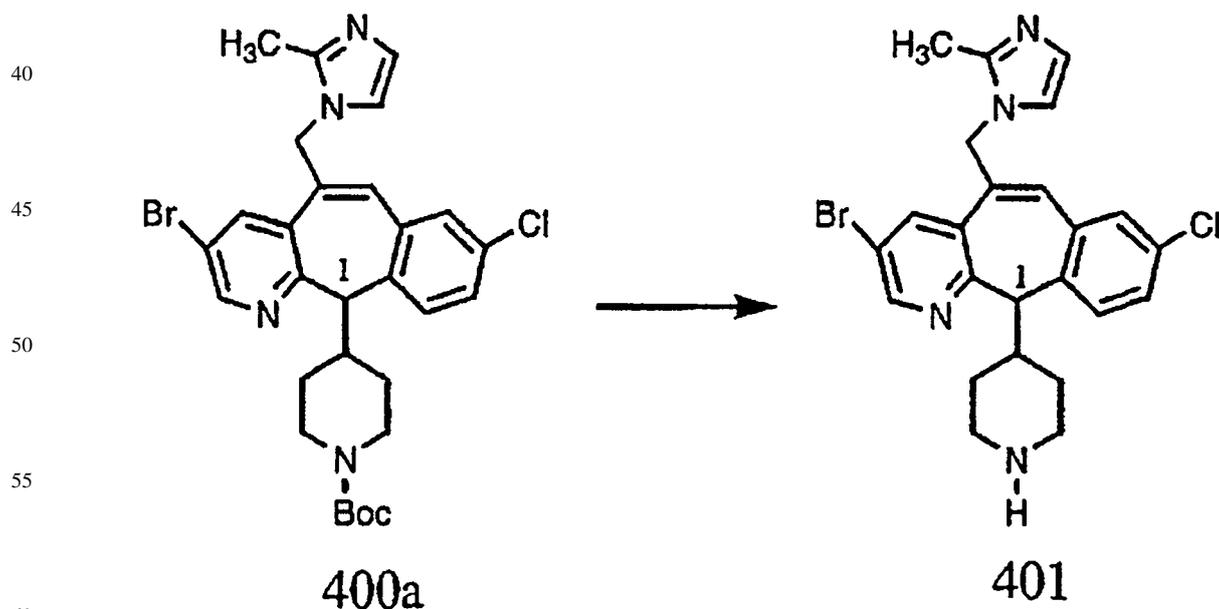


25

30

A una solución de compuesto (399) de la Etapa F (0,93 g, 1,60 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno, se agregaron 2-metilimidazol (0,19 g, 2,3 mmol) y NaH (0,037 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego, a 90°C durante 3 horas. Luego se enfrió la solución hasta temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH₂Cl₂-NaHCO₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice de fase normal, eluyendo con 5% de MeOH-NH₃/95% de CH₂Cl₂, a fin de obtener una mezcla de dos isómeros en forma de un sólido de color rojo claro (0,39 g, 42% de rendimiento); MH⁺ = 585,1. Los dos isómeros se separaron mediante la HPLC preparatoria, usando una columna quiral AD eluyendo con 15% de IPA/85% de hexano/0,2% de DEA, a fin de obtener Compuesto (400a) (isómero 1) en forma de un sólido de color marrón claro (0,10 g, 11% de rendimiento) y Compuesto (400b) (isómero 2), en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 11% de rendimiento).

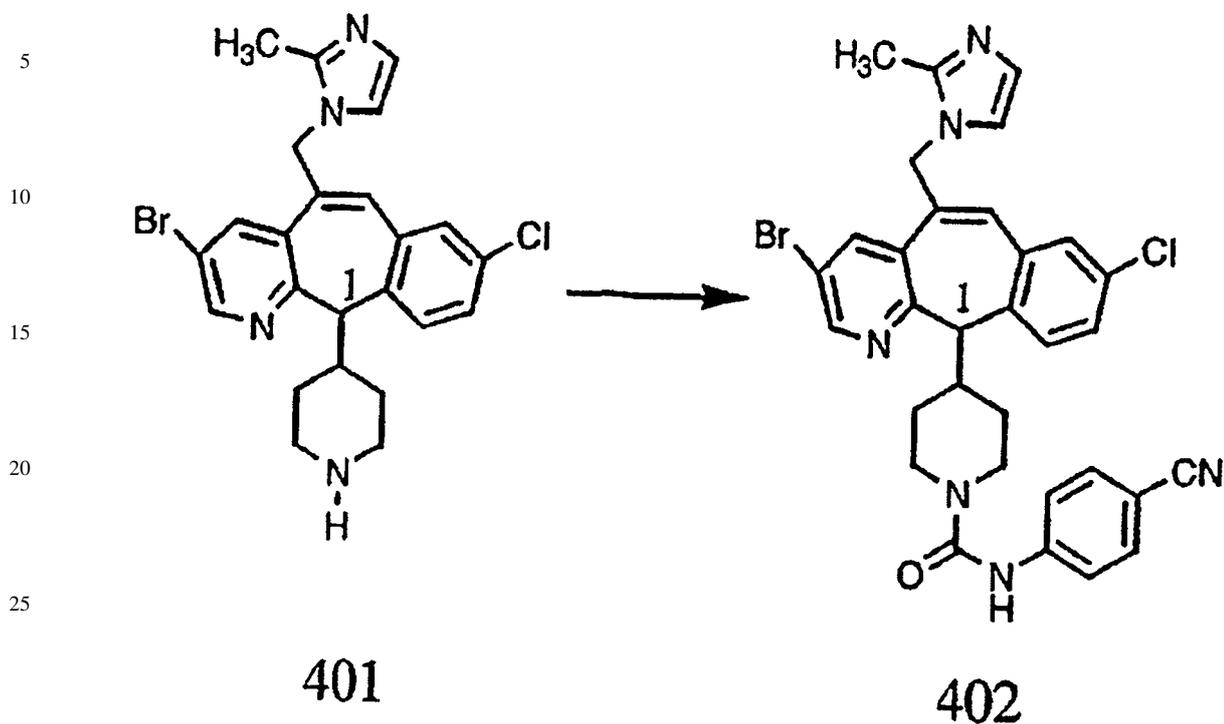
35 H. Preparación de Compuesto (401)



65

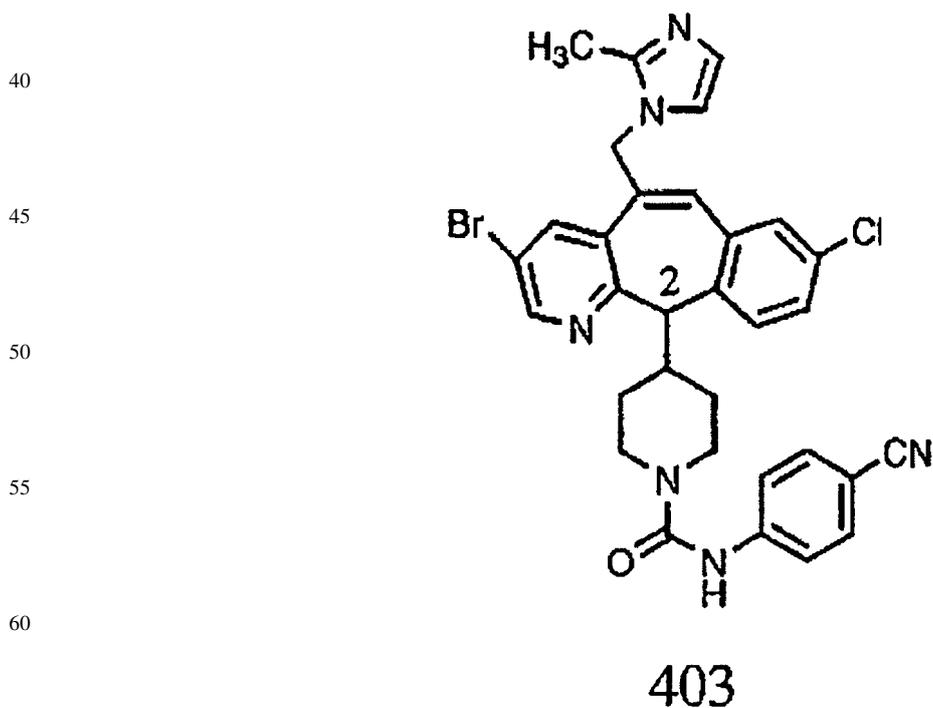
Una solución de compuesto (400a) (isómero 1) de la Etapa G anterior (0,07 g, 0,12 mmol) en HCl, 4 M/dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentró hasta sequedad para obtener un sólido de color blanco, Compuesto (401) (0,06 g, 100% de rendimiento).

I. Preparación de Compuesto (402)



35

A una solución de compuesto (401) de la Etapa H anterior (0,057 g, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en nitrógeno, se agregó trietilamina (0,026 g, 0,20 mmol) e isocianato de 4-cianofenilo (0,019 g, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr el compuesto (402) (isómero 1) en forma de un sólido de color blanco (0,053 g, 70% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 629,3$.

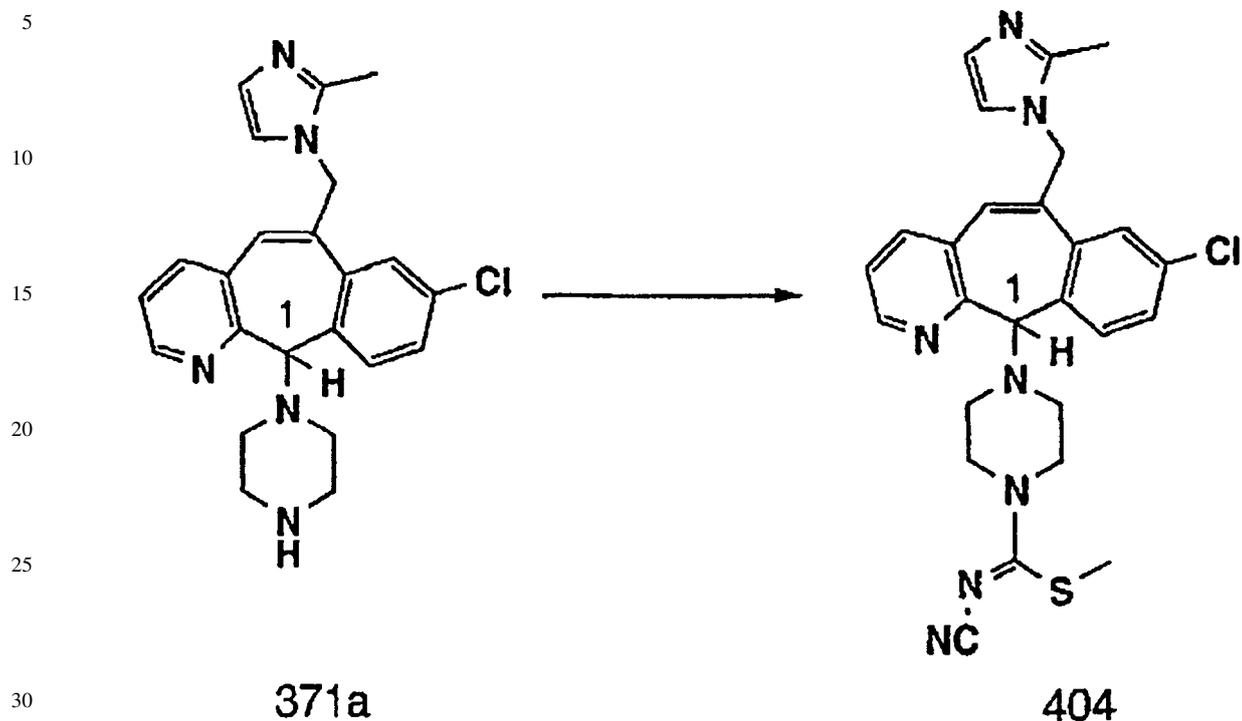


65

El compuesto (400b) se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en las Etapas H e I anteriores, a fin de lograr Compuesto (403) (isómero 2) (0,059 g, 79% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 629,3$.

Ejemplo de preparación 48

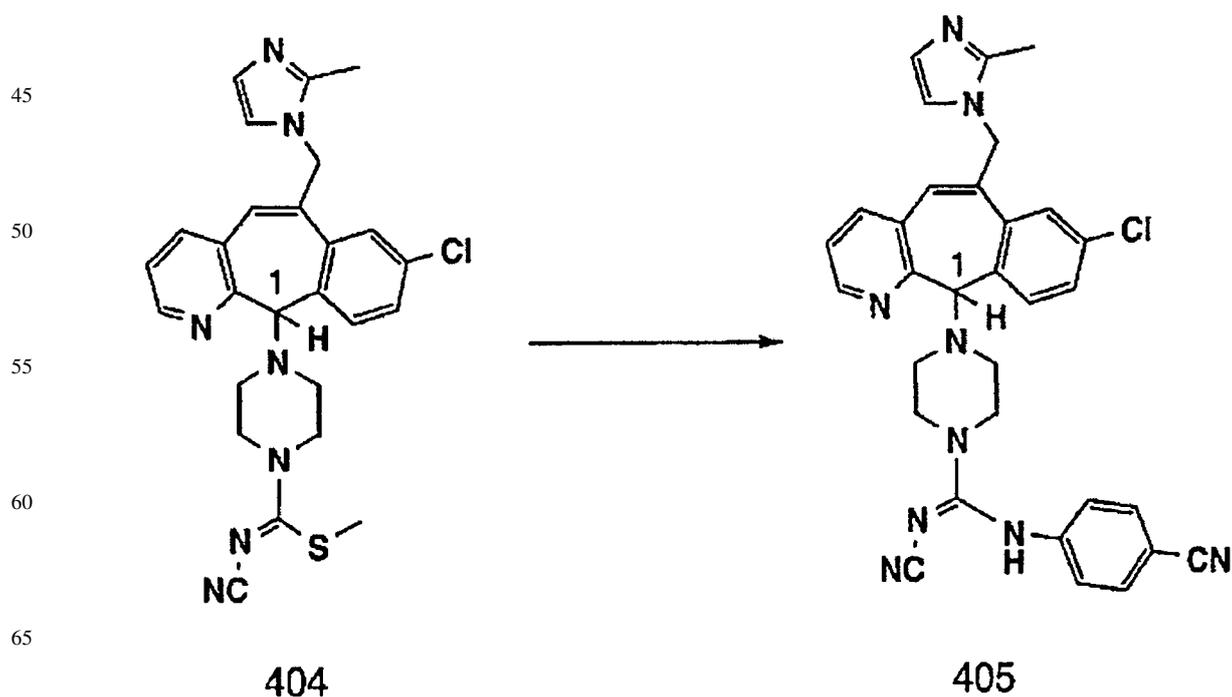
Compuesto (404)



35 El compuesto (371a) (isómero 1) del Ejemplo de preparación 42, Etapa F (70 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1 ml de etanol y 50 μ l de trietilamina. Se agregó dimetil-N-cianoimidotiocarbonato (45 mg, 0,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 24 horas. Se evaporó el etanol a presión reducida, y el producto se sometió a la cromatografía en gel de sílice usando 5% de amoníaco metanólico-diclorometano, a fin de obtener 47 mg del producto del título, Compuesto (404) (FABMS M + 1 = 504).

Ejemplo 179

Preparación de Compuesto (405)

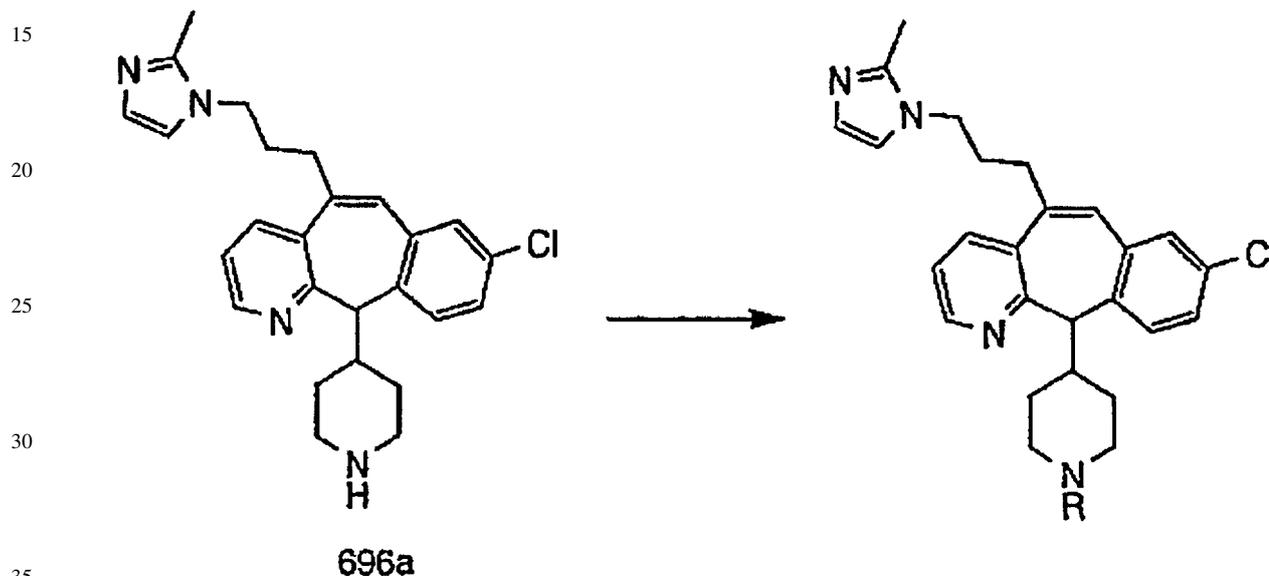


ES 2 284 686 T3

A una solución de para-cianoanilina (53 mg, 0,45 mmol) en 1 ml de N,N-dimetilformamida se agregó hidruro de sodio (18 mg, 0,45 mmol). Después de la agitación bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 1/2 hora, se agregó Compuesto (404) (isómero 1) del Ejemplo de preparación 48 anterior (40 mg, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se agregó a salmuera. El producto bruto se extrajo con diclorometano, 3 veces. Los extractos se concentraron, y el producto bruto se sometió a la cromatografía en gel de sílice, usando 5% de amoníaco metanólico/diclorometano, a fin de obtener 17,6 mg del producto del título (405). FABMS, M + 1 = 574,1.

10 Ejemplos 180 y 181

Preparación de Compuestos (407) y (408)

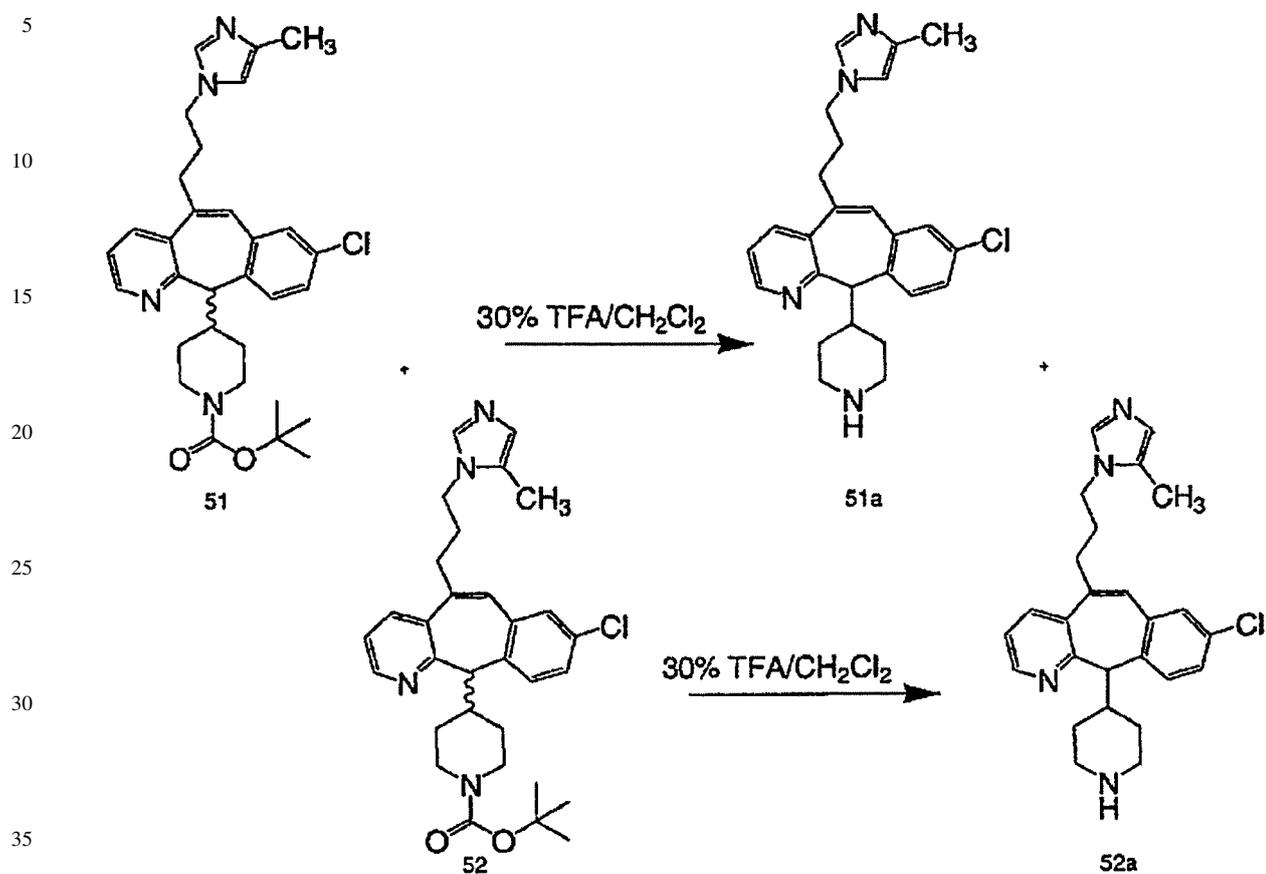


El compuesto (696a) del Ejemplo de preparación 59, Etapa B, se hizo reaccionar de manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 48 y el Ejemplo 179, sustituyendo con el reactivo R apropiado a fin de lograr los siguientes compuestos.

Ej. Nro.	R =	Comp. Nro.	Inf. física
180		407	FABMS MH+ = 601,1
181		408	FABMS MH+ = 531,1

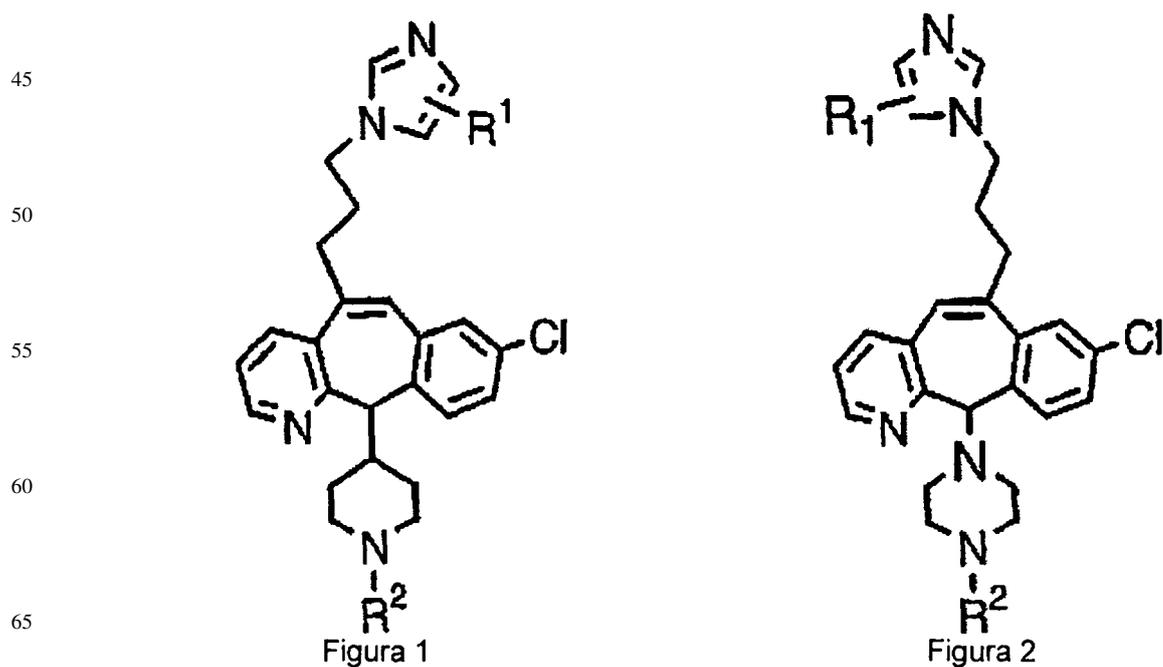
Ejemplo de preparación 49

Compuestos (51a) y (52a)



Los compuestos (51) y (52) del Ejemplo 11, Etapa A, se hicieron reaccionar con TFA en CH₂Cl₂ a fin de lograr los compuestos (51a) y (52a).

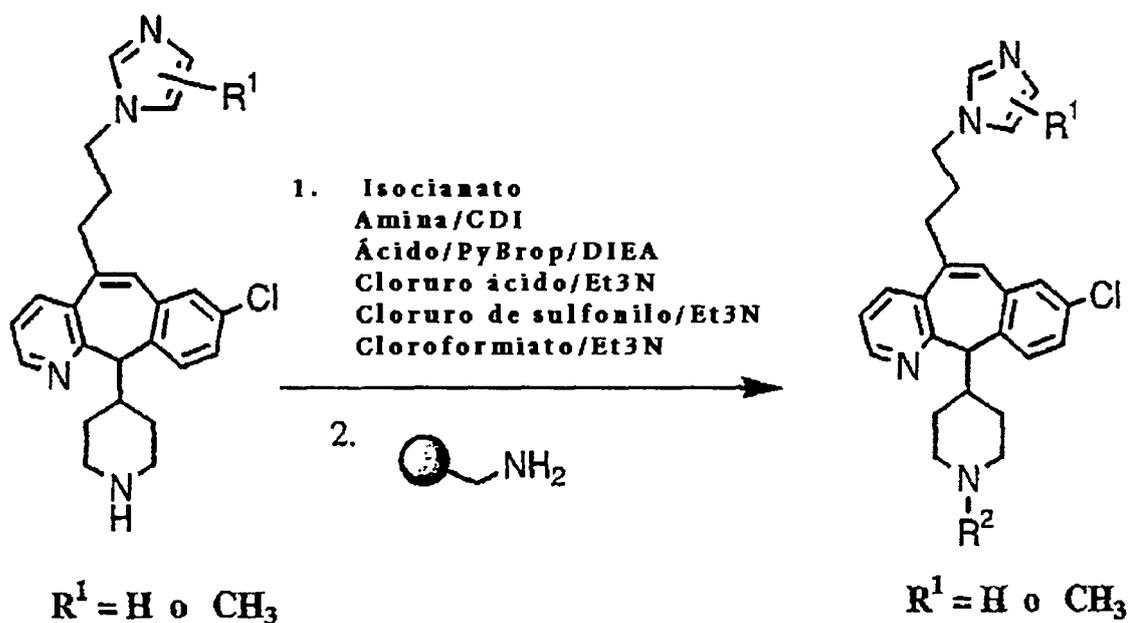
Preparación de biblioteca



Se preparó una biblioteca de compuestos mediante la síntesis paralela en fase de solución. En la Figura 1 anterior, se muestra una estructura genérica de estos compuestos. El grupo R^1 en el anillo imidazol puede ser H o CH_3 ; el R^2 en N-1 de la piperidina es variado en la biblioteca.

5 Los compuestos de la biblioteca se prepararon usando compuesto (29) del Ejemplo de preparación 4, o Compuestos (51a) o (52a) del Ejemplo de preparación 49 anterior, como patrones, según lo expuesto en el Esquema A. La síntesis se inicia en tubos de ensayo, mediante la reacción de compuesto (29), (51a) o (52a) con múltiples equivalentes de una variedad de isocianatos, aminas, ácidos, cloruros ácidos, cloruros de sulfonylo y cloroformatos, en diclorometano o cloroformo. Cuando el producto deseado es urea, la reacción puede llevarse a cabo usando isocianatos directamente; 10 o en forma alternativa, tratando una amina con CDI durante varias horas, y luego, sometiendo los patrones a esta solución durante la noche. Cuando se usan ácidos, la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como PyBrop, y una base, tal como DIEA, durante la noche. Cuando se usan cloruros ácidos, cloruros de sulfonylo o cloroformatos, la reacción habitualmente se conduce en presencia de trietilamina. Luego de la reacción, se agrega a los tubos de ensayo de la reacción una cantidad en exceso de resina de aminometilo de poliestireno, y la reacción se deja reposar durante la noche. En dicho momento, cada tubo de ensayo se filtra a través de una columna de cromatografía preparatoria Bio-Rad Poly-Prep, a otro tubo de ensayo, y la resina se lava con diclorometano y MeOH. La solución de filtrado combinado se concentra mediante la evaporación de rotovapor. El residuo en cada tubo de ensayo luego se disuelve en H_2O/CH_3CN (50/50, con 1% de TFA) y se purifica mediante un sistema de HPLC de manipulación líquida Gilson 215, a fin de obtener producto bruto. El producto se identifica mediante la 20 espectroscopia de masa. Los compuestos de la biblioteca preparados de esta manera se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

Esquema A



55

Purificado adicionalmente por Sistema de autoseparación Gilson

60

Ensayo Biológico

65

Ejemplos 182-283

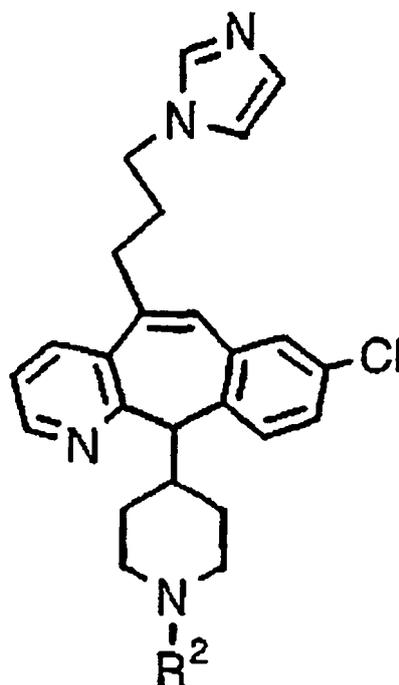
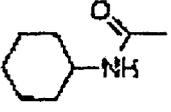
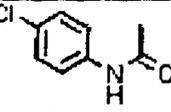
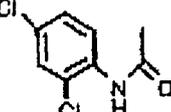
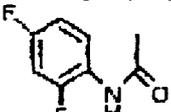
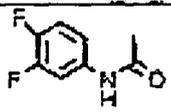
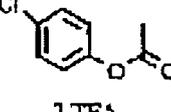
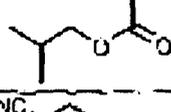
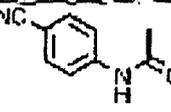
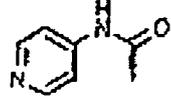


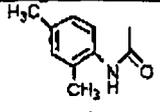
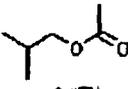
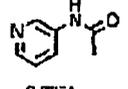
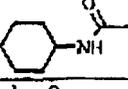
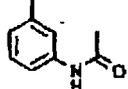
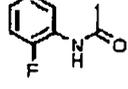
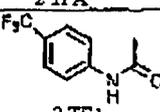
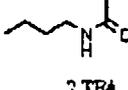
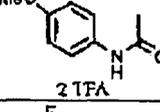
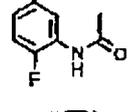
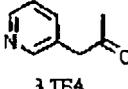
TABLA 1

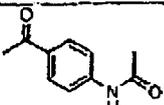
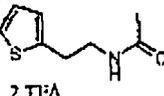
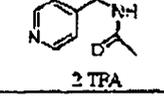
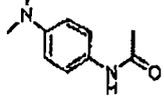
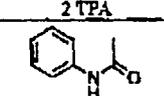
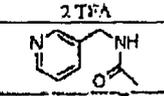
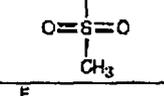
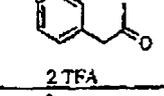
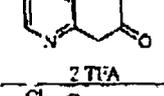
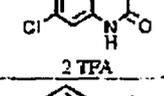
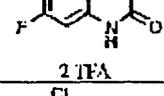
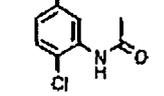
35
40
45
50
55
60
65

Ejemplo Nro.	R ^E	Compuesto Nro.	Inf. física
182	 2 TFA	409	Esp. masa MH ⁺ =552
183	 2 TFA	410	Espec. masa MH ⁺ =556
184	 2 TFA	411	Espec. masa MH ⁺ =571
185	 2 TFA	412	Espec. masa MH ⁺ =538
186	 2 TFA	413	Espec. masa MH ⁺ =568
187	 2 TFA	414	Espec. masa MH ⁺ =557

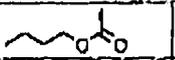
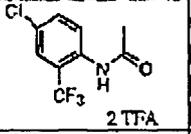
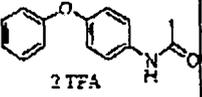
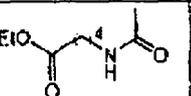
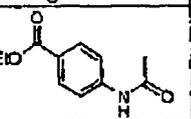
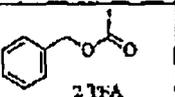
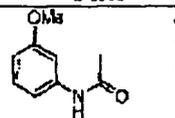
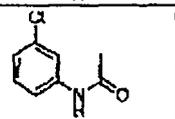
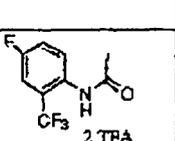
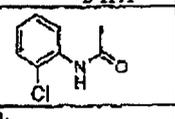
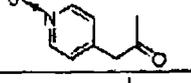
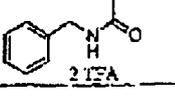
188	 2 TFA	415	Espec. masa $MH^+ = 544$
189	 2 TFA	415	Espec. masa $MH^+ = 572$
190	 2 TFA	417	Espec. masa $MH^+ = 606$
191	 2 TFA	418	Espec. masa $MH^+ = 574$
192	 2 TFA	419	Espec. masa $MH^+ = 574$
193	 1 TFA	420	Espec. masa $MH^+ = 573$
194	 1 TFA	421	Espec. masa $MH^+ = 519$
195	 2 TFA	422	Espec. masa $MH^+ = 563$
198	 3 TFA	423	Espec. masa $MH^+ = 539$

ES 2 284 686 T3

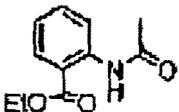
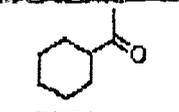
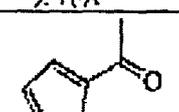
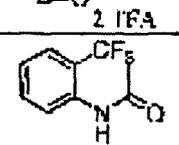
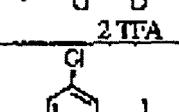
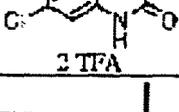
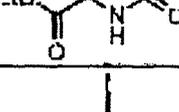
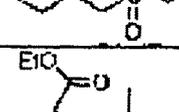
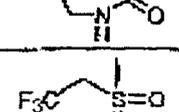
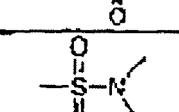
197	 2 TFA	424	Espec. masa	MH ⁺ =566
198	 2 TFA	425	Espec. masa	MH ⁺ =505
199	 3 TFA	426	Espec. masa	MH ⁺ =538
200	 2 TFA	427	Espec. masa	MH ⁺ =544
201	 2 TFA	428	Espec. masa	MH ⁺ =580
202	 2 TFA	429	Espec. masa	MH ⁺ =556
203	 2 TFA	430	Espec. masa	MH ⁺ =606
204	 2 TFA	431	Espec. masa	MH ⁺ =518
205	 2 TFA	432	Espec. masa	MH ⁺ =568
206	 2 TFA	433	Espec. masa	MH ⁺ =574
207	 3 TFA	434	Espec. masa	MH ⁺ =538

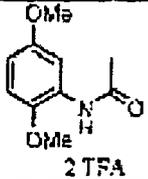
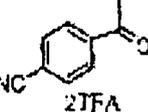
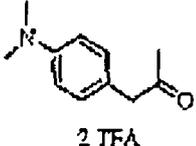
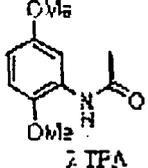
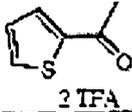
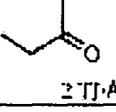
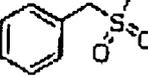
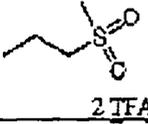
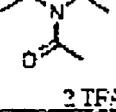
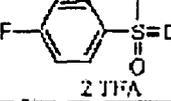
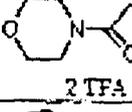
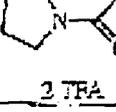
208	 2 TFA	435	Espec. masa	MH ⁺ =580
209	 2 TFA	436	Espec. masa	MH ⁺ =572
210	 2 TFA	437	Espec. masa	MH ⁺ =553
211	 2 TFA	438	Espec. masa	MH ⁺ =581
212	 2 TFA	439	Espec. masa	MH ⁺ =538
213	 2 TFA	440	Espec. masa	MH ⁺ =553
214	 CH ₃	441	Espec. masa	MH ⁺ =497
215	 2 TFA	442	Espec. masa	MH ⁺ =555
216	 2 TFA	443	Espec. masa	MH ⁺ =538
217	 2 TFA	444	Espec. masa	MH ⁺ =606
218	 2 TFA	445	Espec. masa	MH ⁺ =556
219	 2 TFA	446	Espec. masa	MH ⁺ =606

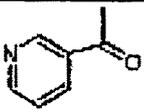
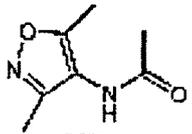
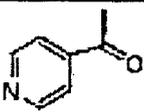
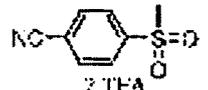
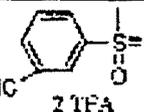
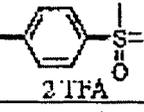
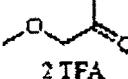
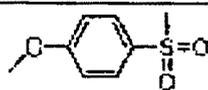
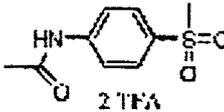
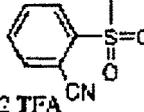
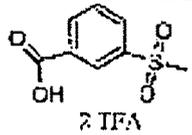
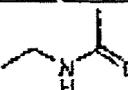
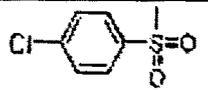
ES 2 284 686 T3

220		447	Espec. masa	MH ⁺ =519
221		448	Espec. masa	MH ⁺ =640
222		449	Espec. masa	MH ⁺ =630
223		450	Espec. masa	MH ⁺ =604
224		451	Espec. masa	MH ⁺ =610
225		452	Espec. masa	MH ⁺ =553
226		453	Espec. masa	MH ⁺ =568
227		454	Espec. masa	M ⁺ =572
228		455	Espec. masa	MH ⁺ =624
229		456	Espec. masa	MH ⁺ =572
230		457	Espec. masa	MH ⁺ =554
231		458	Espec. masa	MH ⁺ =552

232		459	Espec. masa	MH ⁺ =552
233		460	Espec. masa	MH ⁺ =598
234		461	Espec. masa	MH ⁺ =570
235		462	Espec. masa	MH ⁺ =610
236		463	Espec. masa	MH ⁺ =563
237		464	Espec. masa	MH ⁺ =504
238		465	Espec. masa	MH ⁺ =566
239		466	Espec. masa	MH ⁺ =574
240		467	Espec. masa	MH ⁺ =543
241		468	Espec. masa	MH ⁺ =518
242		469	Espec. masa	MH ⁺ =582
243		470	Espec. masa	MH ⁺ =519
244		471	Espec. masa	MH ⁺ =543

245		472	Espec. masa	MH ⁺ =610
246		473	Espec. masa	MH ⁺ =518
247	 2 TFA	474	Espec. masa	MH ⁺ =529
248	 2 TFA	475	Espec. masa	MH ⁺ =513
249		476	Espec. masa	MH ⁺ =606
250	 2 TFA	477	Espec. masa	MH ⁺ =491
251	 2 TFA	478	Espec. masa	MH ⁺ =606
252		479	Espec. masa	MH ⁺ =548
253	 2 TFA	480	Espec. masa	MH ⁺ =487
254		481	Espec. masa	MH ⁺ =539
255		482	Espec. masa	MH ⁺ =562
256		483	Espec. masa	MH ⁺ =565
257		484	Espec. masa	MH ⁺ =526

258		485	Espec. masa	MH ⁺ =598
259		486	Espec. masa	MH ⁺ =548
260		487	Espec. masa	MH ⁺ =580
261		488	Espec. masa	MH ⁺ =598
262		489	Espec. masa	MH ⁺ =529
263		490	Espec. masa	MH ⁺ =475
264		491	Espec. masa	MH ⁺ =573
265		492	Espec. masa	MH ⁺ =525
266		493	Espec. masa	MH ⁺ =518
267		494	Espec. masa	MH ⁺ =577
268		495	Espec. masa	MH ⁺ =532
269		496	Espec. masa	MH ⁺ =516

270	 3 TFA	497	Espec. masa	MH ⁺ =524
271	 2 TFA	498	Espec. masa	MH ⁺ =557
272	 3 TFA	499	Espec. masa	MH ⁺ =524
273	 2 TFA	500	Espec. masa	MH ⁺ =584
274	 2 TFA	501	Espec. masa	MH ⁺ =584
275	 2 TFA	502	Espec. masa	MH ⁺ =573
276	 2 TFA	503	Espec. masa	MH ⁺ =491
277	 2 TFA	504	Espec. masa	MH ⁺ =603
278	 2 TFA	505	Espec. masa	MH ⁺ =589
279	 2 TFA	506	Espec. masa	MH ⁺ =616
280	 2 TFA	507	Espec. masa	MH ⁺ =584
281	 2 TFA	508	Espec. masa	MH ⁺ =603
282	 2 TFA	509	Espec. masa	MH ⁺ =490
283	 2 TFA	510	Espec. masa	MH ⁺ =593

Ejemplos 284-377

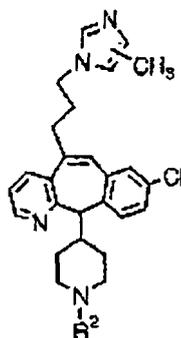
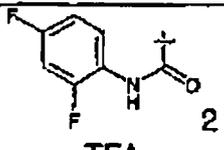
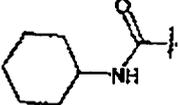
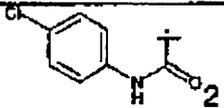
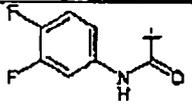
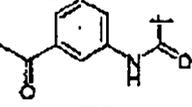
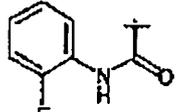
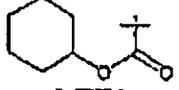
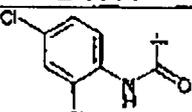
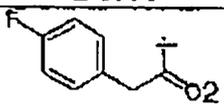
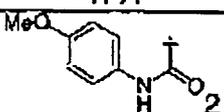
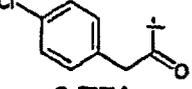
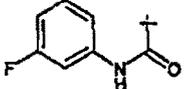
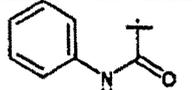
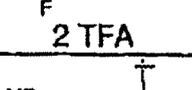
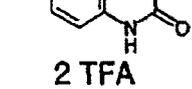
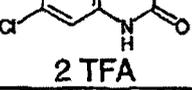
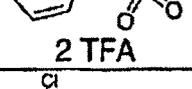
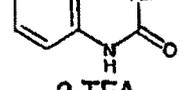
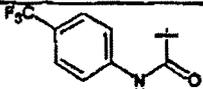
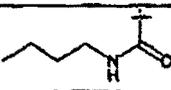
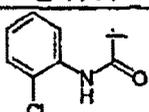
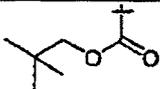
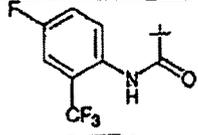
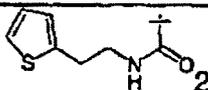
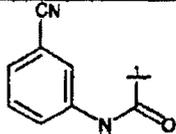
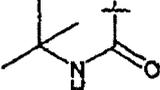
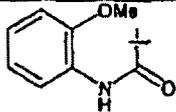
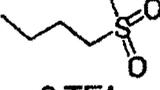


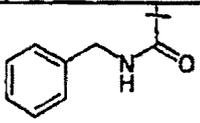
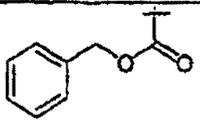
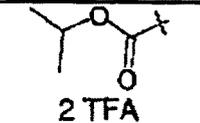
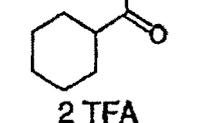
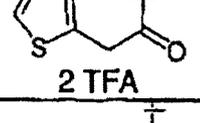
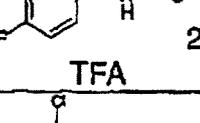
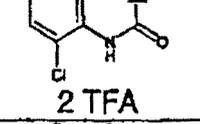
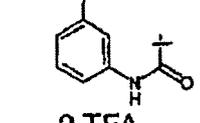
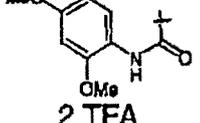
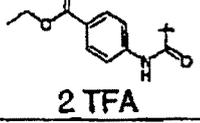
TABLA 2

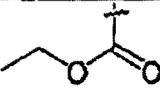
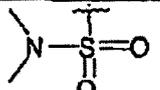
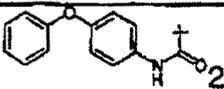
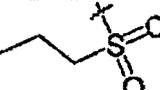
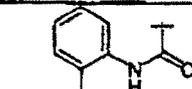
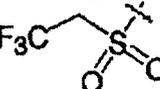
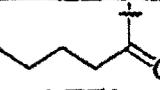
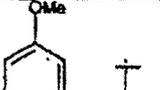
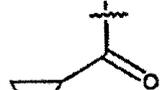
EJ. NRO.	R ²	COMP. NRO.	MH ⁺
284	 2 TFA	511	571
285	 3 TFA	512	552
286	 2 TFA	513	587
287	 1	514	558
288	 2 TFA	515	577
289	 2 TFA	516	570

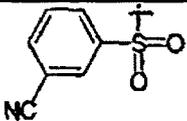
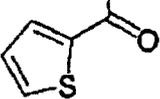
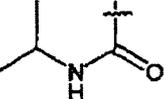
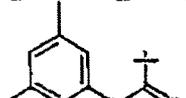
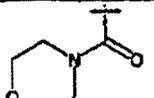
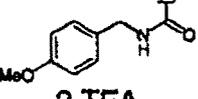
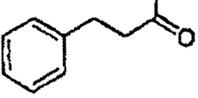
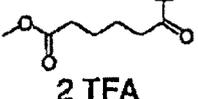
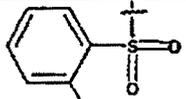
290	 TFA	517	588
291	 2 TFA	518	558
292	 TFA	519	586
293	 2 TFA	520	588
294	 2 TFA	521	594
295	 2 TFA	522	570
296	 2 TFA	523	588
297	 2 TFA	524	559
298	 2 TFA	525	620
299	 TFA	526	569
300	 TFA	527	582

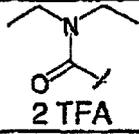
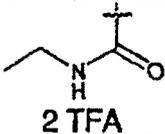
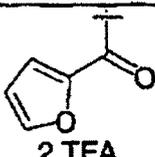
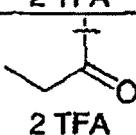
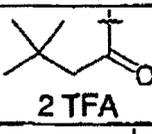
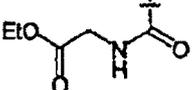
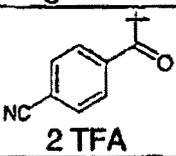
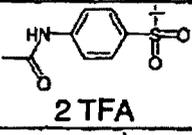
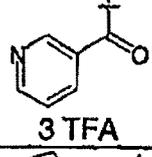
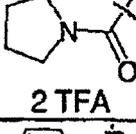
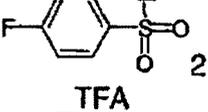
301	 2 TFA	528	585
302	 2 TFA	529	570
303	 2 TFA	530	552
304	 2 TFA	531	588
305	 2 TFA	532	562
306	 2 TFA	533	594
307	 2 TFA	534	620
308	 2 TFA	535	587
309	 2 TFA	536	586
310	 TFA	537	595

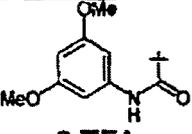
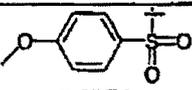
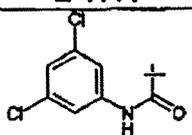
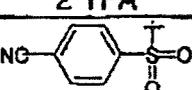
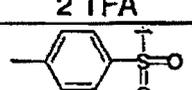
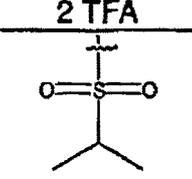
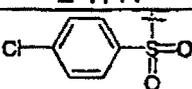
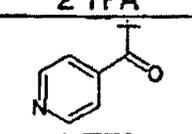
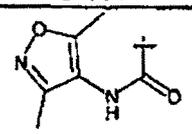
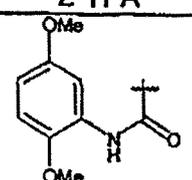
311	 2 TFA	538	620
312	 2 TFA	539	532
313	 2 TFA	540	586
314	 2 TFA	541	547
315	 2 TFA	542	638
316	Boc- 	543	533
317	 TFA	544	586
318		545	577
319	 2 TFA	546	532
320		547	582
321	 2 TFA	548	553

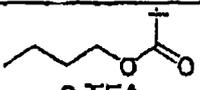
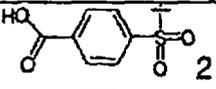
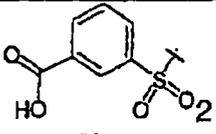
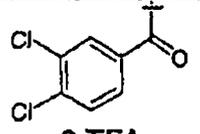
322	 2 TFA	549	566
323	 2 TFA	550	567
324	 2 TFA	551	519
325	 2 TFA	552	543
326	 2 TFA	553	557
327	 TFA 2	554	584
328	 2 TFA	555	620
329	 2 TFA	556	624
330	 2 TFA	557	612
331	 2 TFA	558	624

332	 2 TFA	559	505
333	 2 TFA	560	540
334	 TFA	561	644
335	 2 TFA	562	539
336	 2 TFA	563	624
337	 2 TFA	564	579
338	 2 TFA	565	517
339	 2 TFA	566	582
340	 2 TFA	567	620
341	 2 TFA	568	501

342	 2 TFA	569	598
343	 2 TFA	570	543
344	 2 TFA	571	518
345	 2 TFA	572	580
346	 2 TFA	573	546
347	 2 TFA	574	596
348	 2 TFA	575	565
349	 2 TFA	576	575
350	 2 TFA	577	555
351	 2 TFA	578	598

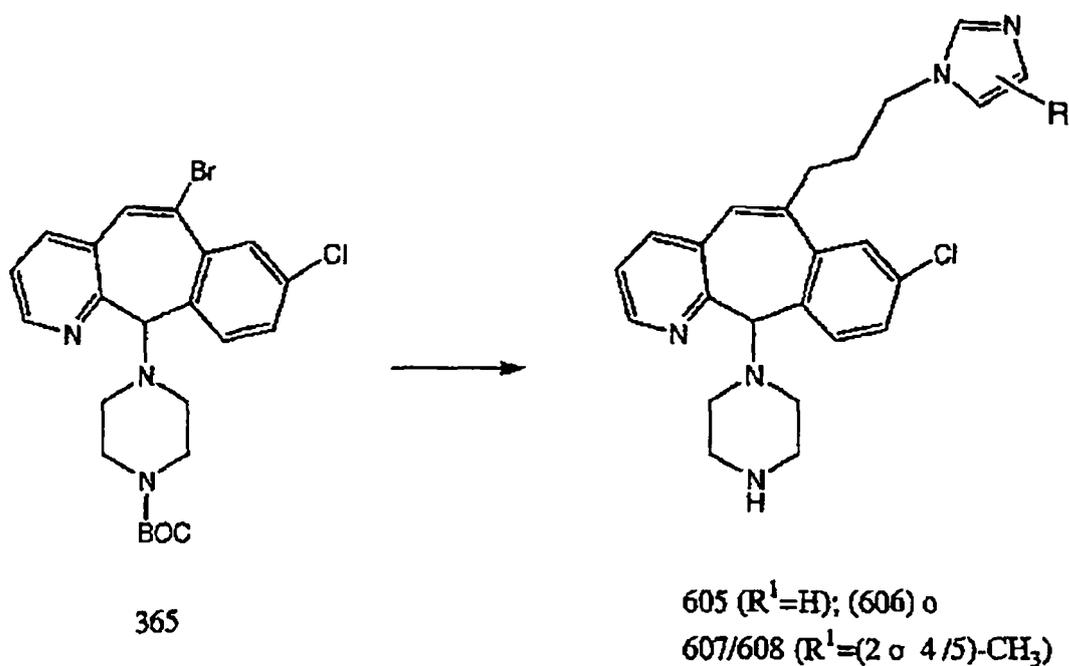
5 352	 2 TFA	579	532
10 353	 2 TFA	580	504
15 354	 2 TFA	581	527
20 355	 2 TFA	582	489
25 356	 2 TFA	583	531
30 357	 2 TFA	584	562
35 358	 2 TFA	585	562
40 359	 2 TFA	586	630
45 360	 3 TFA	587	538
50 361	 2 TFA	588	530
55 362	 TFA	589	591

363	 2 TFA	590	612
364	 2 TFA	591	603
365	 2 TFA	592	620
366	 2 TFA	593	598
367	 2 TFA	594	587
368	 2 TFA	595	539
369	 2 TFA	596	607
370	 3 TFA	597	538
371	 2 TFA	598	571
372	 2 TFA	599	612

373	 2 TFA	600	533
374	 2 TFA	601	505
375	 TFA	602	617
376	 TFA	603	617
377	 2 TFA	604	605

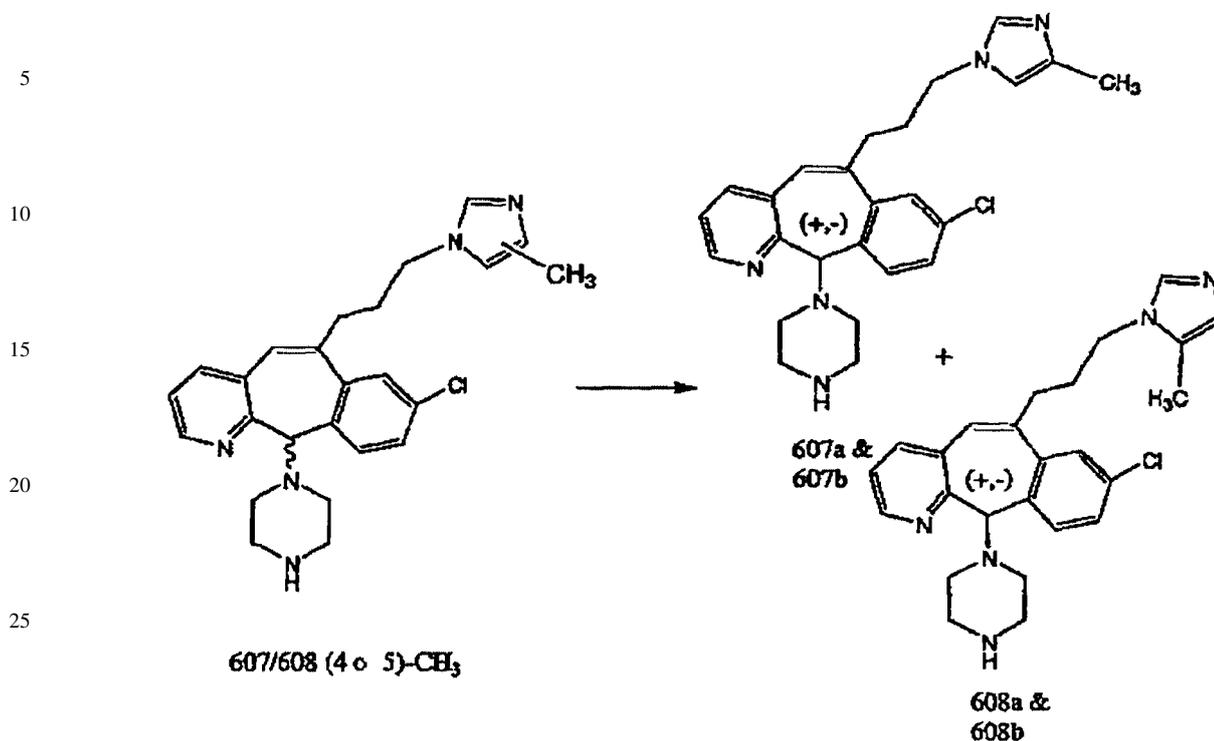
Ejemplo de preparación 50

A. Compuestos (605), (606) y (607)/(608)



El compuesto (365) del Ejemplo de preparación 41 se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 4, sustituyendo con el imidazol apropiado a fin de obtener el Compuesto (605), donde $R^1 = H$, o Compuestos (606) y (607)/(608), donde $R^1 = (2 \text{ o } 4/5)\text{-CH}_3$.

B. Preparación de Compuestos (607a)/(607b) y (608a)/(608b)



Los compuestos (607) y (608) de la Etapa A anterior se trataron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 11, a fin de lograr enantiómeros (+,-) 4-metil imidazol puro, y (+,-) 5-metil imidazol puro; Compuesto (607a), (607b), y Compuesto (608a), (608b), respectivamente.

Se preparó una biblioteca de compuestos por medio del método descrito anteriormente, comenzando con Compuesto (605), Compuesto (606), Compuestos (607)/(608), (607a), (607b) o Compuestos (608a) o (608b), usados como los patrones en el Esquema 2. En la Figura 2 anterior se muestra una estructura genérica de estos compuestos. El grupo R¹ en el anillo imidazol puede ser H o CH₃; el R² en el N-1 de la piperazina es variado en la biblioteca. Los compuestos de la biblioteca preparados de esta manera se muestran en la Tabla 3, la Tabla 4 y la Tabla 5.

Ejemplos (378)-(396)

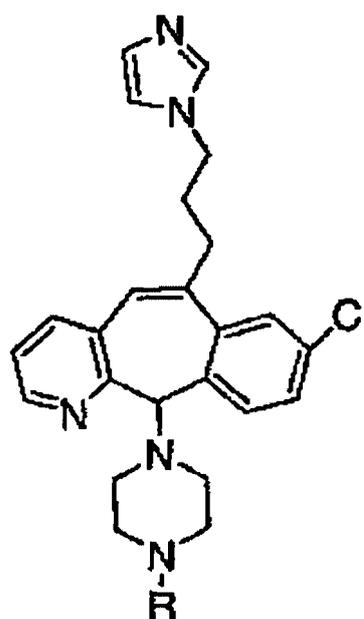
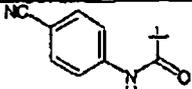
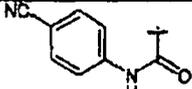
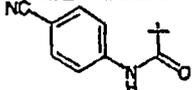
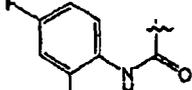
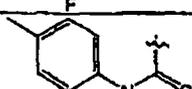
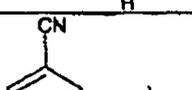
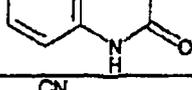
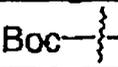
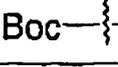
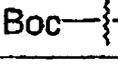
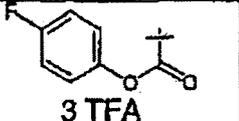
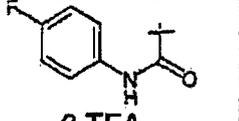
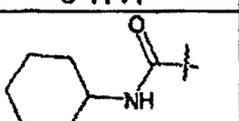
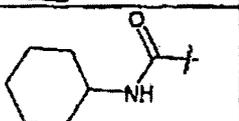
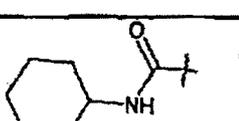
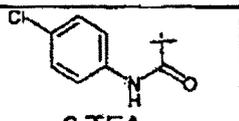
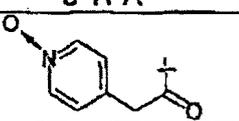
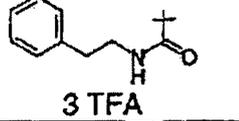
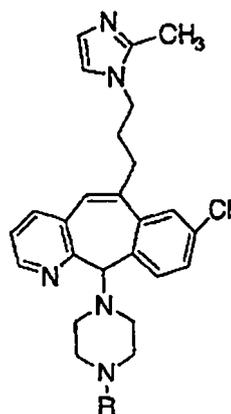


TABLA 3

5		R^2		
	378		607	564
10	379		608 1° enantiómero	564
15	380		609 2° enantiómero	564
20	381		610	575
25	382		611	553
30	383		612	564
35	384		613	564
40	385		614	520
45	386		615 1° isómero	520
	387		616 2° isómero	520

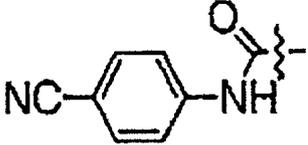
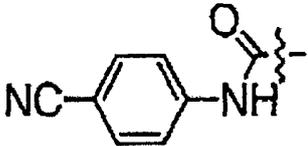
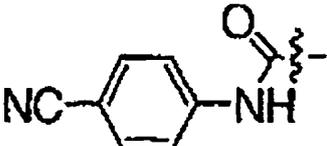
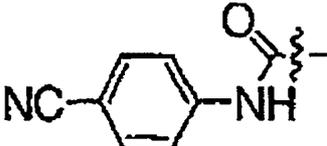
388	 3 TFA	617	558
389	 3 TFA	618	557
390	 3 TFA	619	545
391	 3 TFA	620 1° isómero	545
392	 3 TFA	621 2° isómero	545
393	 3 TFA	622	573
394	 3 TFA	623	555
395	 3 TFA	624	567
396	<u>H</u> 4 TFA	625	420

Ejemplos 397-401



ES 2 284 686 T3

TABLA 4

EJEMPLO NRO.	R ²	COMPUESTO NRO.	INF. FÍSICA
397		626 2 isómeros	Espec. masa MH ⁺ = 578
398	 <p data-bbox="576 936 692 981">3 TFA</p>	627 2° enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 578
399		628 2° enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 578
400		629 1° enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 578
401	BOC- 	630 2 isómeros	Espec. masa MH ⁺ = 534

Ejemplos 402-406

5

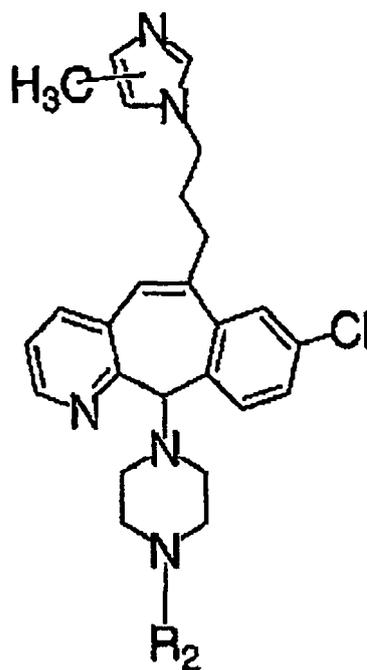
10

15

20

25

30



35

TABLA 5

40

45

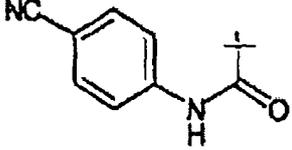
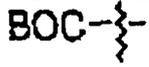
50

55

60

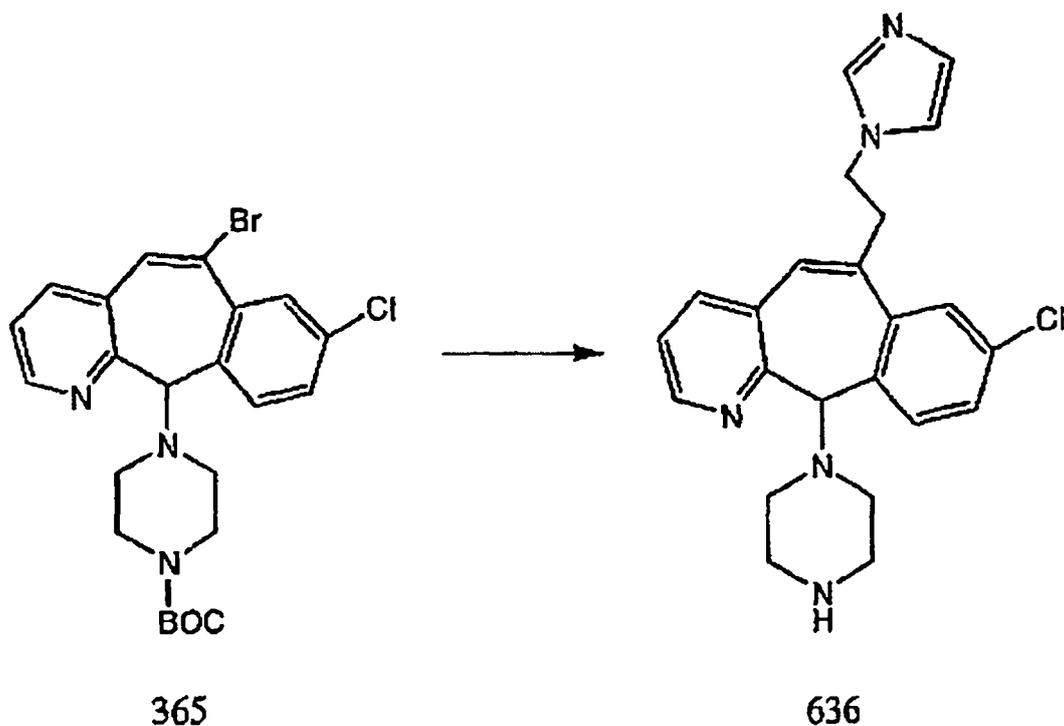
65

EJEMPLO NRO.	R ²	COMPUESTO NRO.	INF. FÍSICA
402		631 Mezcla de 4-Me y 5-Me	Espec. masa MH+ = 578
403		632 2° enantiómero de 4-Me	Espec. masa MH+ = 578
404		633 2° enantiómero de 5-Me 1° enantiómero de 4-Me	Espec. masa MH+ = 578

405		634 1° enantiómero de 5-Me	Espec. masa MH+ = 578
406		635 Mezcla de 4-Me y 5-Me	Espec. masa MH+ = 534

Ejemplo de preparación 51

Preparación de Compuesto (636)



El compuesto (365) del Ejemplo de preparación 41 se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 35, sustituyendo con imidazol el 1-metil imidazol en la Etapa B, a fin de lograr Compuesto (636) (MH⁺ = 406). El compuesto (636) luego se hizo reaccionar de la manera descrita anteriormente para la biblioteca, siguiendo el procedimiento del Esquema 2, a fin de lograr los compuestos de la Tabla 6 a continuación.

5

10

15

20

25

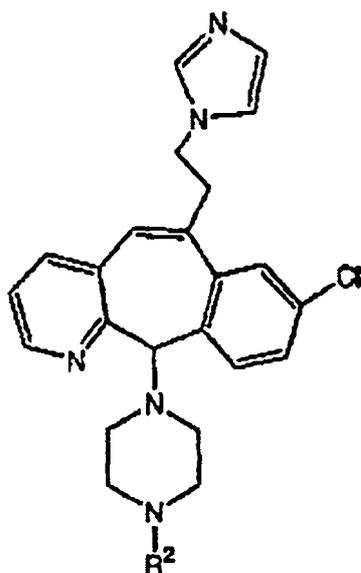


TABLA 6

30

35

40

45

50

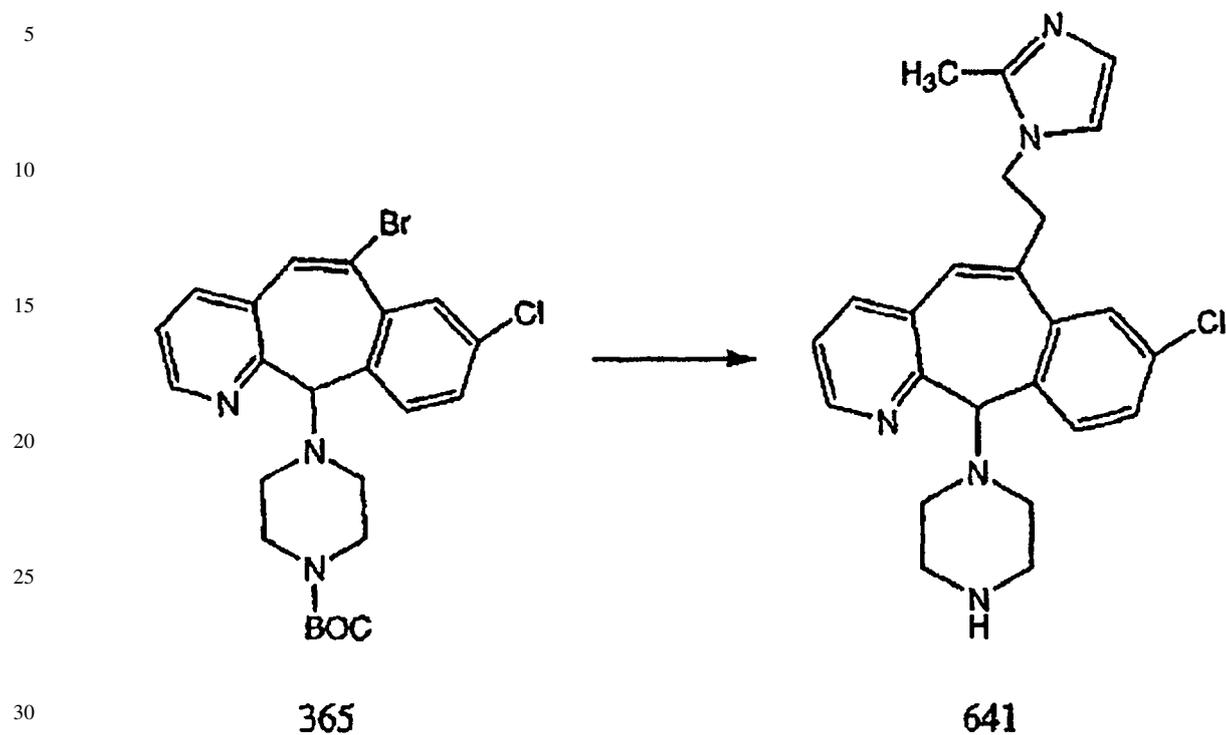
55

60

65

EJEMPLO NRO.	R ²	COMPUESTO NRO.	INF. FÍSICA
407		637	Espec. masa MH ⁺ = 550
408		638 2º enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 550
409		639 1º enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 550
410	BOC-	640	Espec. masa MH ⁺ = 506

Ejemplo de preparación 52



35 El compuesto (365) se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 51 anteriormente, sustituyendo con 1-metil imidazol el imidazol a fin de lograr Compuesto (641) ($MH^+ = 420$). El compuesto (641) luego se hizo reaccionar adicionalmente de la manera descrita con anterioridad para la biblioteca, siguiendo el procedimiento del Esquema 2, a fin de lograr los compuestos de la Tabla 7 a continuación.

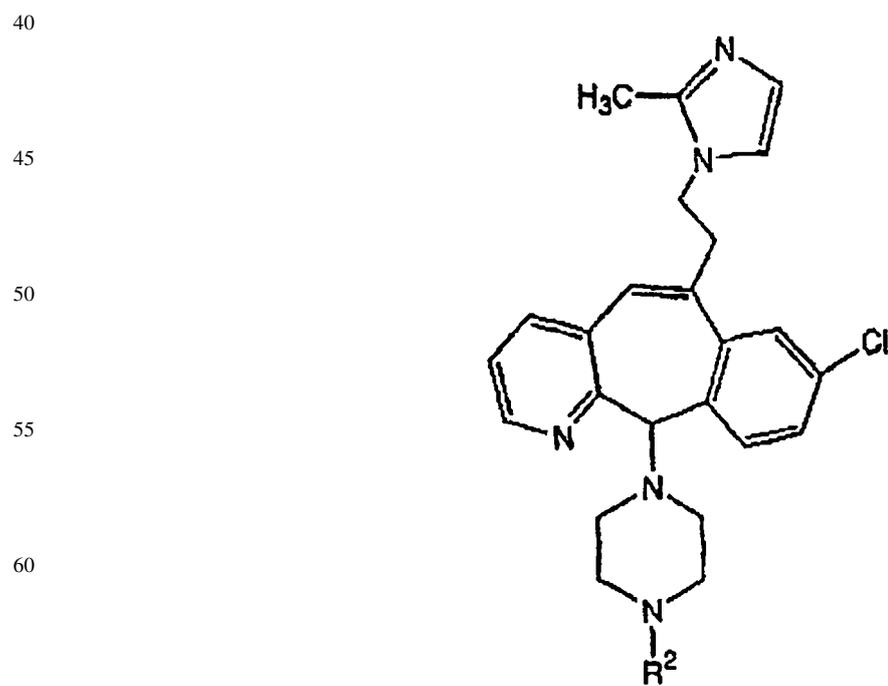
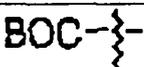
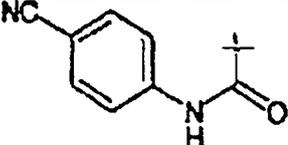
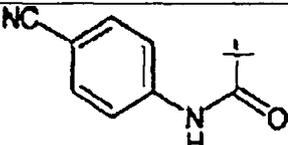
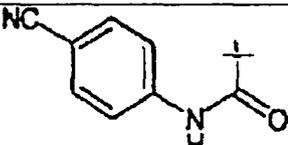
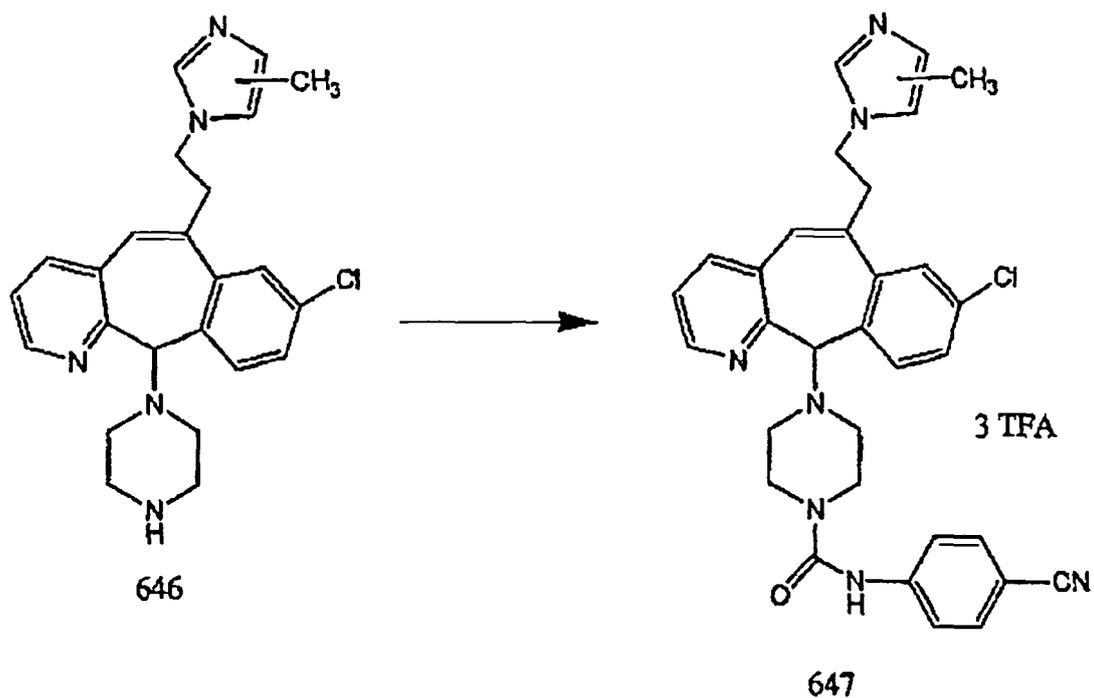


TABLA 7

EJEMPLO NRO.	R ²	COMPUESTO NRO.	INF. FÍSICA
411		642	Espec. masa MH ⁺ = 520
412	 3 TFA	643	Espec. masa MH ⁺ = 564
413	 3 TFA	644 1° enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 564
414	 3 TFA	645 2° enantiómero	Espec. masa MH ⁺ = 564

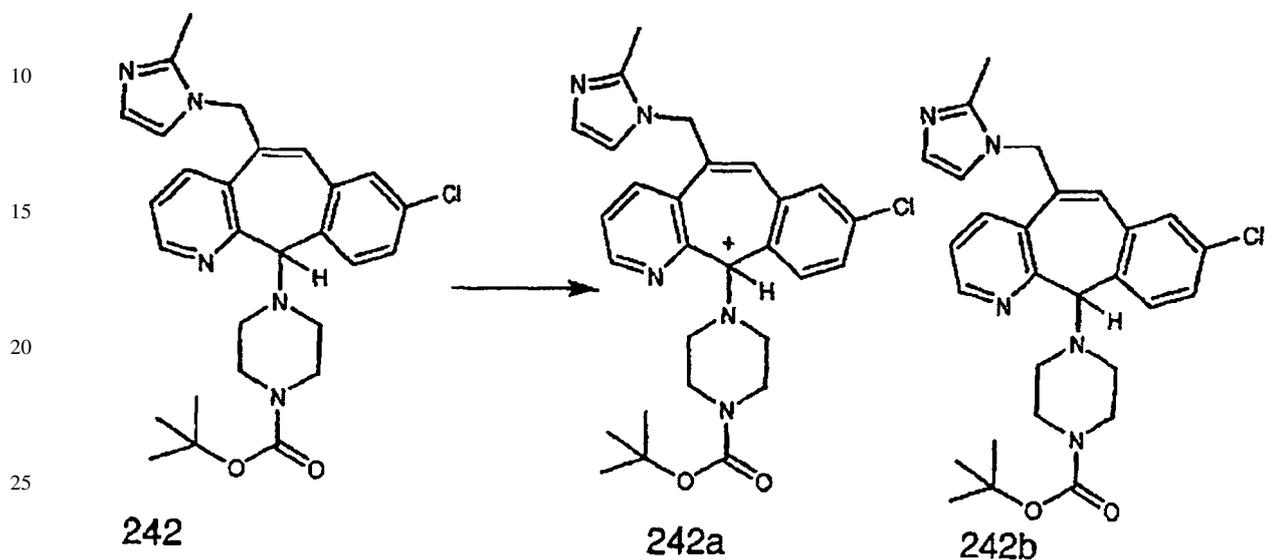
Ejemplo 415



Esencialmente de la misma manera que se describe en el Ejemplo de preparación 52 anterior, sustituyendo con 4-metilimidazol, se preparó el patrón intermediario amina, Compuesto (646). Este luego se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que se describe en los Ejemplos 411-414, a fin de lograr el producto, Compuesto (647), como una mezcla de isómeros 4 y 5-metilimidazol (Espec. masa: $MH^+ = 564$).

5

Ejemplo de preparación 53

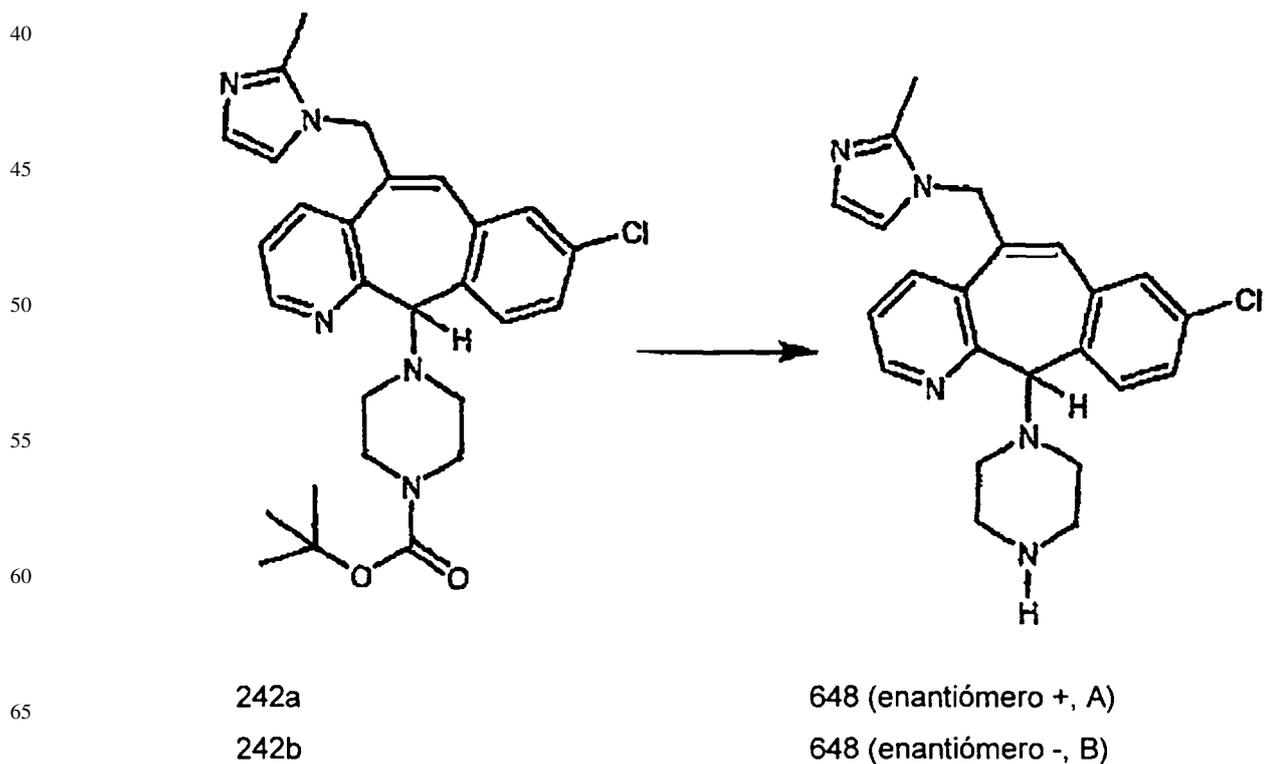


30 El compuesto racémico (242) del Ejemplo 91 se separó mediante la cromatografía quiral preparatoria (columna Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, caudal de 100 ml/min, 20% de 2-propanol/hexano + 0,2% de dietilamina) a fin de lograr los dos enantiómeros (242a) y (242b).

35 Compuesto (242a): $[\alpha]_D^{25} = +144,8^\circ$ (3,16 mg/2 ml, MeOH).

Compuesto (242b): $[\alpha]_D^{25} = -144,8^\circ$ (2,93 mg/2 ml, MeOH).

Ejemplo de preparación 54



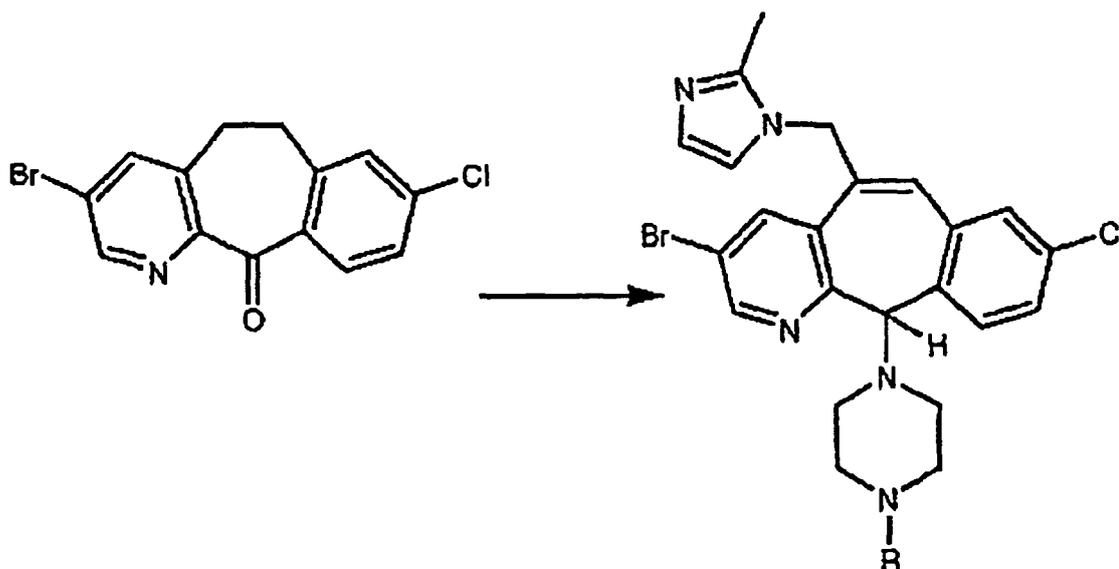
ES 2 284 686 T3

Los compuestos (242a) y (242b) del Ejemplo de preparación 53 anterior se hicieron reaccionar por separado esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener la sal de hidrocloreto de los compuestos, Compuesto (648) y Compuesto (649).

5 (648) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 406,1793$.

(649) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 406,1789$.

10 Ejemplo de preparación 55



35 R = BOC

(650) (enantiómero +, A)

(651) (enantiómero -, B)

45 R = H

(652) (enantiómero +, A)

(653) (enantiómero -, B)

50 Se hizo reaccionar 3-bromo-8-cloroacetona (Patente de los Estados Unidos Nro. 5.977.128, Ejemplo de preparación 11, Etapa A (1999)) esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 23 y el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (650) y (651). Los compuestos (650) y (651) luego se hicieron reaccionar por separado esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de lograr los enantiómeros (652) (enantiómero +, isómero A) y (653) (enantiómero -, isómero B).

55 Compuesto (650), derivado BOC, $[\alpha]_D^{25} = +69,6^\circ$ (2,5 mg/2 ml, MeOH).

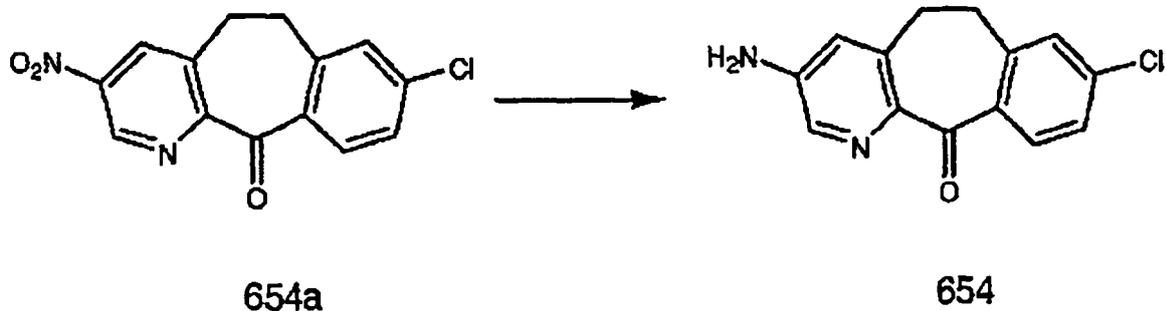
60 Compuesto (651), derivado BOC, $[\alpha]_D^{25} = -90,0^\circ$ (3,3 mg/2 ml, MeOH).

65 Compuesto (652) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 485$.

Compuesto (653) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 485$.

Ejemplo de preparación 56

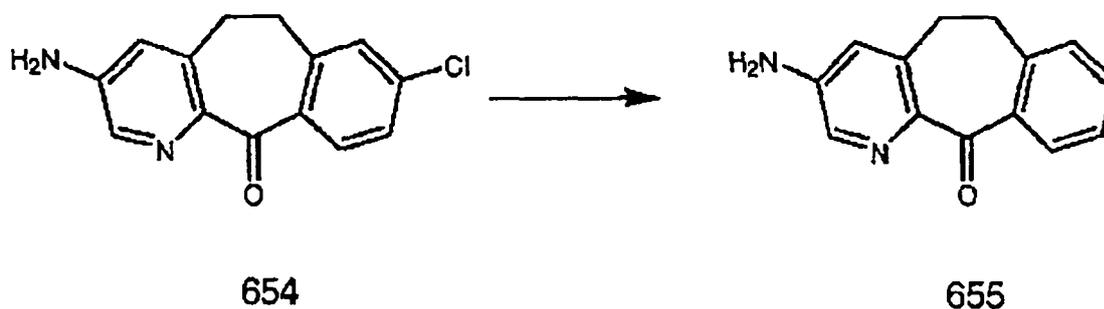
Etapa A



20 El compuesto (654a) (202 g; 0,7 mol) (*J. Org. Chem.*, 1998, 63, 445) se disolvió en etanol (5 l). A esta mezcla se agregaron HCl, 12 N (80 ml), y polvo de hierro (180 g), y la reacción se sometió a reflujo durante la noche. Se agregaron cantidades adicionales de HCl y polvo de hierro a fin de completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró, y el precipitado se lavó con metanol caliente (1 l). El filtrado se concentró al vacío hasta aproximadamente 600 ml, luego se fraccionó entre 4 l de CH₂Cl₂ y 1,3 l de NaOH, 1,3 N. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se filtró en caliente. El filtrado se concentró al vacío, a fin de obtener la aminocetona, Compuesto (654) (184 g).

25

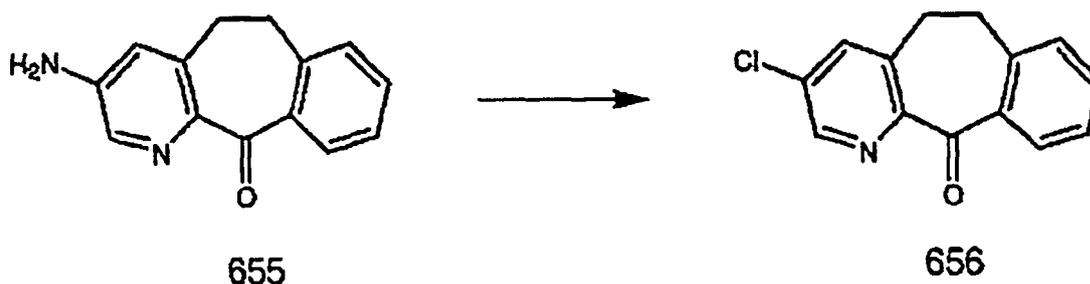
Etapa B



45 El compuesto (654) de la Etapa A anterior (15 g; 57,98 mmol) se disolvió en 750 ml de etanol que contenía 3,75 g de Pd/C al 5% (50% en agua) y 37,69 g (579,82 mmol) de formiato de amonio. La mezcla se llevó a reflujo durante 2,5 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró y se concentró al vacío; luego se sometió a cromatografía en gel de sílice, usando 95:5 de cloruro de metileno (saturado con amoníaco) y metanol, a fin de obtener 6,15 g del producto puro, Compuesto (655) en forma de un sólido de color amarillo.

50

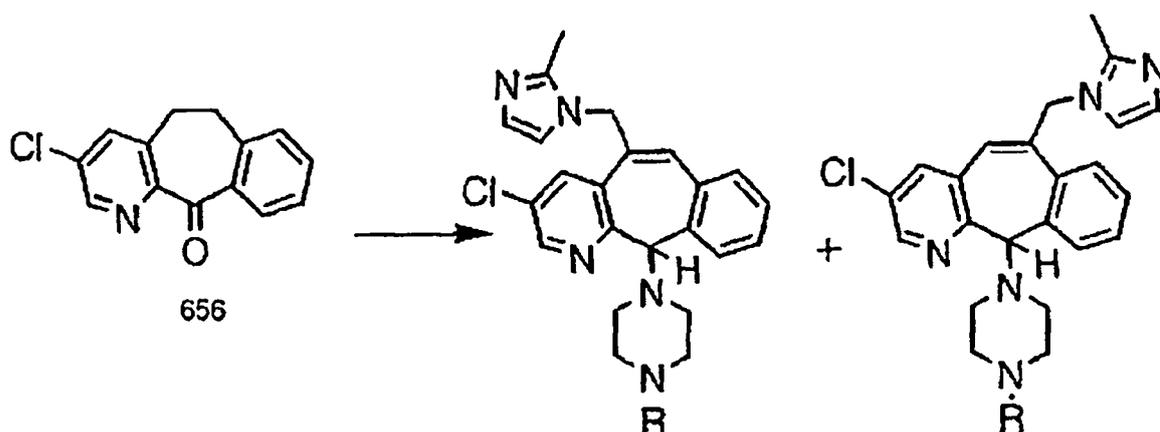
Etapa C



ES 2 284 686 T3

A una suspensión de Compuesto (655) (4,79 g; 21,37 mmol) de la Etapa A anterior en 75 ml de acetonitrilo, enfriada hasta 0°C y bajo nitrógeno, se agregaron t-butilnitrito (10,31 g; 32,05 mmol) y CuCl₂ (3,45 g; 24,64 mmol). La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 30 ml de HCl, 1 N, luego se neutralizó con NH₄OH acuoso y se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y se sometió a la cromatografía en gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (70:30), a fin de obtener el producto puro, Compuesto (656).

Etapa D



R = BOC

(657) (enantiómero +, A)

(658) (enantiómero -, B)

R = BOC

(657.1) (enantiómero +, A)

(658.1) (enantiómero -, B)

R = H

(659) (enantiómero +, A)

(660) (enantiómero -, B)

R = H

(659.1) (enantiómero +, A)

(660.1) (enantiómero -, B)

El compuesto (656) de la Etapa B anterior se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (657), (658), (657.1) y (658.1). Los compuestos (657), (658), (657.1) y (658.1) luego se hicieron reaccionar por separado esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de lograr los enantiómeros (659) (enantiómero +, isómero A) (659.1) (enantiómero +, isómero A), (660) (enantiómero -, isómero B) y (660.1) (enantiómero -, isómero B).

Compuesto (657), derivado BOC, $[\alpha]_D^{25} = +59,9^\circ$ (3,3 mg/2 ml, MeOH).

Compuesto (658), derivado BOC, $[\alpha]_D^{25} = -57,1^\circ$ (3,3 mg/2 ml, MeOH).

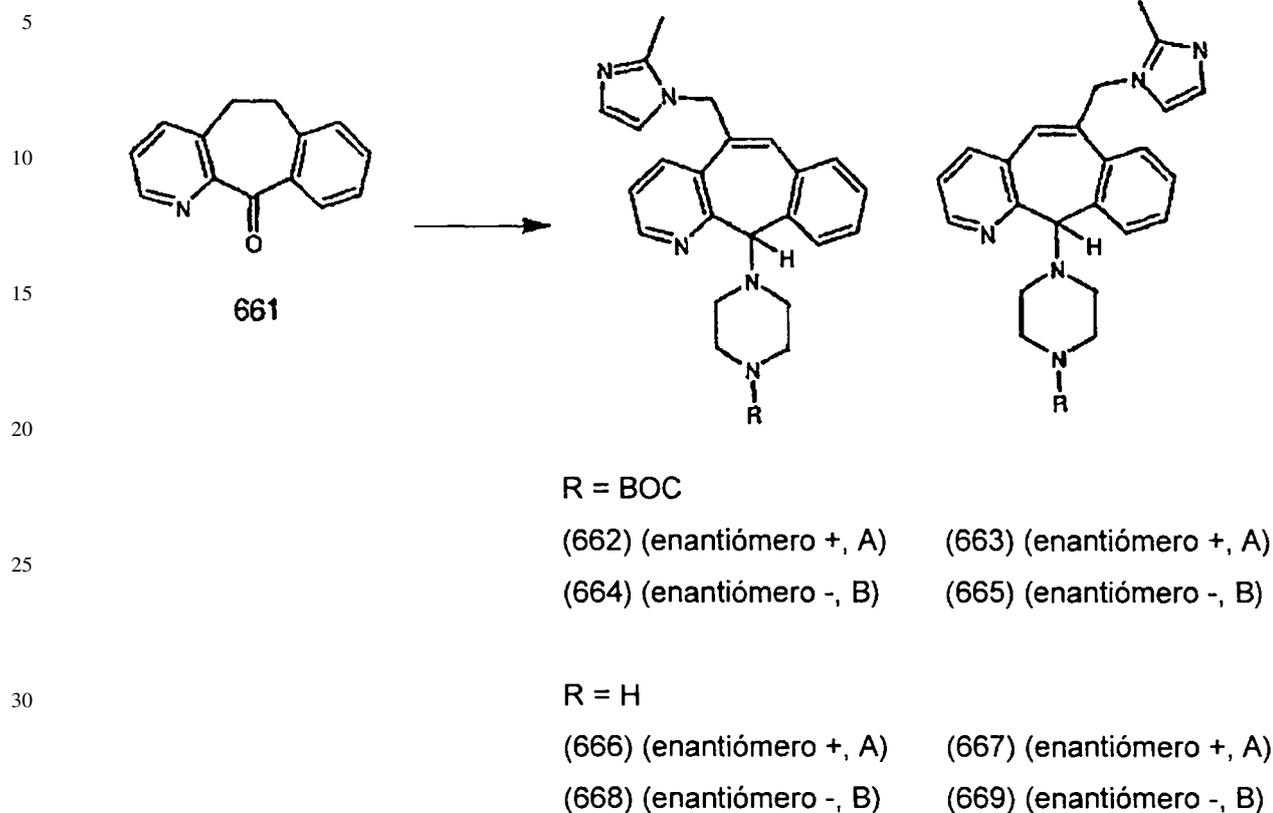
Compuesto (659), (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 406$.

Compuesto (660), (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 406$.

Compuesto (659.1), (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 406$.

Compuesto (660.1), (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 406$.

Ejemplo de preparación 57



40 Se hizo reaccionar el compuesto (661) esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (662), (663), (664) y (665). Los compuestos (662), (663), (664) y (665) luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de lograr los enantiómeros (666) y (667) (enantiómero +, isómero A) y (668) y (669) (enantiómero -, isómero B). Los intermediarios de bromuro de vinilo C5 y C6 se separaron por medio de la cromatografía de gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (80:20), esencialmente de la misma manera que la que se describe en el Ejemplo de preparación 23, Etapa B.

45 Compuesto (662), derivado BOC.

Compuesto (663), derivado BOC.

50 Compuesto (664), derivado BOC.

Compuesto (665), derivado BOC.

55 Compuesto (666) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 372$.

Compuesto (667) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 372$.

60 Compuesto (668) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 372$.

Compuesto (669) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 372$.

65

Ejemplo de preparación 58

5

10

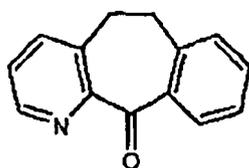
15

20

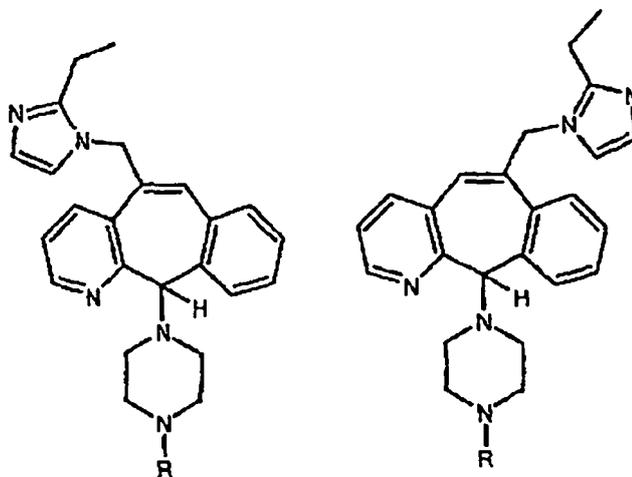
25

30

35



661



R = BOC

(670) (enantiómero +, A)

(671) (enantiómero +, A)

(672) (enantiómero -, B)

(673) (enantiómero -, B)

R = H

(674) (enantiómero +, A)

(675) (enantiómero +, A)

(676) (enantiómero -, B)

(677) (enantiómero -, B)

Se hizo reaccionar el compuesto (661) esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, sustituyendo con 2-etilimidazol el 2-metilimidazol, a fin de obtener los derivados N-BOC (670), (671), (672) y (673). Los compuestos (670), (671), (672) y (673) luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de lograr los enantiómeros (674) y (675) (enantiómero +, isómero A) y (676) y (677) (enantiómero -, isómero B). Los intermediarios de bromuro de vinilo C5 y C6 se separaron por medio de la cromatografía de gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (80:20), como se describe en el Ejemplo de preparación 23, Etapa B.

45

Compuesto (670), derivado BOC, (enantiómero +, A).

Compuesto (671), derivado BOC, (enantiómero +, A).

50

Compuesto (672), derivado BOC, (enantiómero -, B).

Compuesto (673), derivado BOC, (enantiómero -, B).

55

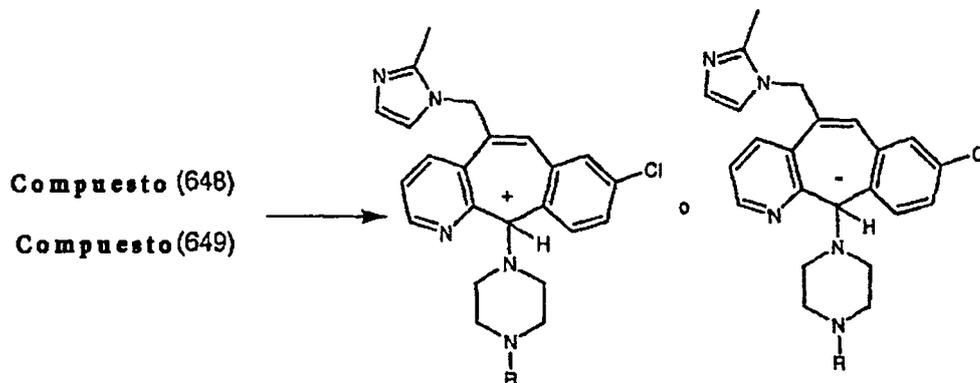
Compuesto (674) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 386$.Compuesto (675) (enantiómero +, isómero A), $MH^+ = 386$.

60

Compuesto (676) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 386$.Compuesto (677) (enantiómero -, isómero B), $MH^+ = 386$.

65

Ejemplos 416-419

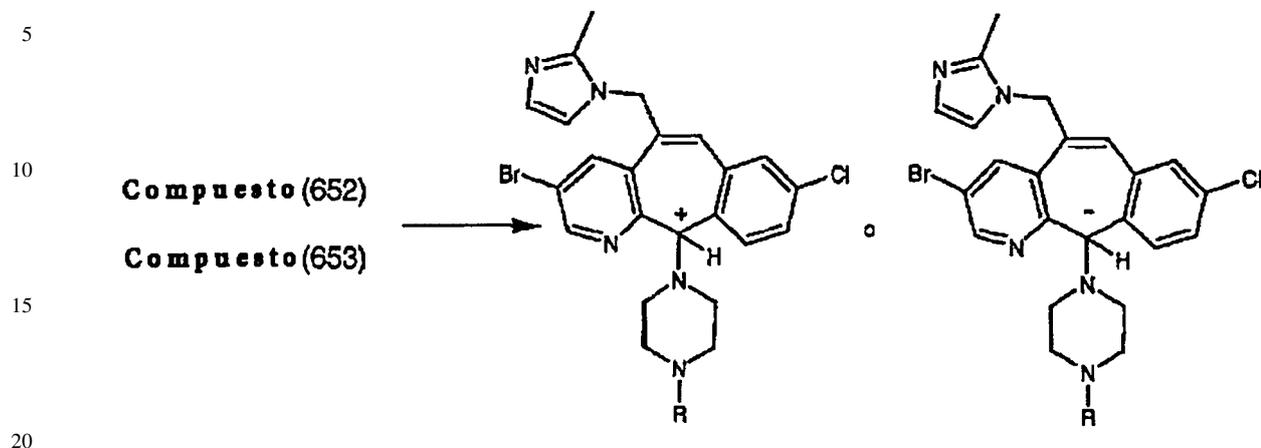


El enantiómero (+) (648) o enantiómero (-) (649) apropiado del Ejemplo de preparación 54 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla 8 a continuación.

TABLA 8

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. fisica
416		+	678	P. f. = 162,2-165,6°C [α] _D ²⁵ = +98,2° (3 mg/2 ml MeOH)
417		-	679	P. f. = 158,1-164,5°C [α] _D ²⁵ = -81,2° (2,6 mg/2 ml MeOH)
418		+	680	P. f. = 161,5-164,8°C MH+ = 559,1787
419		+	681	P. f. = 157,7-161,7°C MH+ = 543,2069

Ejemplos 420 y 421



25 El enantiómero (+) (652) o enantiómero (-) (653) apropiado del Ejemplo de preparación 55 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla 9 a continuación.

TABLA 9

30

35

40

45

50

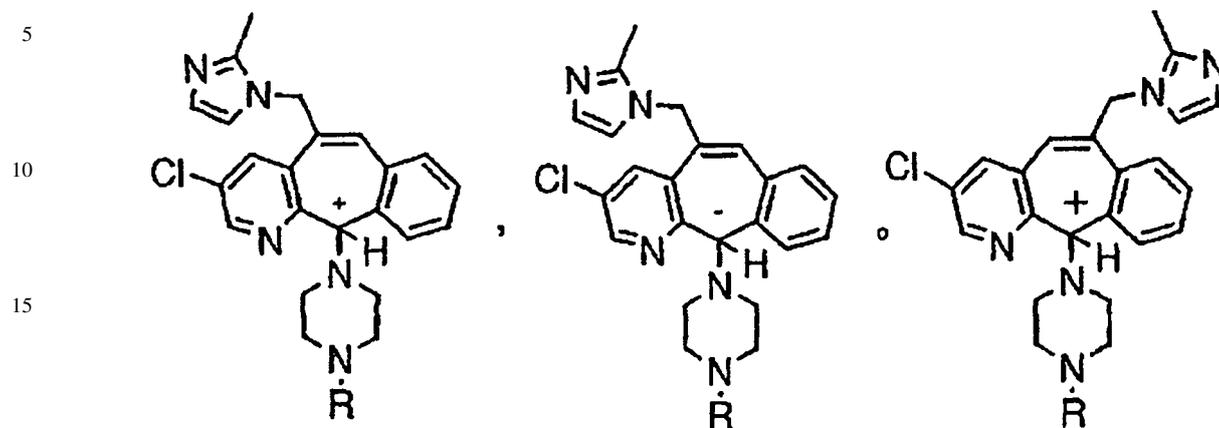
55

60

65

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
420		+	682	P. f. = 168,8-172,3°C
421		-	683	P. f. = 172,5-177,7°C
421.1		+	683.1	P. f. = 157,1-160,5°C (desc.)
421.2		+	683.2	P. f. = 223,6-229,1°C (desc.)

Ejemplos 422 y 423



25

El compuesto apropiado, enantiómero (+) (659), enantiómero (-) (660) o enantiómero (+) (659A), del Ejemplo de preparación 56 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla 10 a continuación.

30

TABLA 10

35

40

45

50

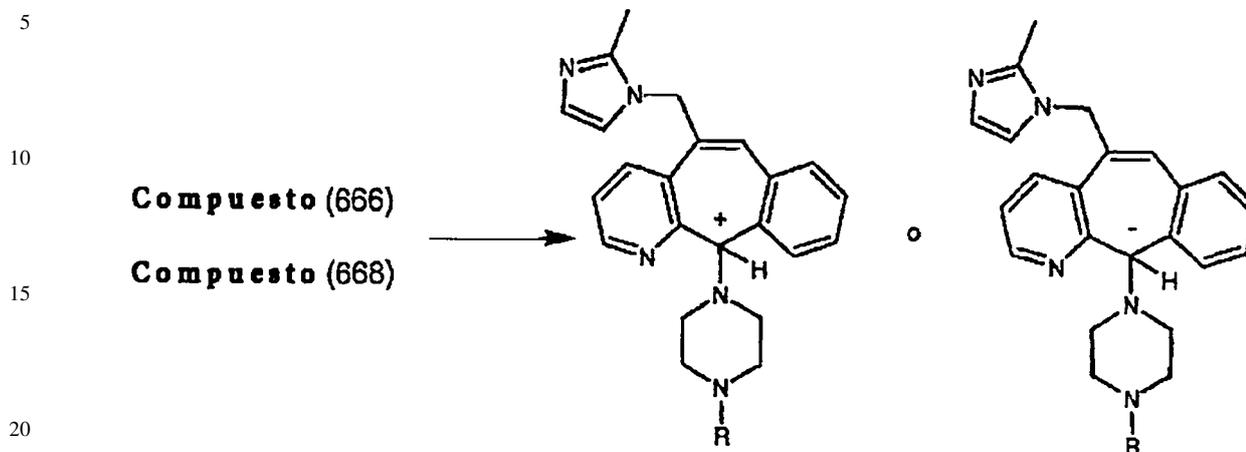
55

60

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
422		+	684	P. f. = 155,9-165,1°C
423		-	685	P. f. = 154,2-164,8°C
492		+	806	P. f. = 157,1-160,5°C MH ⁺ = 689

65

Ejemplos 424 y 425



25 El enantiómero (+) (666) o enantiómero (-) (668) apropiado del Ejemplo de preparación 57 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla 11 a continuación.

30

TABLA 11

35

40

45

50

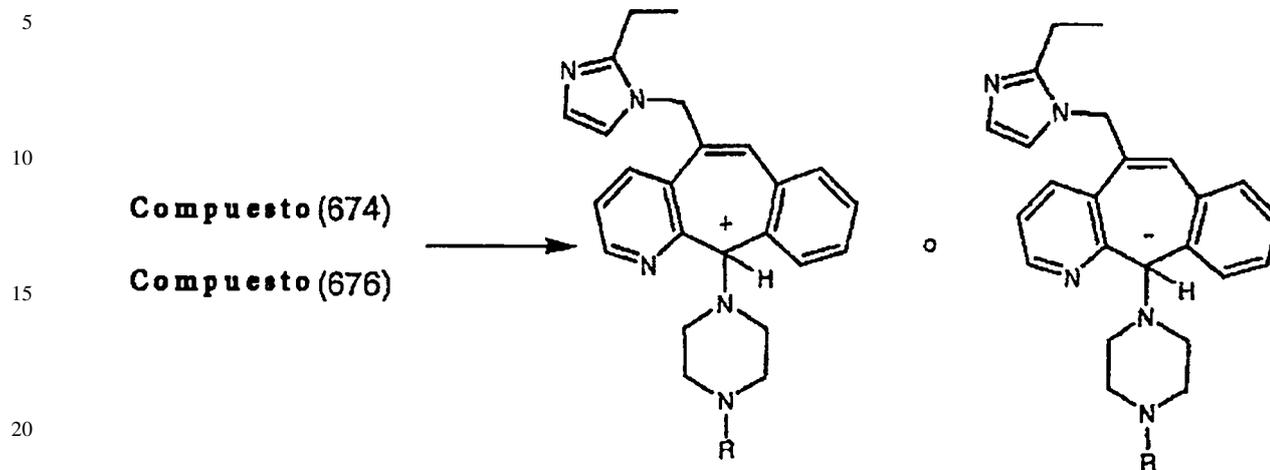
55

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
424		+	686	P. f. = 166-170°C [α] _D ²⁵ = +106,8° (1,45 mg/2 ml MeOH)
425		-	687	P. f. = 170-176°C [α] _D ²⁵ = -91° (2,78 mg/2 ml MeOH)

60

65

Ejemplos 426 y 427



25 El enantiómero (+) (674) o enantiómero (-) (676) apropiado del Ejemplo de preparación 58 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla 12 a continuación.

30

TABLA 12

35

40

45

50

55

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
426		+	688	P. f. = 150-153°C
427		-	689	P. f. = 154-158°C

60

65

Ejemplos 428 y 429

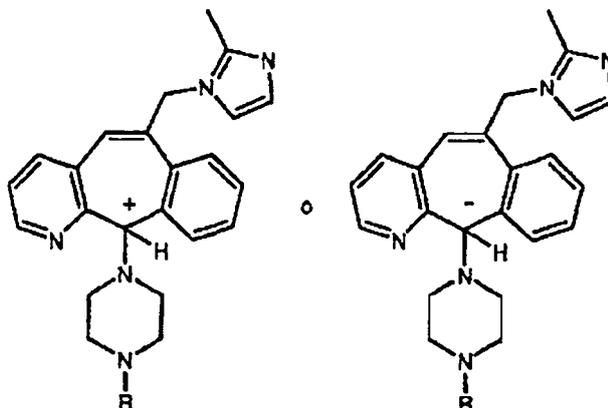
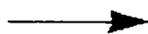
5

10

15

Compuesto (667)

Compuesto (669)



20

El enantiómero (+) (667) o enantiómero (-) (669) apropiado del Ejemplo de preparación 57 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla a continuación.

25

30

35

40

45

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
428		isómero 1	690	$\text{MH}^+ = 516$
429		isómero 2	691	$\text{MH}^+ = 516$

50

Ejemplos 430 y 431

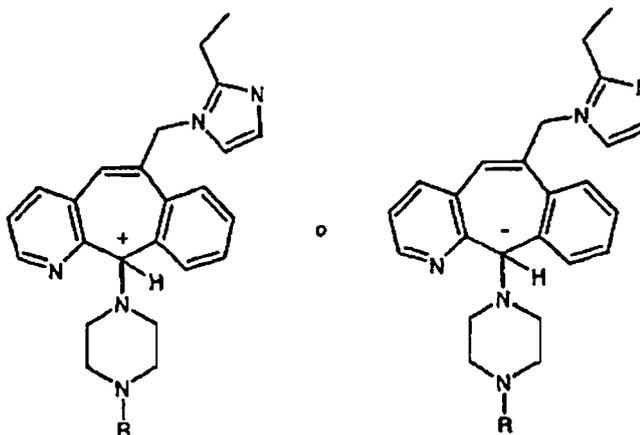
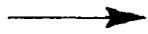
55

60

65

Compuesto (675)

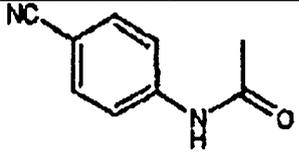
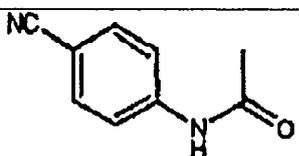
Compuesto (677)



ES 2 284 686 T3

El enantiómero (+) (675) o enantiómero (-) (677) apropiado del Ejemplo de preparación 58 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la Tabla a continuación.

5

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. física
430		isómero 1	692	$\text{MH}^+ = 530$
431		isómero 2	693	$\text{MH}^+ = 530$

10

15

20

25

30 Ejemplo de preparación 59

Compuestos Tipo A (696a), (696b) y Tipo B (697a), (697b)

35

Tipo A

Tipo B

40

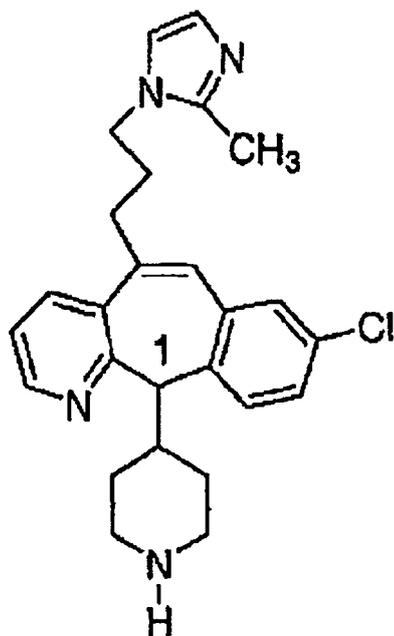
45

50

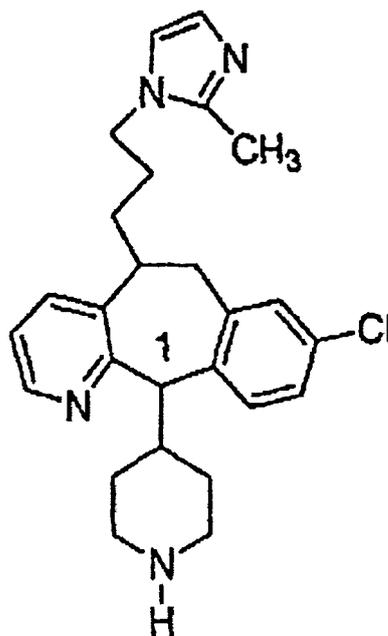
55

60

65



+



696a

697a

5

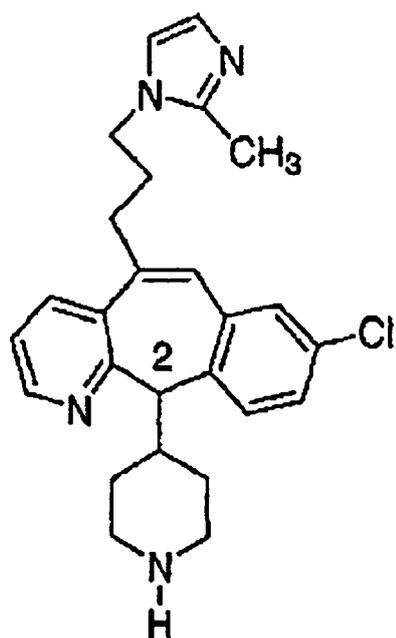
10

15

20

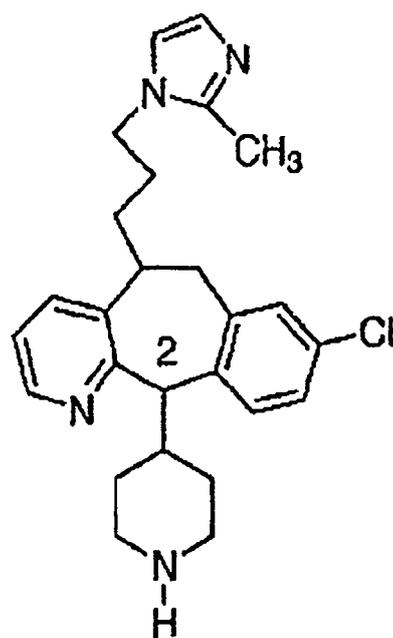
25

30



696b

+



697b

Etapa A

35

Preparación de Compuestos (694a) y (695a)

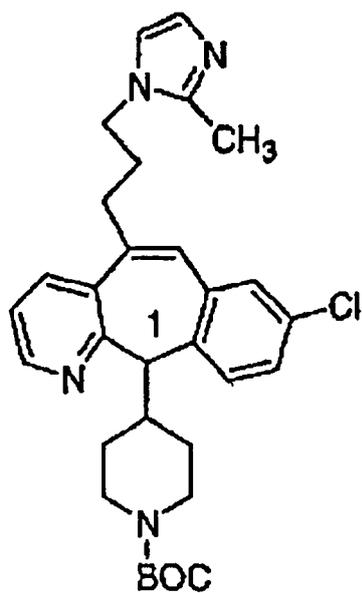
40

45

50

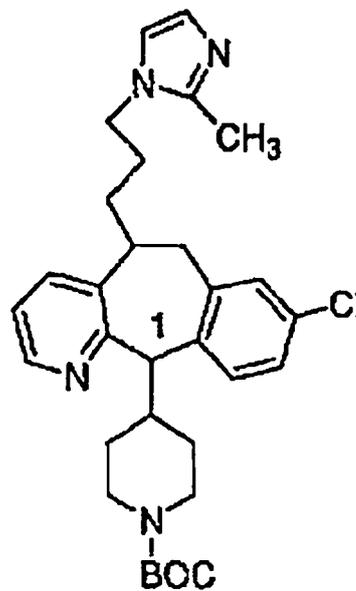
55

60



694a

+



695a

65

A una solución agitada de 2-metilimidazol (1,80 g, 21,97 mmol) en DMF anhidra (40 ml) a temperatura ambiente, se agregaron NaH (5,3 g, 21,97 mmol) y compuesto (27) del Ejemplo de preparación 4, Etapa E (4,0 g, 7,33 mmol).

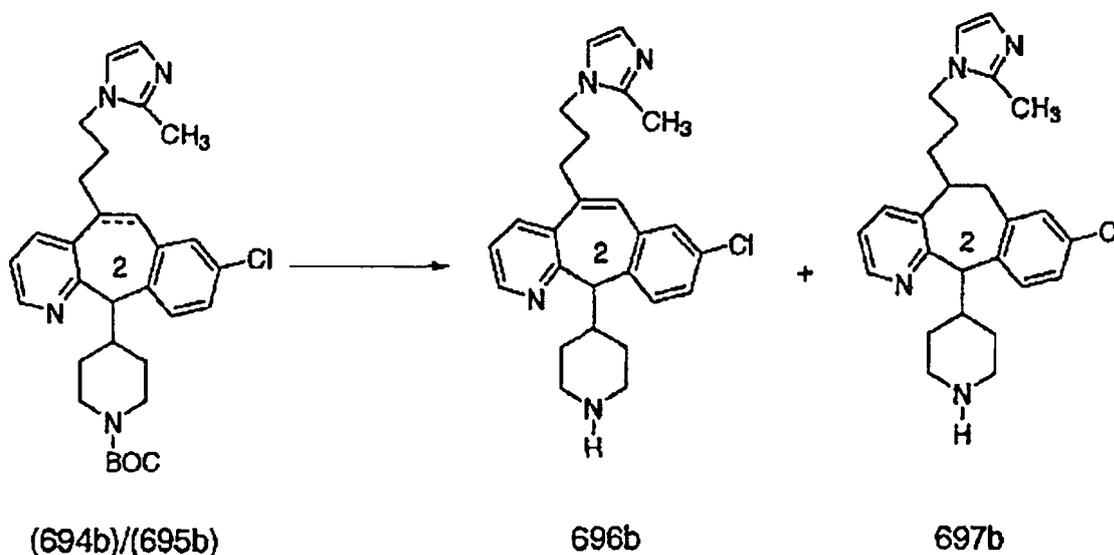
ES 2 284 686 T3

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta sequedad; a continuación, se extrajo con EtOAc-NaHCO₃. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener una mezcla de compuestos de enlace simple y de enlace doble. Estos compuestos se purificaron adicionalmente mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% de MeOH/NH₃/98% de CH₂Cl₂, a fin de obtener Compuesto Tipo A (694) puro (0,450 g) (MH⁺ = 533) y una mezcla de Compuesto Tipo A (694) y Tipo B (695) (2,55 g) (MH⁺ = 535).

Los compuestos (694) y (695) se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC preparatoria, eluyendo con 15% de IPA/85% de hexano/0,2% de DEA, a fin de obtener Compuesto Tipo B (695a) (isómero 1; 0,58 g, MH⁺ = 535,4) y Compuesto Tipo A (694a) (isómero 1; 0,61 g, MH⁺ = 533) y una mezcla de compuestos (694b) y (695b) (isómero 2, productos; 0,84 g).

Etapa B

Preparación de Compuestos (696b) y (697b)



La mezcla de compuestos (694b/695b) de la Etapa A anterior (0,8 g, 1,5 mmol) en HCl, 4 N/dioxano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener, como producto, una mezcla de compuestos desprotegidos. El producto se purificó adicionalmente por medio de HPLC, eluyendo con 15% de IPA/85% de hexano/0,2% de DEA, para lograr el compuesto puro (696b) Tipo A (isómero 2; 0,29 g) y Compuesto (697b) puro Tipo B (isómero 2, 0,19 g).

Etapa C

Preparación de Compuestos (696a) y (697a)

5

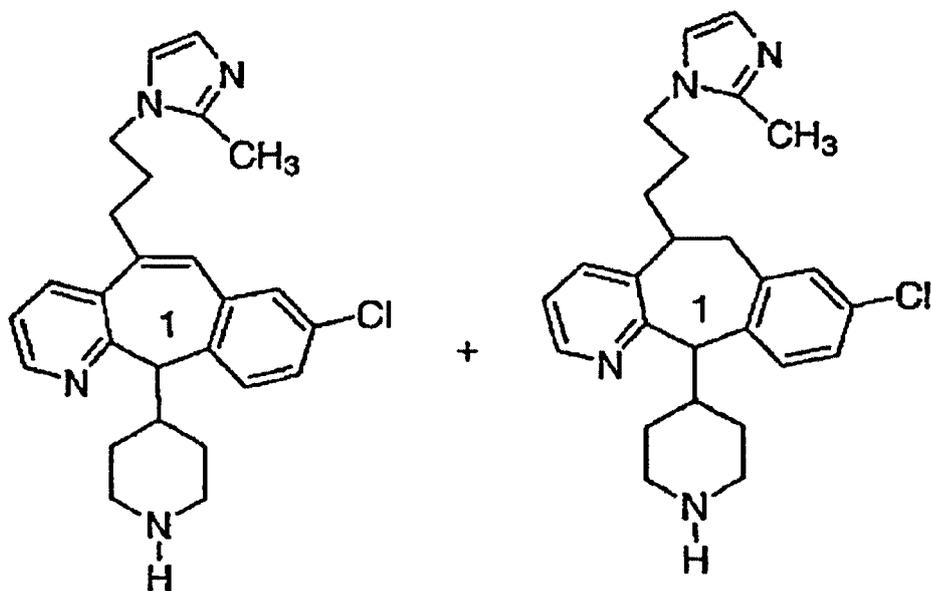
10

15

20

25

30



696a

697a

35

Los compuestos (694a) y (695a) (isómero 1 puro) se desprotegeron individualmente usando HCl, 4 N/dioxano, esencialmente con el mismo método que aquel para los productos de isómero 2 descrito con anterioridad, a fin de obtener los correspondientes productos N-H (696a) Tipo A (isómero 1) y (697a) tipo B (isómero 1).

Ejemplos 432-437

40

Con la reacción de compuesto (696a) (isómero 1), esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 13, con el cloroformiato o isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 13, a continuación.

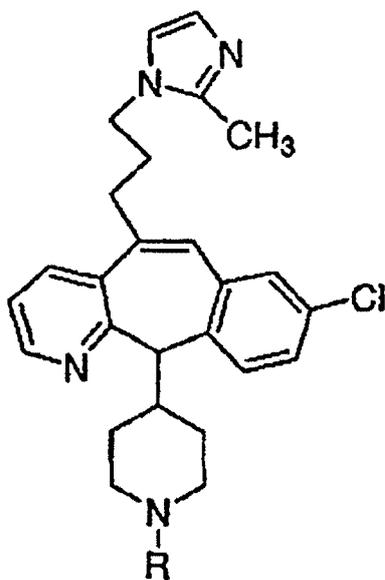
45

50

55

60

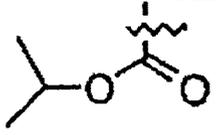
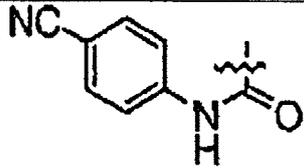
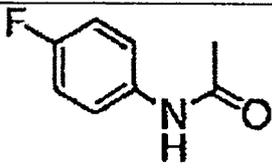
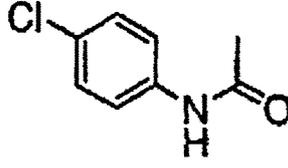
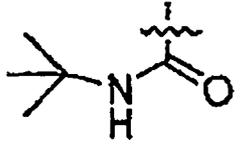
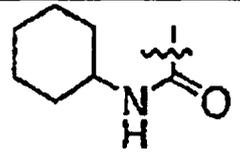
65



ES 2 284 686 T3

TABLA 13

Análogos de doble enlace de cabeza de puente 2-metilpropilimidazol-5-sustituidos

Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
432		698	MH+ = 519,1
433		699	MH+ = 577,1
434		700	MH+ = 570,1
435		701	MH+ = 585,1
436		702	
437		703	MH+ = 558,1

Ejemplos 438-442

Con la reacción de compuesto (697a) (isómero 1), esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 13, con el cloroformiato o isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 14, a continuación.

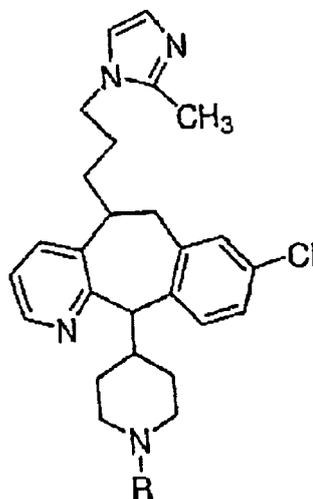


TABLA 14

Análogos de enlace simple de cabeza de puente 2-metilpropilimidazol-5-sustituídos

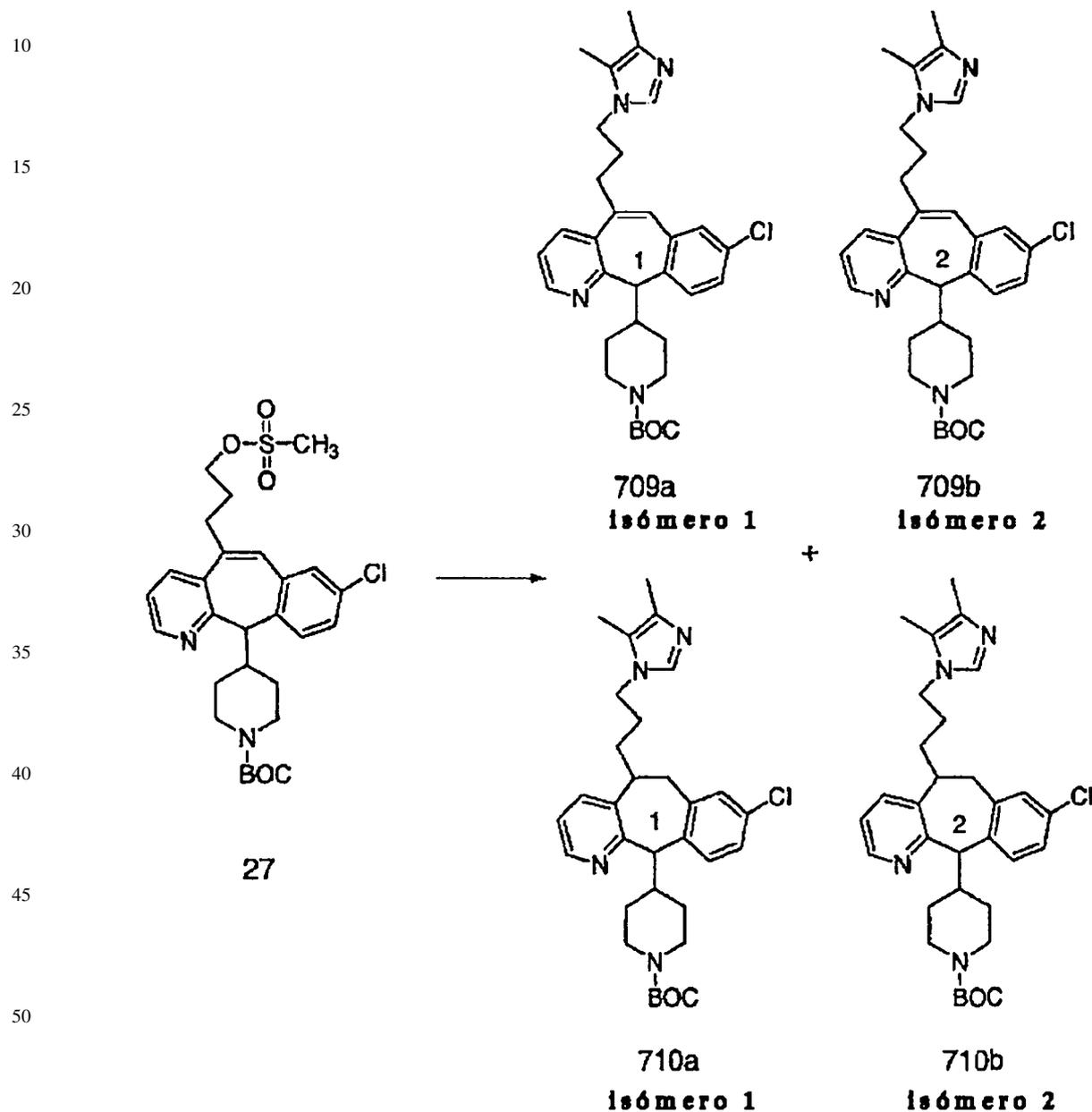
Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
438		704	MH+ = 521,1
439		705	MH+ = 579,1
440		706	MH+ = 572,1
441		707	MH+ = 587,1
442		708	MH+ = 560,1

Ejemplo de preparación 60

Compuestos (711a), (711b), (712a) y (712b)

5 Etapa A

Preparación de Compuestos (709a), (709b), (710a) y (710b)



60 A una solución agitada de 4,5-dimetilimidazol (1,08 g, 11,25 mmol) en DMF anhidra (35 ml), a temperatura ambiente, se agregó NaH (0,27 g, 11,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se agregó Compuesto (27) del Ejemplo de preparación 4, Etapa E (4,0 g, 7,32 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución se agregó la solución de 4,5-dimetilimidazol (0,35 g, 3,65 mmol) y NaH (0,088 g, 3,67 mmol) en DMF (5 ml). La solución resultante se calentó a 80°C-90°C durante 4 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc-H₂O. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, y se purificó mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 50% de EtOAc/50% de hexano a 5% de MeOH/CH₂Cl₂ a fin de obtener la mezcla de productos, Compuesto (709) Tipo A y Compuesto (710) Tipo B (1,2 g, MH⁺ = 547,3). Los productos se purificaron adicionalmente por medio de la HPLC preparatoria, usando una columna quiral AD, eluyendo con 15% de IPA/85% de hexano/0,2% de DEA, para lograr cuatro compuestos separados:

65

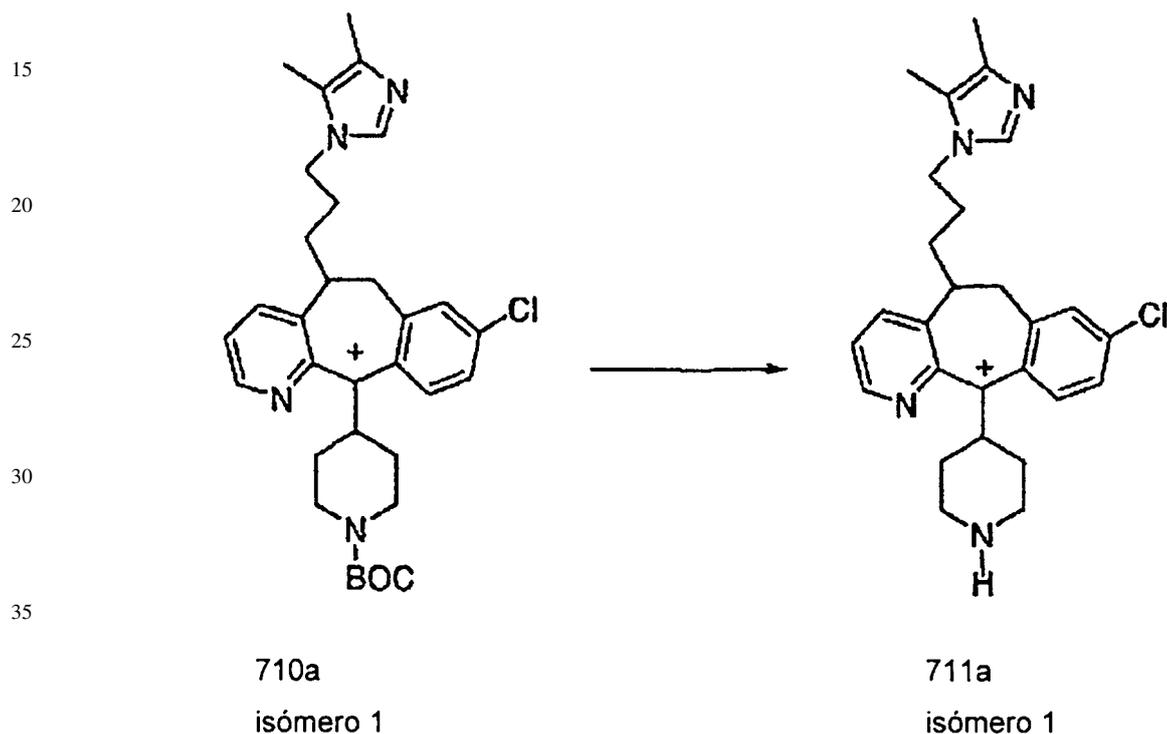
ES 2 284 686 T3

Compuesto (709a), isómero 1, tipo A (0,291 g, $MH^+ = 547,3$); Compuesto (710a), isómero 1, tipo B (0,305 g, $MH^+ = 549,3$); y

5 Compuesto (709b), isómero 2, tipo A (0,280 g, $MH^+ = 547,3$); Compuesto (710b), isómero 2, tipo B (0,2 g, $MH^+ = 549,3$).

Etapa B

10 *Preparación de Compuestos (711a), (711b), (712a) y (712b)*



45 Una solución de Compuesto (710a), isómero 1, tipo B (0,245 g, 0,45 mmol) en HCl, 4 N/dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentró hasta sequedad a fin de obtener el producto Compuesto (711a), isómero 1, tipo B (0,184 g, 98% de rendimiento) ($MH^+ = 455,1$).

Los Compuestos (711b) (isómero 2, tipo B); (712a) (isómero 1, tipo A) y (712b) (isómero 2, tipo A) se prepararon de manera similar a la del Compuesto (711a), isómero 1, tipo B, en la Etapa B anterior.

50 (711b) (0,085 g, 75% de rendimiento).

(712a) (0,141 g, 75% de rendimiento).

(712b) (0,106 g, 59% de rendimiento).

55

60

65

Ejemplos 443-447

Con la reacción de los compuestos (711a) y (711b) en forma separada, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, con los cloroformatos o isocianatos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 15, a continuación.

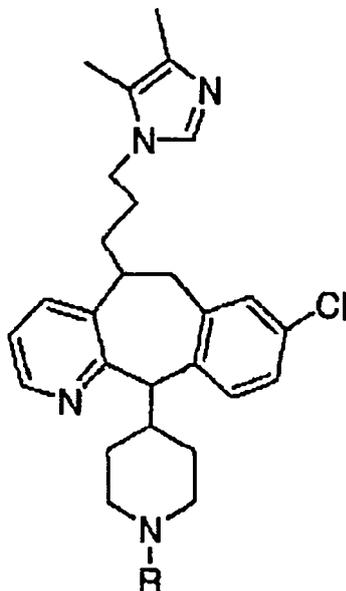


TABLA 15

Análogos de enlace simple de cabeza de puente 4,5-dimetilpropilimidazol-5-sustituídos

Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
443		713	MH+ = 575,1
444		714	MH+ = 575,1
445		715	MH+ = 593,2
446		716	MH+ = 593,2
447		717	MH+ = 586,1

Ejemplos 448-454

Con la reacción de los compuestos (712a) y (712b) en forma separada, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, con los cloroformatos o isocianatos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 16, a continuación.

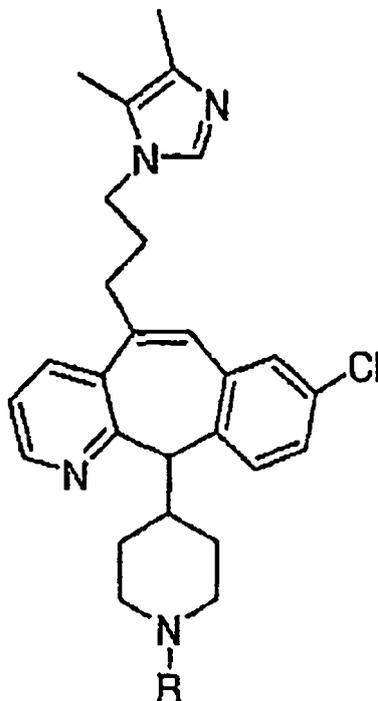
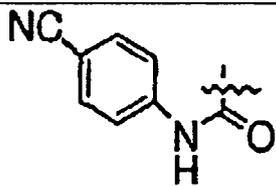
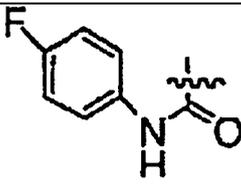
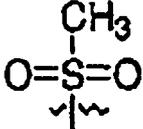
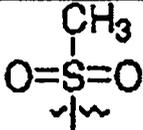


TABLA 16

Análogos de enlace doble de cabeza de puente 4,5-dimetilpropilimidazol-5-sustituídos

Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
448		718	MH+ = 573,1
449		719	MH+ = 573,1
450		720	MH+ = 591,1

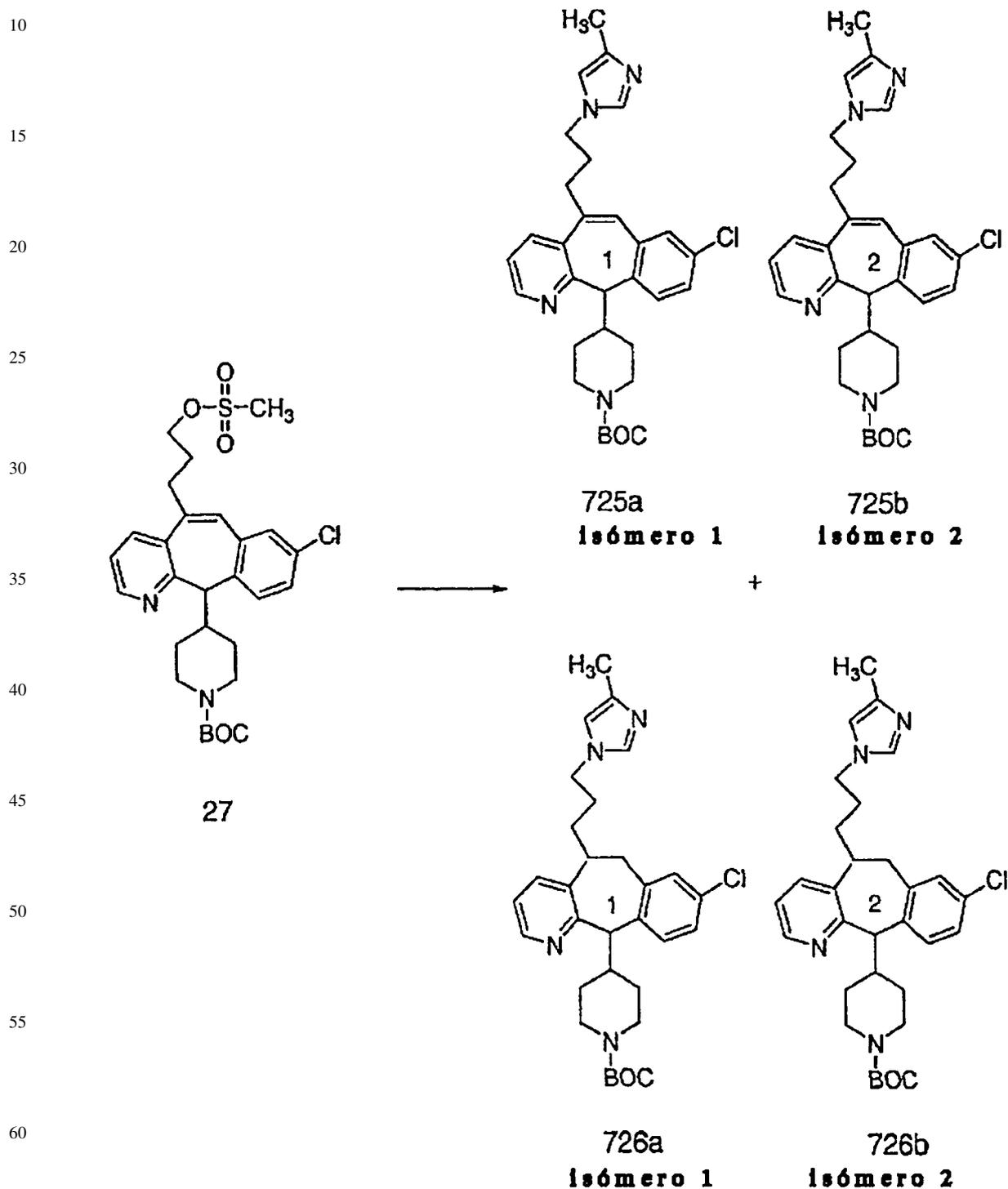
451		721	MH+ = 591,1
452		722	MH+ = 584,1
453		723	MH+ = 525,1
454		724	MH+ = 525,1

Ejemplo de preparación 61

Preparación de Compuestos (727a), (727b), (728a) y (728b)

5 Etapa A

Preparación de Compuestos (725a), (725b), (726a) y (726b)



65 El compuesto (27) del Ejemplo de preparación 4, Etapa E, se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 60, Etapa A, anterior, sustituyendo con 4-metilimidazol el 4,5-dimetilimidazol, a fin de obtener cuatro compuestos separados como productos.

Derivados BOC

Compuesto (725a), isómero 1, tipo A (0,69 g, $MH^+ = 533,1$).

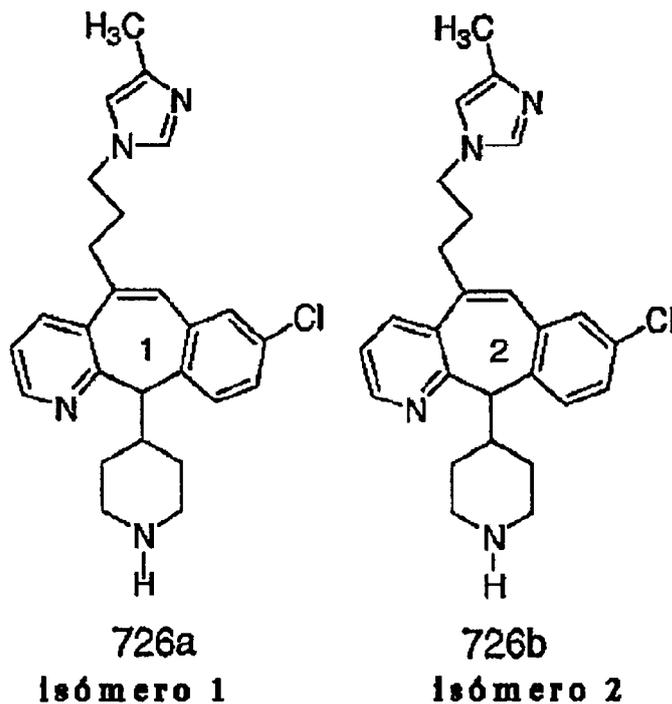
5 Compuesto (725b), isómero 2, tipo A (0,10 g, $MH^+ = 533,1$).

Compuesto (726a), isómero 1, tipo B (0,35 g, $MH^+ = 535,1$).

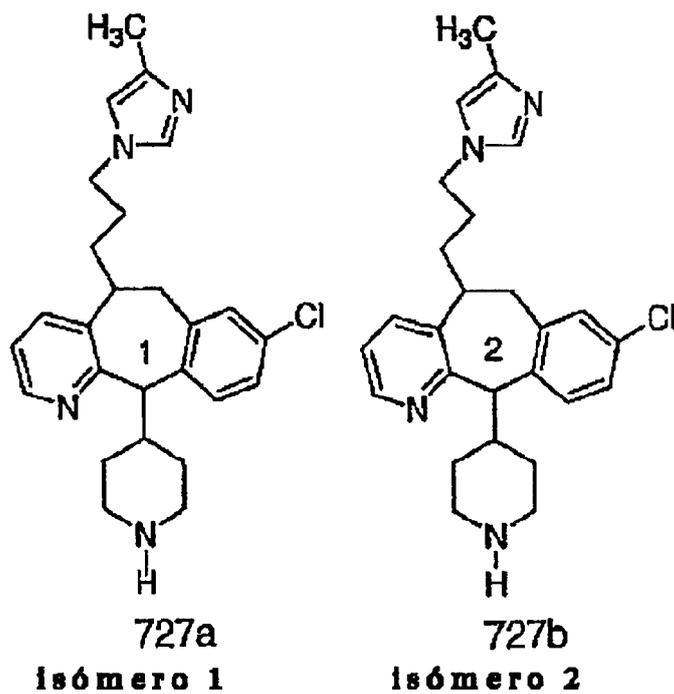
Compuesto (726b), isómero 2, tipo B (0,22 g, $MH^+ = 535,1$).

10 Etapa B

Preparación de Compuestos (727a), (727b), (728a), (728b)



+



ES 2 284 686 T3

Esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 60, Etapa B, se prepararon los derivados -NH.

Compuestos:

- 5 (727a), isómero 1, tipo B (0,3 g, 100% de rendimiento, $MH^+ = 435,1$);
 (727b), isómero 2, tipo B;
 10 (728a), isómero 1, tipo A; y
 (728b), isómero 2, tipo A.

15 Ejemplos 455-459

Con la reacción de los compuestos (727a) y (727b) en forma separada, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, con el cloroformiato o isocianato apropiado, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 17, a continuación.

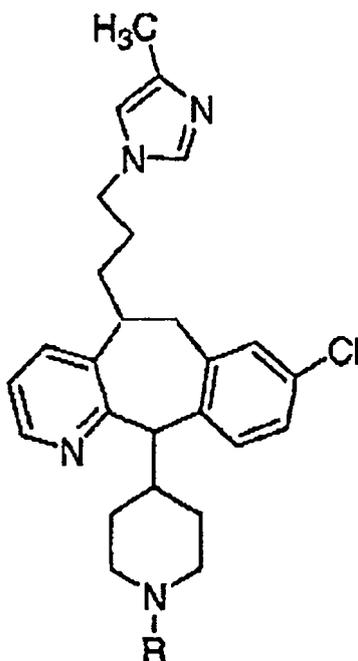
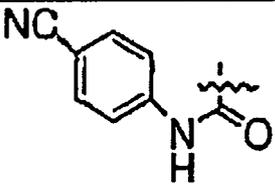
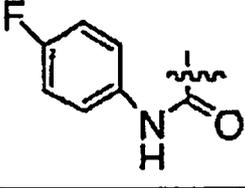
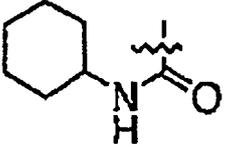
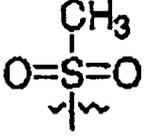


TABLA 17

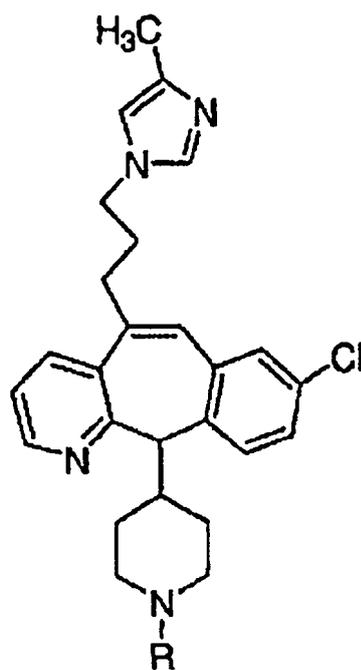
Análogos de enlace simple de cabeza de puente 4-metilpropilimidazol-5-sustituídos

Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
455		729	$MH^+ = 561,1$

456		730	MH+ = 581,1
457		731	MH+ = 572,1
458		732	MH+ = 560,1
459		733	MH+ = 513,1

Ejemplos 460-469

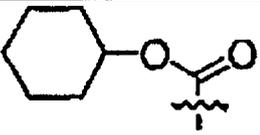
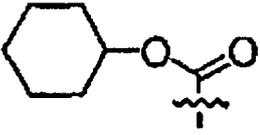
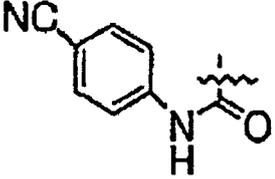
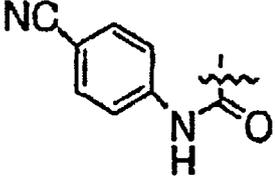
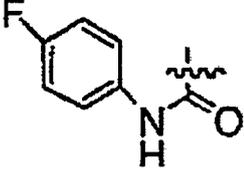
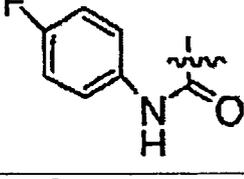
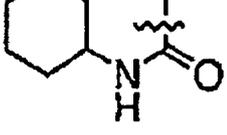
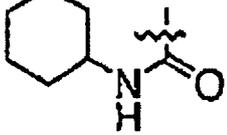
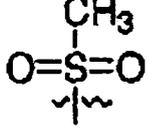
Con la reacción de los compuestos (728a) y (728b) en forma separada, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, con los cloroformatos o isocianatos apropiados, se prepararon los siguientes compuestos listados en la Tabla 18, a continuación.

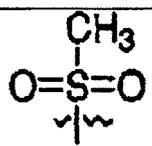


ES 2 284 686 T3

TABLA 18

Análogos de enlace doble de cabeza de puente 4-metilpropilimidazol-5-sustituidos

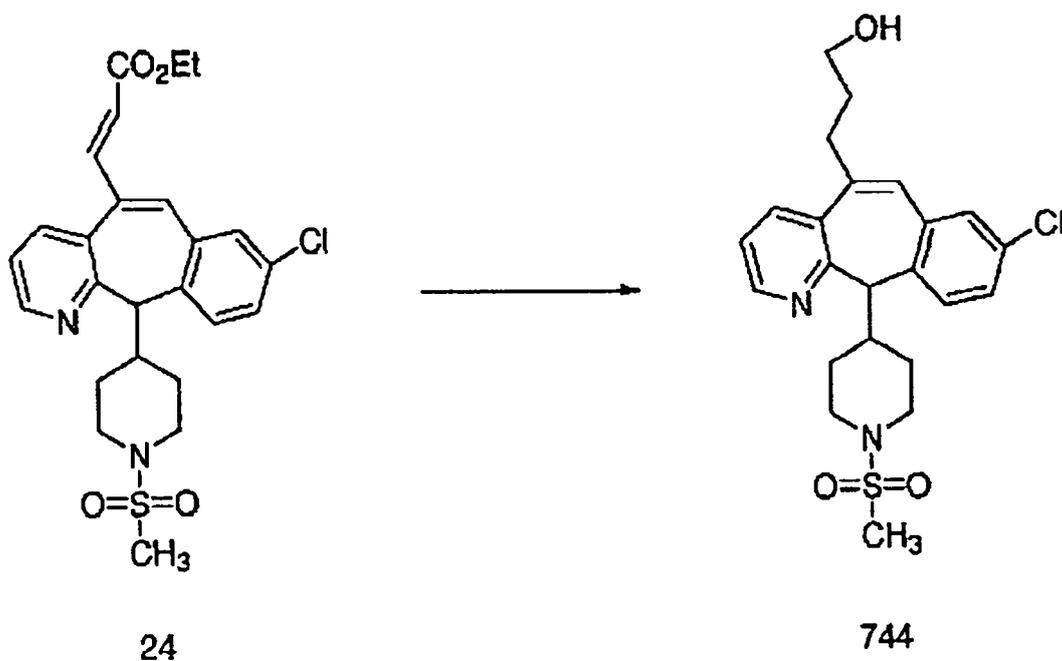
Ejemplo Nro.	R	Comp. Nro.	Inf. física
460		734	MH+ = 559,1
461		735	MH+ = 559,1
462		736	MH+ = 579,1
463		737	MH+ = 579,1
464		738	MH+ = 570,1
465		739	MH+ = 570,1
466		740	MH+ = 558,1
467		741	MH+ = 558,1
468		742	MH+ = 511,1

5	469		743	MH+ = 511,1
10				

Ejemplo 470

Preparación de Compuesto (748)

Etapa A

Preparación de Compuesto (744)

50 A una solución agitada de compuesto (24) del Ejemplo de preparación 4, Etapa D (4,0 g, 8,2 mmol) en nitrógeno, a temperatura ambiente, se agregó CuCl (0,7 g, 8,2 mmol). La solución entonces se enfrió hasta 0° y se le agregó, en porciones, NaBH₄ (4,66 g, 123,2 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 6 horas, se concentró hasta sequedad y se extrajo luego con CH₂Cl₂-NaHCO₃ saturado. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en 200 ml de gel de sílice de fase normal, eluyendo con 20% de EtOAc/CH₂Cl₂ a fin de obtener el compuesto (744) (3,62 g, 99% de rendimiento; MH⁺ = 447).

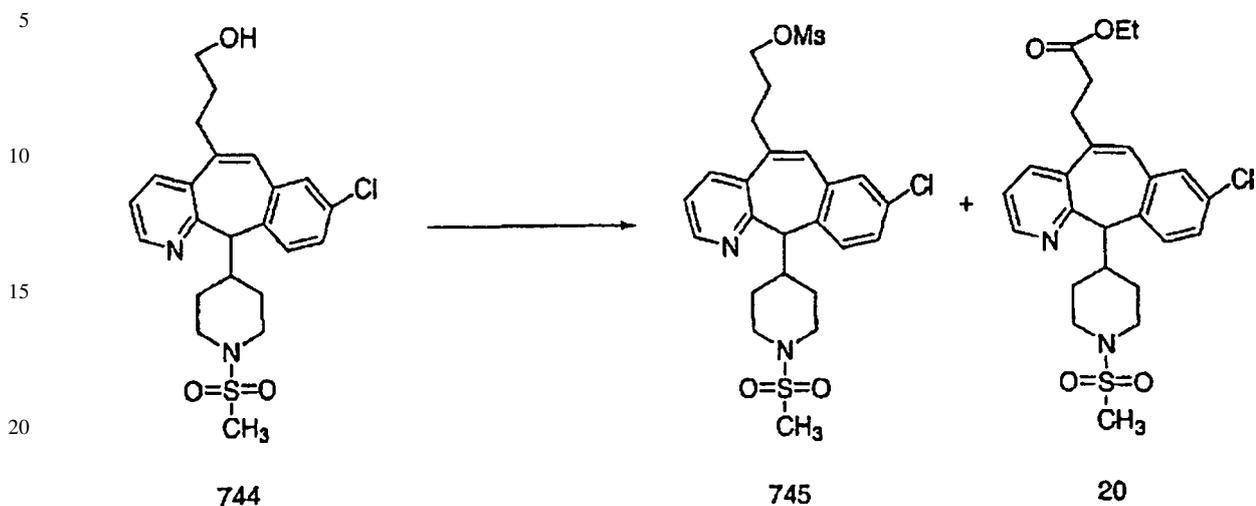
55

60

65

Etapa B

Preparación de Compuestos (745) y (20)

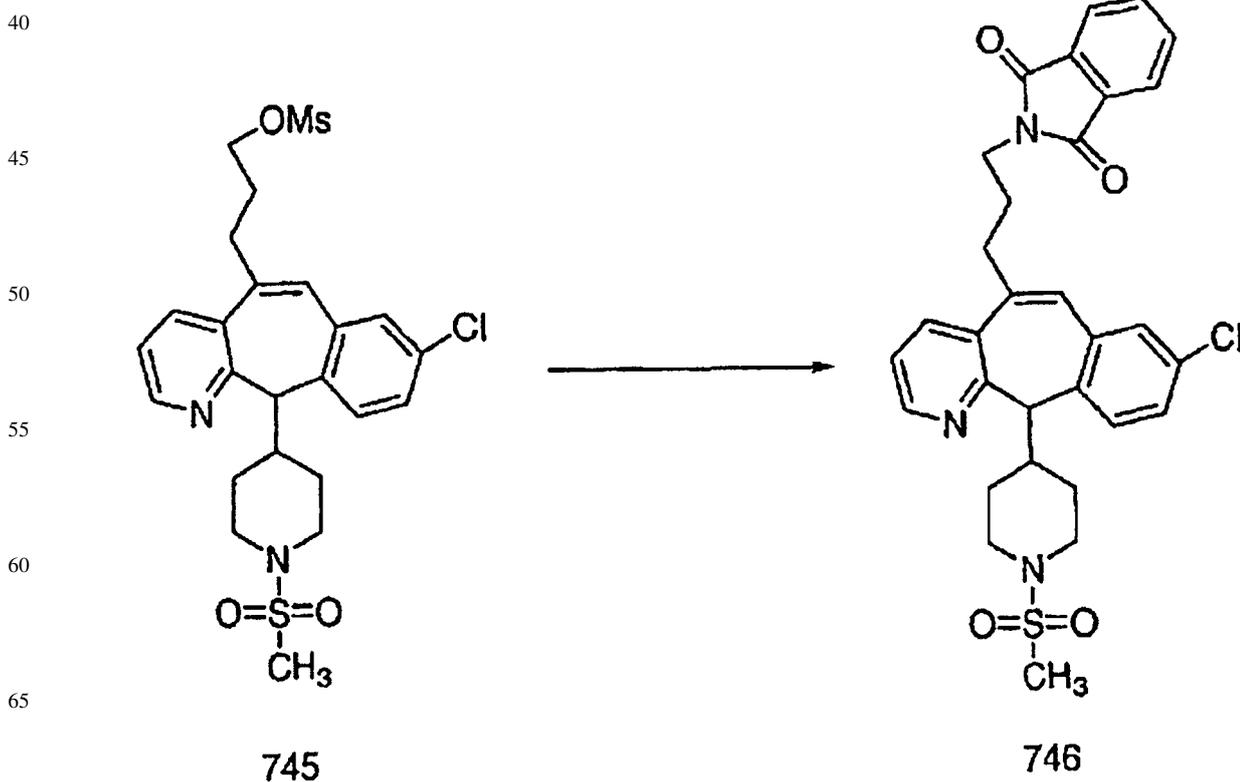


25 A una solución agitada de compuesto (744) de la Etapa A anterior (3,0 g, 5,7 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml), en nitrógeno a temperatura ambiente, se agregaron trietilamina (2,4 ml, 17,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,98 g, 8,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante la cromatografía de columna Biotage, eluyendo con 30% de EtOAc/70% de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el

30 compuesto (745) en forma de un sólido de color blanco (1,19 g, $\text{MH}^+ = 525,1$) y el compuesto (20) (1,31 g, $\text{MH}^+ = 489,1$).

Etapa C

Preparación de Compuesto (746)

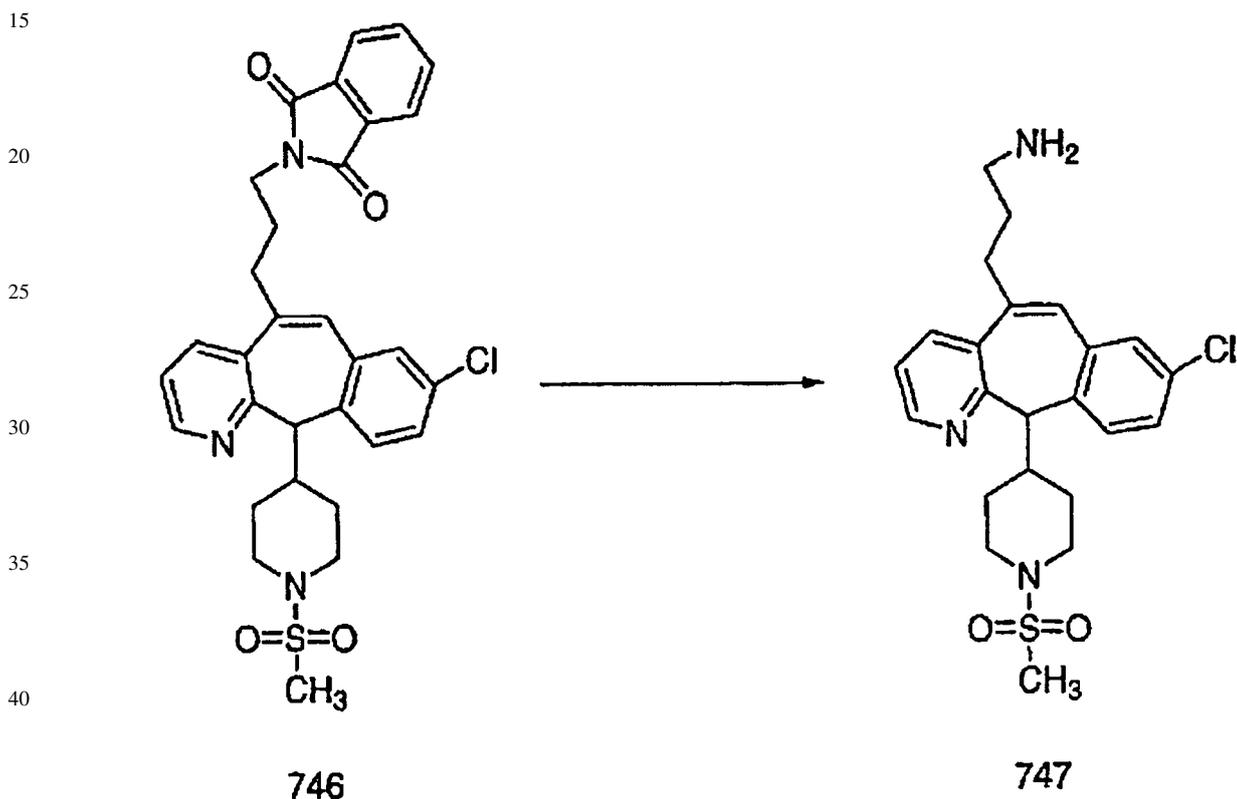


ES 2 284 686 T3

A una solución agitada de compuesto (745) de la Etapa B anterior (2,17 g, 4,3 mmol) en DMF (50 ml), en nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó derivado potásico de ftalimida (1,20 g, 0,5 mmol). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH₂Cl₂-NaHCO₃ saturado. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad, y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 50%-70% de EtOAc/hexanos, a fin de obtener compuesto (746) en forma de un sólido de color blanco (1,76 g, 71% de rendimiento, MH⁺ = 577,0).

10 Etapa D

Preparación de Compuesto (747)



A una solución agitada de Compuesto (746) de la Etapa C anterior (1,67 g, 2,9 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente, se agregó monohidrato de hidrazina (0,29 g, 5,8 mmol). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se extrajo con CH₂Cl₂-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr compuesto (747) en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 95% de rendimiento); MH⁺ = 446,1.

55

60

65

Etapa E

Preparación de Compuesto (748)

5

10

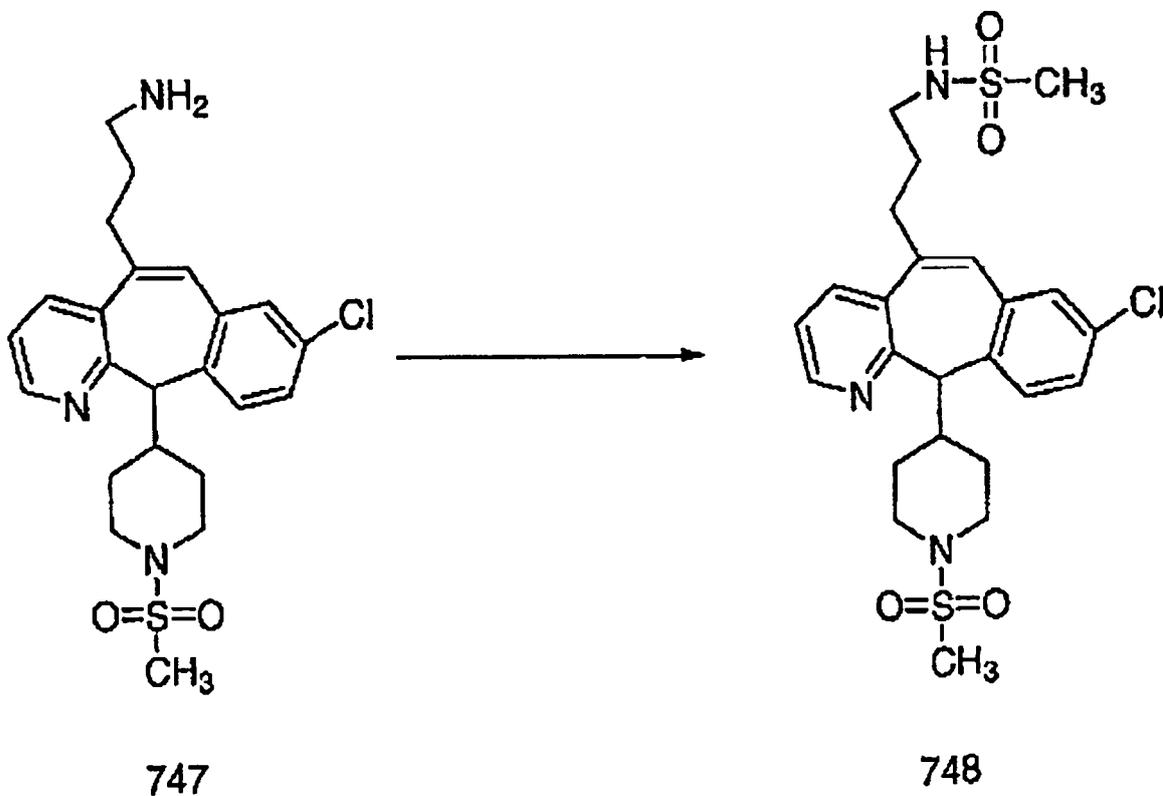
15

20

25

30

35



40

45

50

55

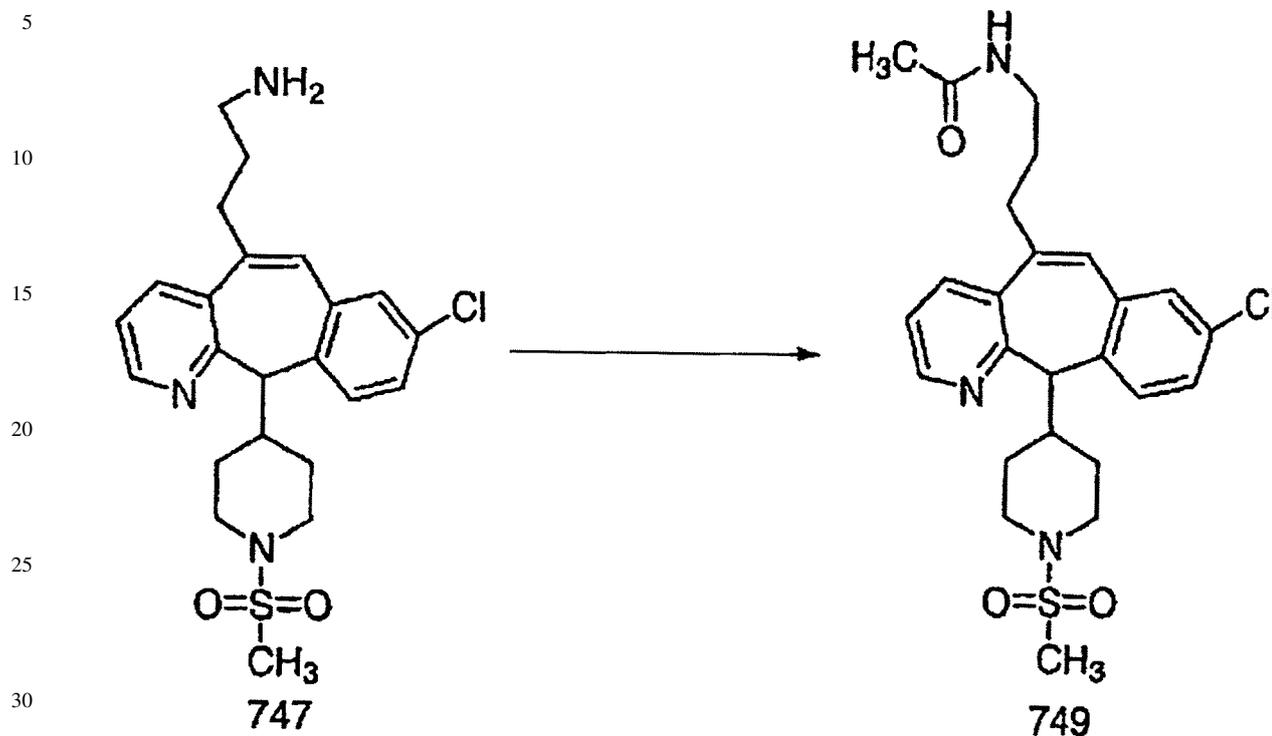
60

65

A una solución agitada de compuesto (747) de la Etapa D (0,1 g, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en nitrógeno, a temperatura ambiente, se agregaron TEA (0,06 ml, 0,45 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,038 g, 0,34 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, a fin de obtener el compuesto (748) en forma de un sólido de color blanco (0,087 g, 76% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 524,0$.

Ejemplo 471

Preparación de Compuesto (749)

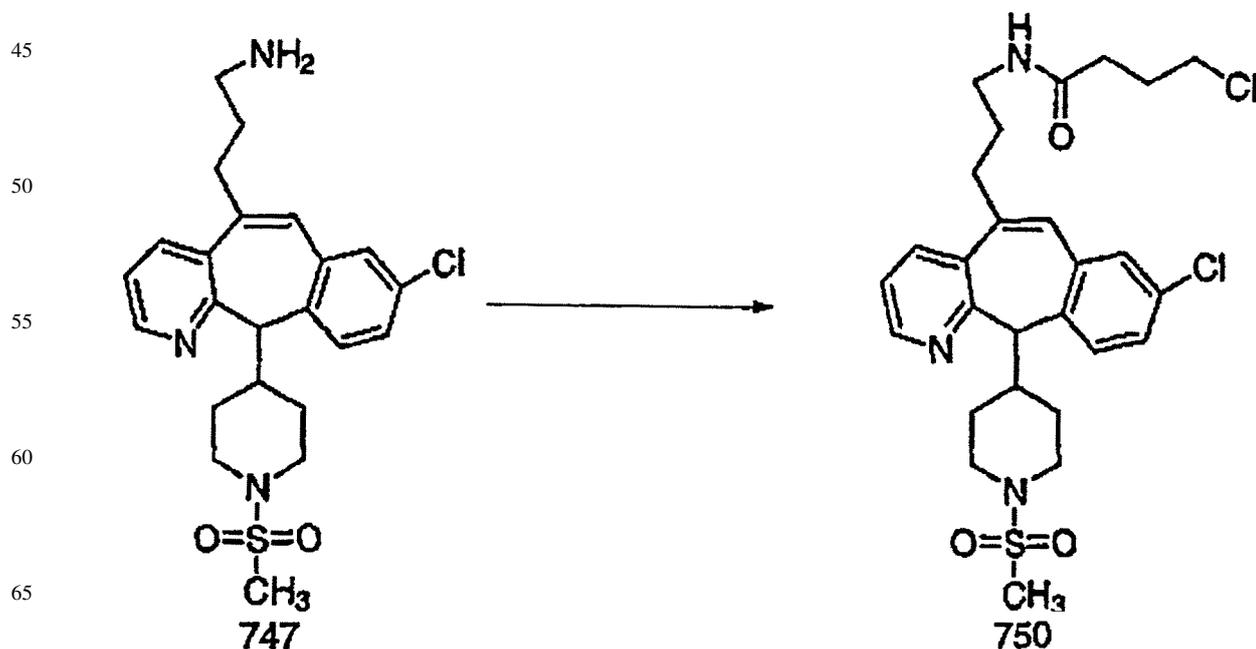


35 Con la reacción de compuesto (747) del Ejemplo 470, Etapa D, anterior, esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa E del Ejemplo 470, sustituyendo con cloruro de acetilo, se preparó el compuesto (749) (0,048 g, 45% de rendimiento); MH⁺ = 488,2.

Ejemplo 472

40 Etapa A

Preparación de Compuesto (750)



ES 2 284 686 T3

Con la reacción de compuesto (747) del Ejemplo 470, Etapa D, anterior, esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa E del Ejemplo 470, sustituyendo con cloruro de 4-clorobutirilo (ACROS), se preparó el compuesto (750) (0,67 g, 100% de rendimiento); $MH^+ = 514,1$.

5

Etapa B

Preparación de Compuesto (751)

10

15

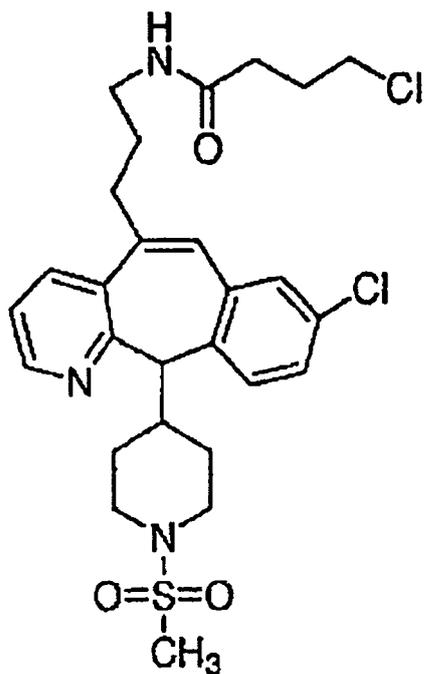
20

25

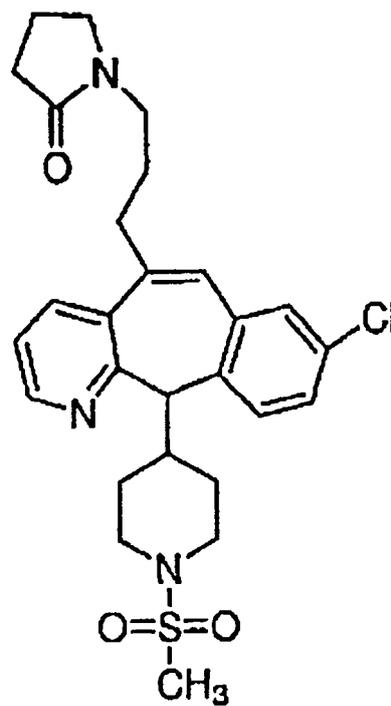
30

35

40



750



751

45

A una solución agitada de Compuesto (750) de la Etapa A (0,575 g, 1,11 mmol) en tolueno (15 ml), en nitrógeno, a temperatura ambiente, se agregó K_2CO_3 (0,55 g, 4,01 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana, y luego se calentó hasta $55^\circ C$ durante 7 horas. A continuación, se enfrió la solución hasta temperatura ambiente, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 1,5% de MeOH- NH_3 /98,5% de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el compuesto (751) en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 26% de rendimiento); $MH^+ = 524,1$.

50

55

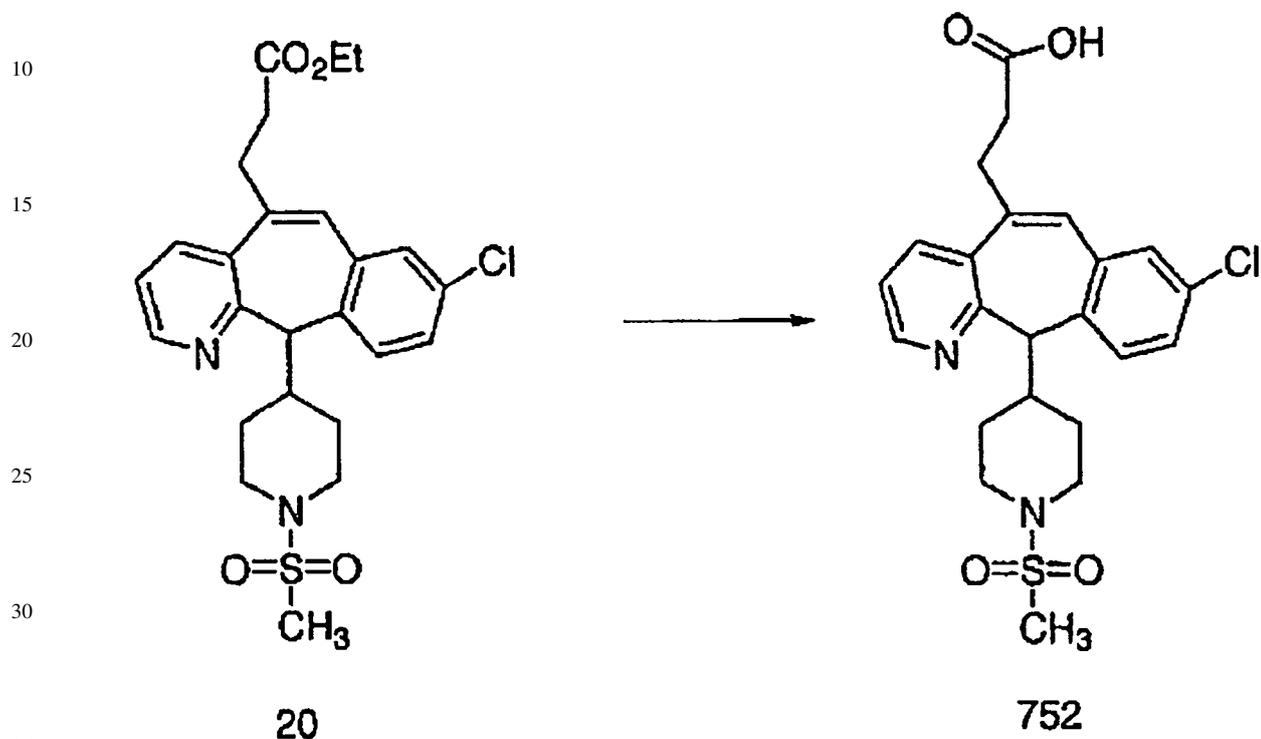
60

65

Ejemplo 473

Etapa A

5 Preparación de Compuesto (752)



40 A una solución agitada de compuesto (20) del Ejemplo 470, Etapa B (0,67 g, 1,37 mmol) en THF (5 ml) se agregó solución de NaOH, 1 N (6,9 ml, 6,88 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad. Luego la solución se acidificó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener el Compuesto (752) en forma de un producto de color amarillo claro (0,33 g, 52% de rendimiento); MH⁺ = 461,1.

45

50

55

60

65

Etapa B

Preparación de Compuesto (753)

5

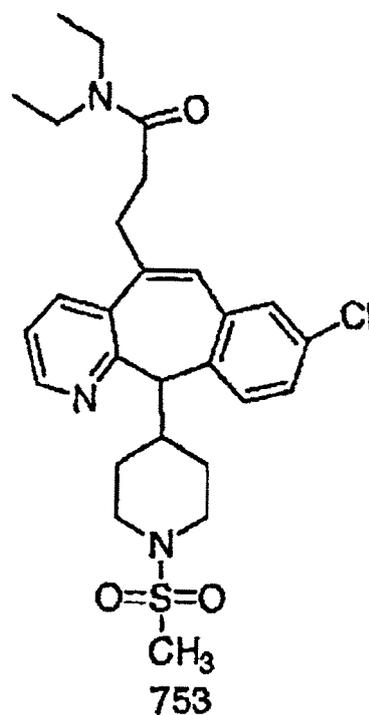
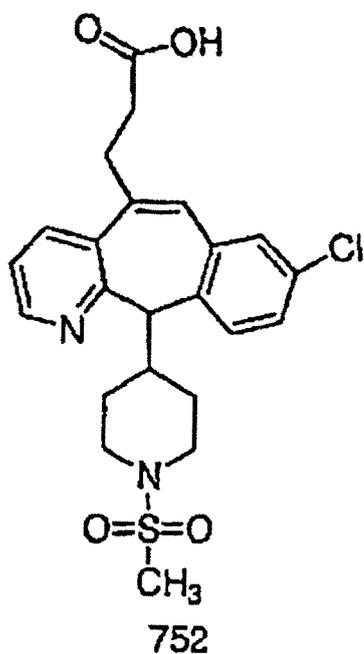
10

15

20

25

30



35

A una solución agitada de compuesto (752) de la Etapa A anterior (0,1 g, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente se agregaron cloruro de oxalilo (0,97 g, 7,62 mmol) y dietilamina (0,47 g, 6,43 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta sequedad. El producto bruto entonces se purificó por medio de la cromatografía de columna, eluyendo con 2% de MeOH-NH_3 /98% de CH_2Cl_2 , a fin de obtener el compuesto (753) en forma de un sólido de color blanco (0,051 g, 49,5% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 516,1$.

Ejemplo 474

40

Preparación de Compuesto (754)

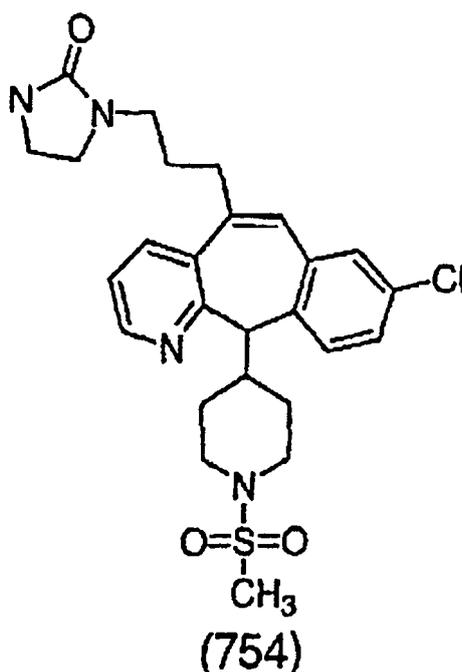
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

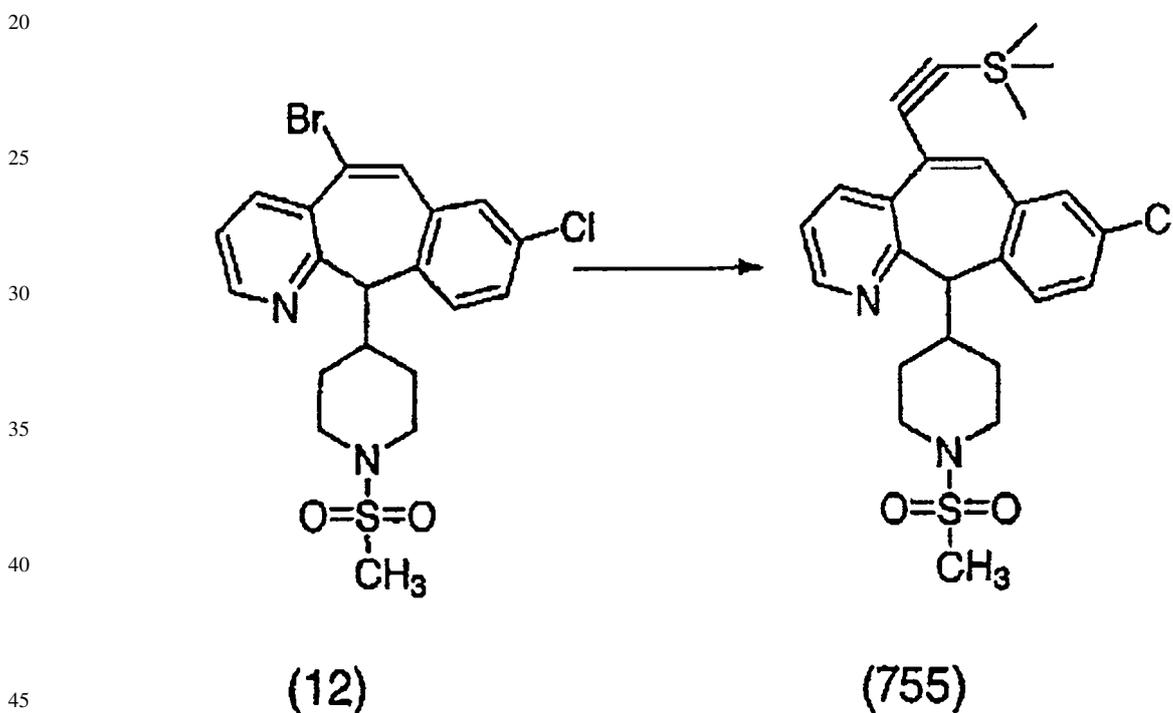
A una solución agitada de 2-imidazolidona (0,22 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se agregó NaH (0,28 g, 2,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución luego se agregó a una solución de Compuesto (22) del Ejemplo de preparación 3, Etapa C (0,67 g, 1,3 mmol) en DMF (20 ml), bajo entrada de nitrógeno, a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 2 horas, se concentró hasta sequedad, luego se extrajo con CH₂Cl₂-NaHCO₃ saturado. La capa orgánica combinada luego se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de MeOH-NH₃/97% de CH₂Cl₂, a fin de obtener un sólido de color amarillo claro (754) (0,17 g, 25% de rendimiento; MH⁺ = 515,1).

10
Ejemplo 475

Preparación de Compuesto (762)

15 Etapa A

Preparación de Compuesto (755)



A una solución agitada de Compuesto (12) del Ejemplo de preparación 2, Etapa B (15,75 g, 0,336 mmol) en DMF (200 ml) bajo entrada de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregaron trimetilsililacetileno (12,14 g, 124 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,47 g, 0,67 mmol), Et₃N (13,1 ml, 94 mmol), CuI (0,89 g, 4,7 mmol) y NaI (1,53 g, 10 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad, luego se extrajo con CH₂Cl₂-H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 20% de EtOAc/80% de hexano, a fin de obtener el producto (755) (12,35 g, M = 485).

60

65

Etapa B

Preparación de Compuesto (756)

5

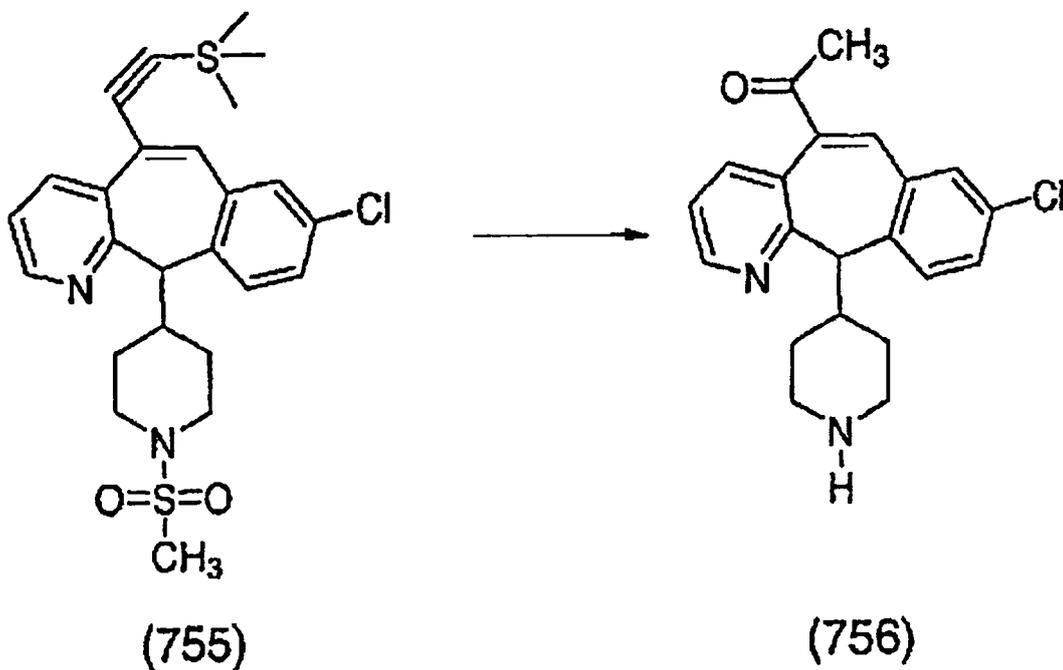
10

15

20

25

30



35

Una solución de compuesto (755) de la Etapa A anterior (4,48 g, 9,24 mmol) en HCl concentrado (100 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. Luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se alcalinizó con solución de NaOH al 50% (p/p) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un sólido blanquecino (756) (4,40 g, 100% de rendimiento); MH⁺ = 353,1.

40

Etapa C

Preparación de Compuesto (757)

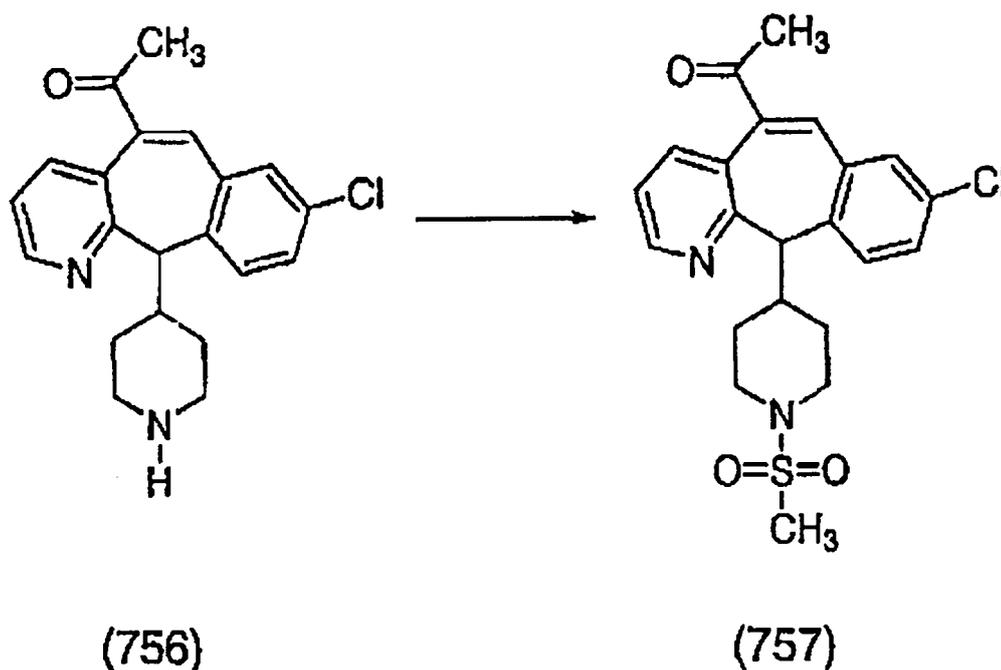
45

50

55

60

65

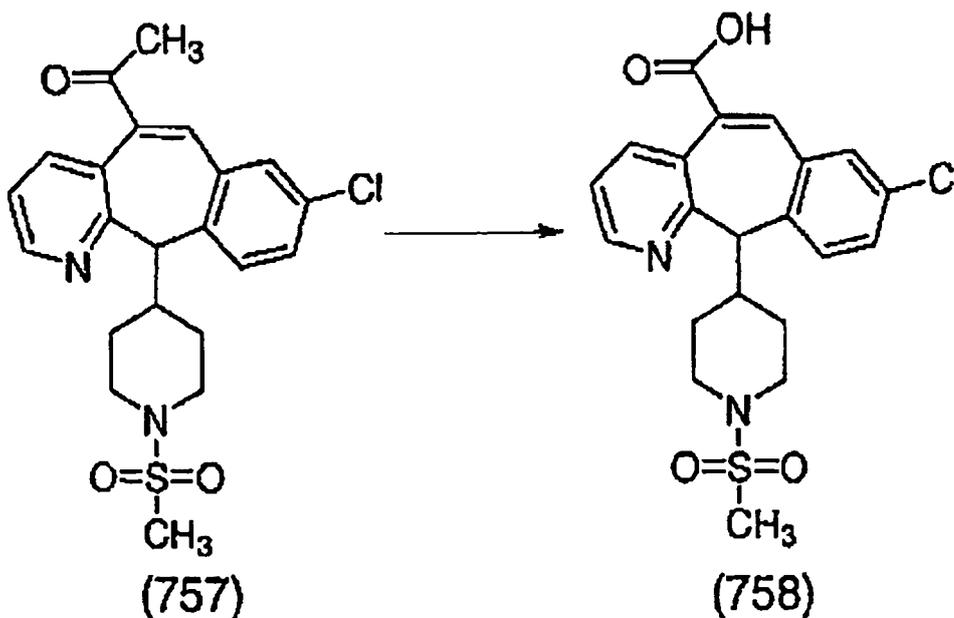


ES 2 284 686 T3

A una solución agitada de Compuesto (756) de la Etapa B (3,15 g, 8,93 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregaron Et_3N (2,5 ml, 17,85 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (0,51 g, 4,46 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se lavó la solución con NaHCO_3 saturado, y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a fin de obtener un producto bruto (4,31 g, 100% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 431,1$.

Etapa D

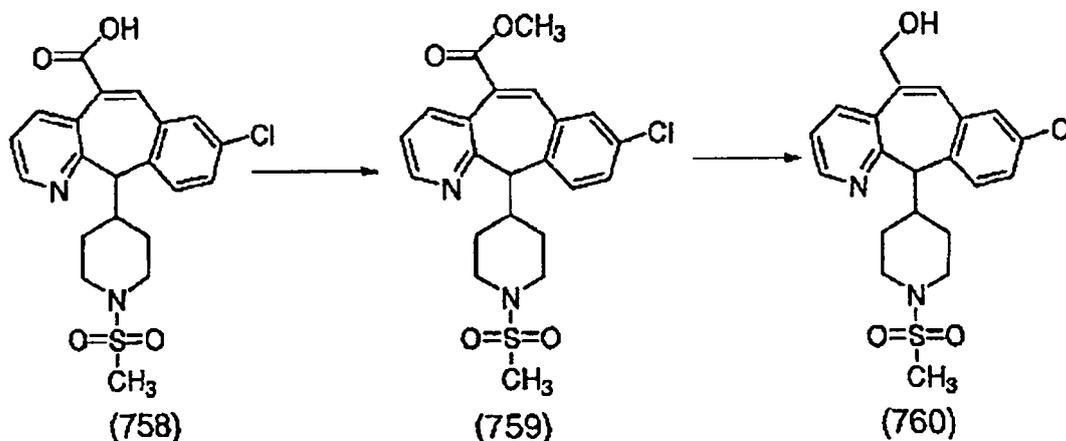
Preparación de Compuesto (758)



La solución de Compuesto (757) de la Etapa C (3,84 g, 8,91 mmol) en NaClO al 4% (150 ml) y solución de NaOH al 45% (15 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente; a continuación, se agregó solución de bisulfito de sodio saturado (150 ml). La solución entonces se ajustó a $\text{pH} = 6,5$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color amarillo claro (3,31 g, 86% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 433,1$.

Etapa E

Preparación de Compuesto (759)



A una solución agitada de compuesto (758) de la Etapa D (3,31 g, 7,65 mmol) en tolueno (80 ml) y MeHO (50 ml) en nitrógeno, a temperatura ambiente, se agregó (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano) (3,4 ml, 68,8 mmol), a 0°C , hasta que la solución incolora se tornó una solución de color amarillo. La solución resultante se agitó a 0°C durante media hora, y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un producto bruto (759).

A una solución agitada en enfriamiento del producto bruto (759) anterior, en THF (30 ml) a 0°C se agregó DIBAL (15,3 ml, 15,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, y luego se extrajo con ácido cítrico al 10% y solución de NaOH, 1 N. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad, a fin de lograr un sólido de color amarillo claro (760) (2,90 g, 90% de rendimiento) MH⁺ = 419,1.

5

Etapa F

Preparación de Compuesto (761)

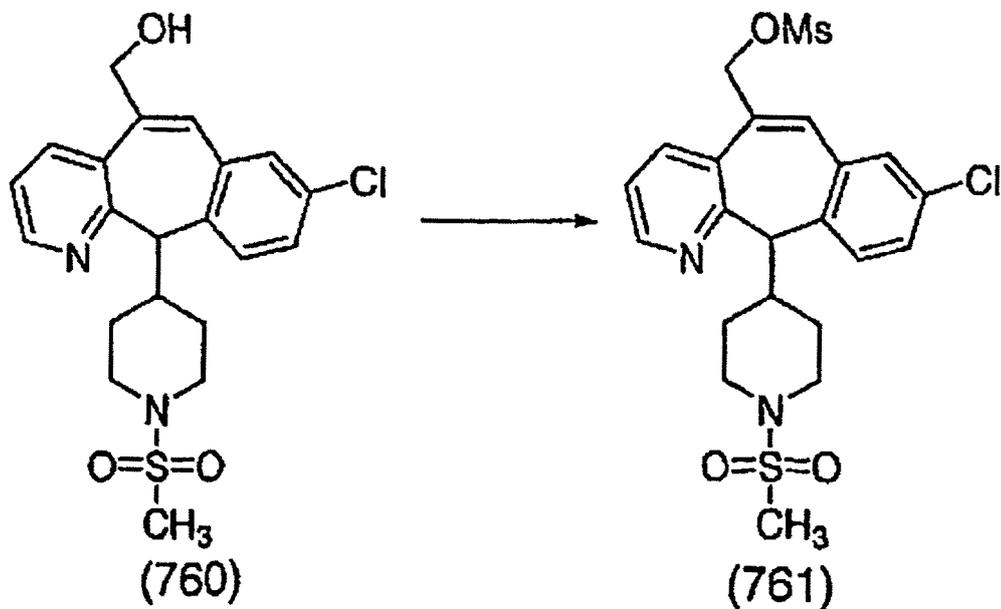
10

15

20

25

30



35

Con la reacción de compuesto (760) esencialmente de la misma manera que en la Etapa C anterior, se preparó compuesto (761).

Etapa G

Preparación de Compuesto (762)

40

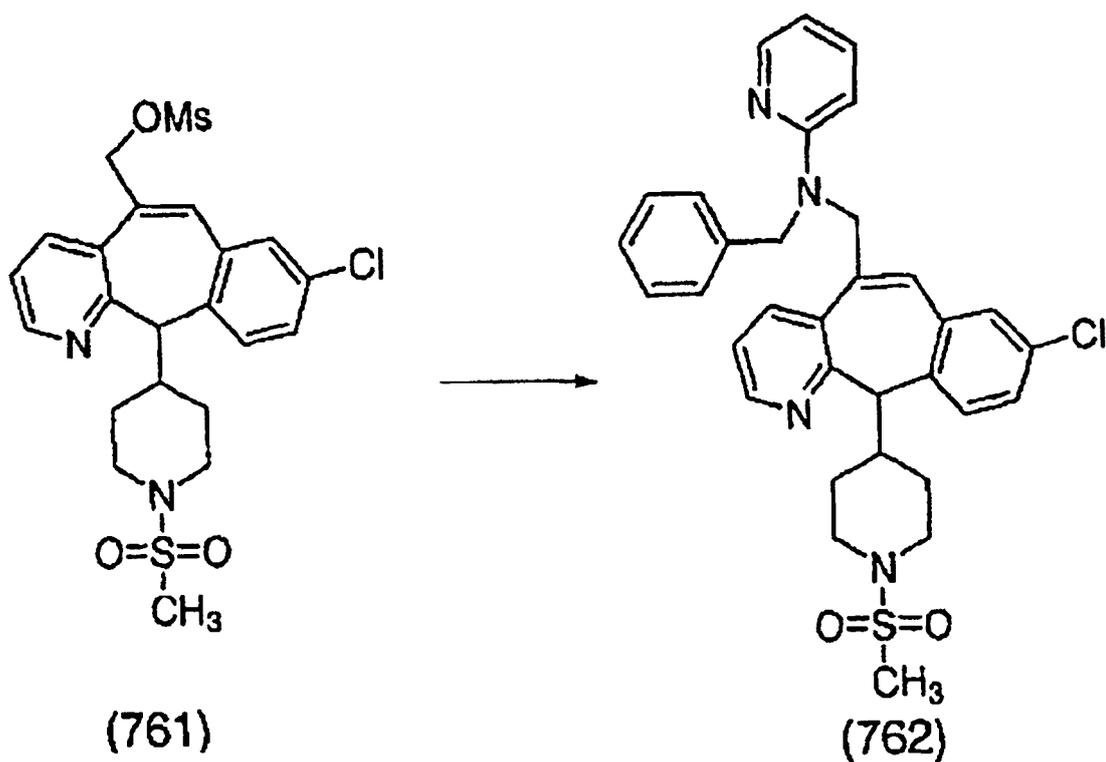
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

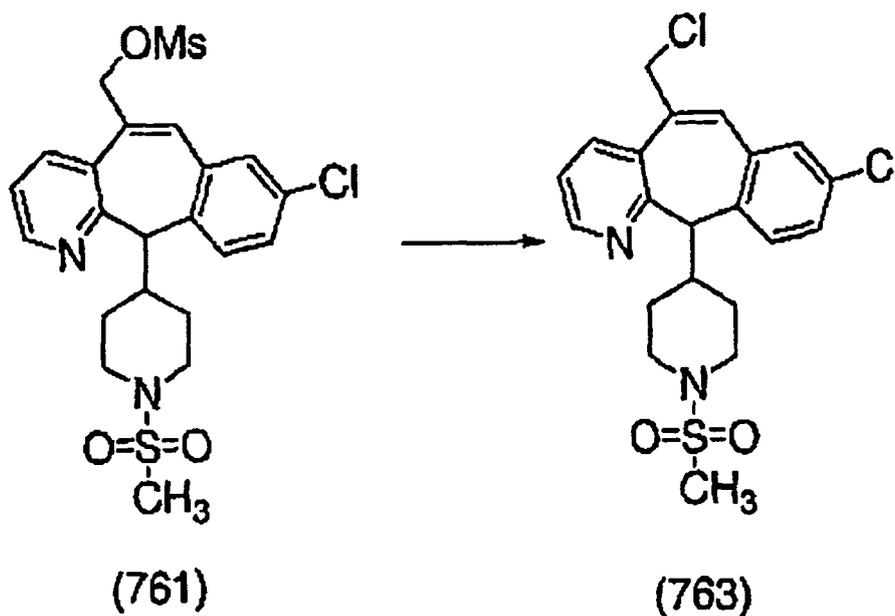
A una solución agitada de 2-bencilaminopiridina (0,115 g, 0,624 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó NaH (9,81 g, 0,41 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A una solución agitada de compuesto mesilato de la Etapa F (0,2 g, 0,41 mmol) en DMF (10 ml) bajo entrada de nitrógeno, se agregó la solución de 2-bencilaminopiridina en DMF anterior. La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 3 horas, se concentró hasta sequedad, y luego se extrajo con CH₂Cl₂-NaHCO₃ sat; a continuación, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 5% de MeOH-NH₃/CH₂Cl₂, a fin de lograr un sólido de color amarillo claro (762) (0,03 g, 13% de rendimiento); MH⁺ = 585,1.

Ejemplo 476

Preparación de Compuesto (768).

Etapa A

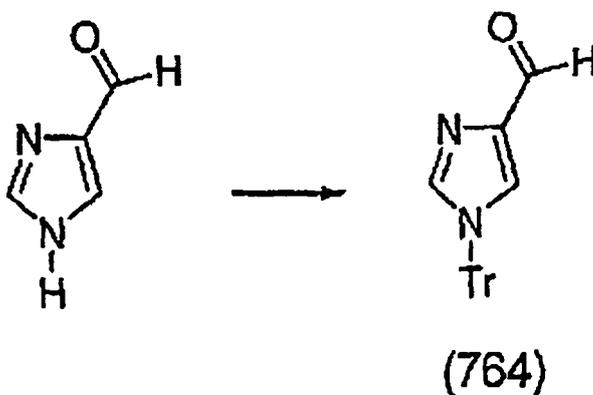
Preparación de Compuesto (763)



Esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo 475, Etapa E, se preparó el compuesto (763).

Etapa B

Preparación de Compuesto (764)



A una solución agitada de 4(5)-imidazolcarboxaldehído (20,0 g, 0,208 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml), se agregó Et₃N (29,0 ml, 0,208 mmol). La solución luego se enfrió hasta 0°C, y se le agregó cloruro de trifenilmetilo (52,8 g, 0,18 mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se lavó con salmuera, con agua, y se concentró hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color blanco (63,0 g, 98% de rendimiento); MH⁺ = 339,1.

Etapa C

Preparación de Compuesto (765)

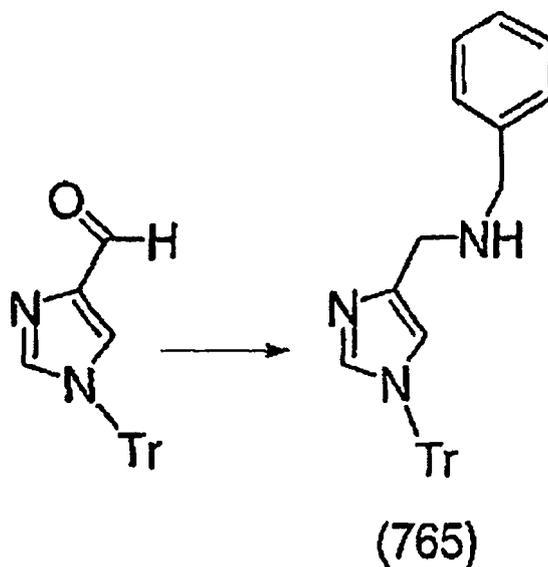
5

10

15

20

25



30

35

A una solución agitada de material inicial de bencilamina (0,99 g, 8,87 mmol) en MeOH (50 ml), bajo entrada de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregaron acetato de sodio (0,73 g, 8,87 mmol), tamices moleculares 3°A (3,0 g) y aldehído (3,0 g, 8,87 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego, se agregó NaBH₄ (0,67 g, 17,74 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas y se concentró hasta sequedad. A continuación, se extrajo con CH₂Cl₂-NaOH, 1 N. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% de MeOH-NH₃/98% de CH₂Cl₂, a fin de obtener un aceite de color amarillo claro (3,75 g, 98% de rendimiento); MH⁺ = 430,2.

40

Etapa D

Preparación de Compuesto (767)

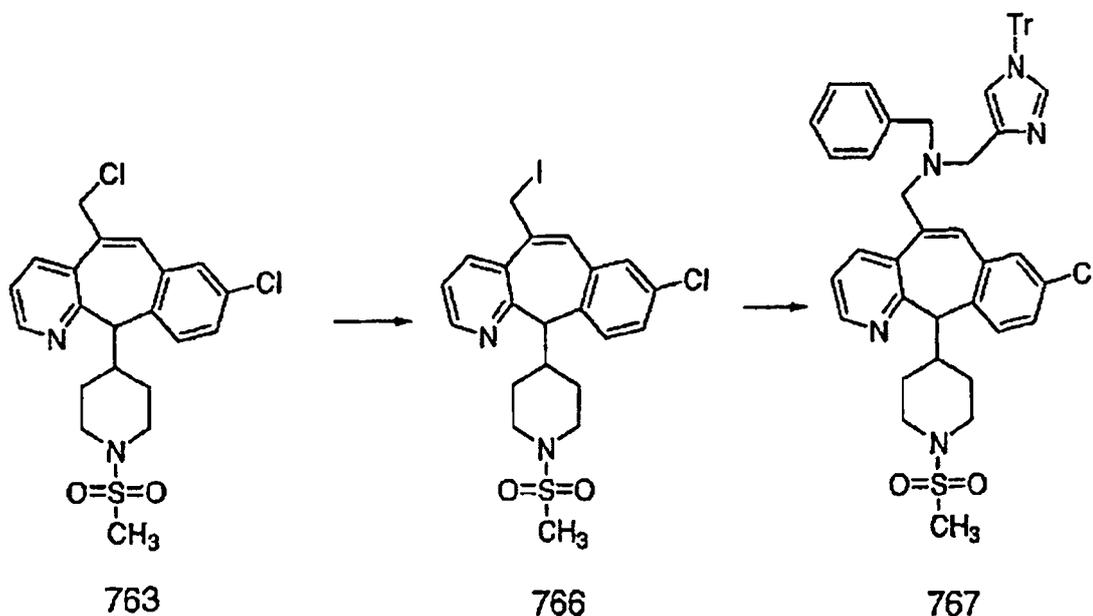
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

A una solución agitada de compuesto (764) de la Etapa B (0,41 g, 1,14 mmol) en DMF (10 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó NaH (0,02 g, 0,84 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 A una solución agitada de compuesto (763) de la Etapa A (0,4 g, 0,84 mmol) en acetona (30 ml) bajo entrada de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó NaI (0,12 g, 0,84 mmol). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 1 hora, y luego se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto (766). Al compuesto bruto (766) se agregaron DMF (10 ml) y la solución de compuesto (764) anterior y NaH (0,02 g, 0,84 mmol). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante la noche, y luego se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía
10 de columna en gel de sílice, eluyendo con 2% de MeOH-NH₃/98% de CH₂Cl₂, a fin de obtener el compuesto (767) en forma de un sólido de color amarillo (0,23 g, 33% de rendimiento); MH⁺ = 830,4.

Etapa E

15

Preparación de Compuesto (768)

20

25

30

35

40

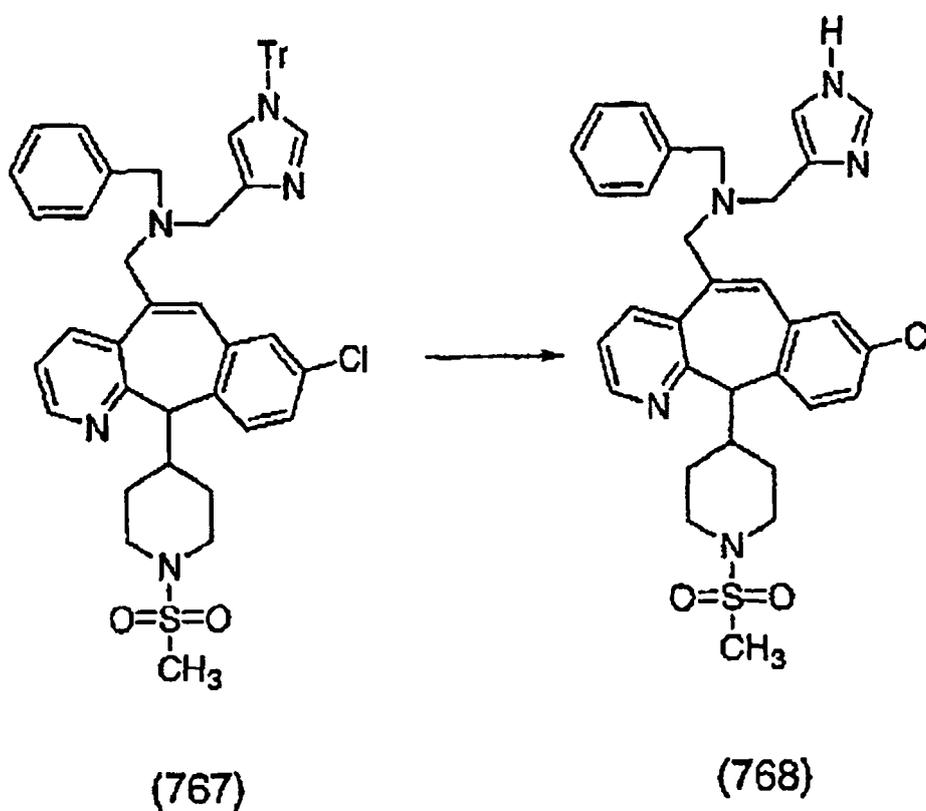
45

50

55

60

65

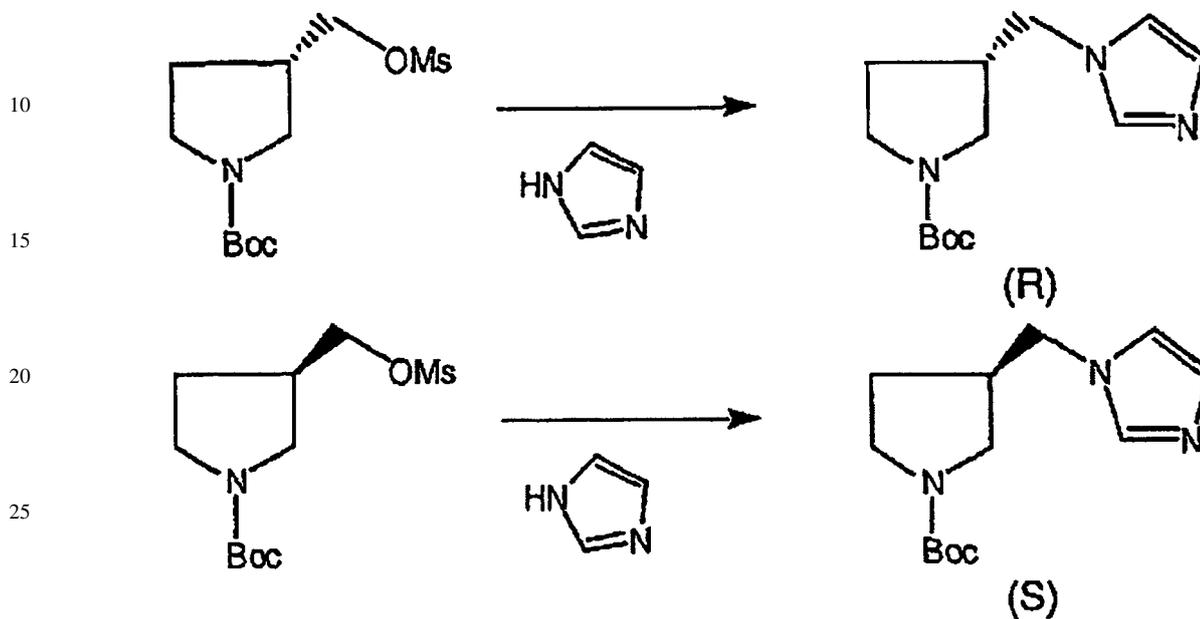


Una solución de compuesto (767) de la Etapa C (0,238 g, 0,29 mmol) en 80% de ácido acético en H₂O se calentó hasta reflujo durante 2 horas, y luego se concentró hasta sequedad, y se extrajo con CH₂Cl₂-NaOH, 1 N. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de MeOH-NH₃/97% de CH₂Cl₂, a fin de lograr un sólido de color blanco (0,10 g, 62% de rendimiento); M = 588,2.

Ejemplo de preparación 62

Etapa A

5 *1N-ter-Butoxicarbonil-3(R) y 3(S)-(1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidinas*

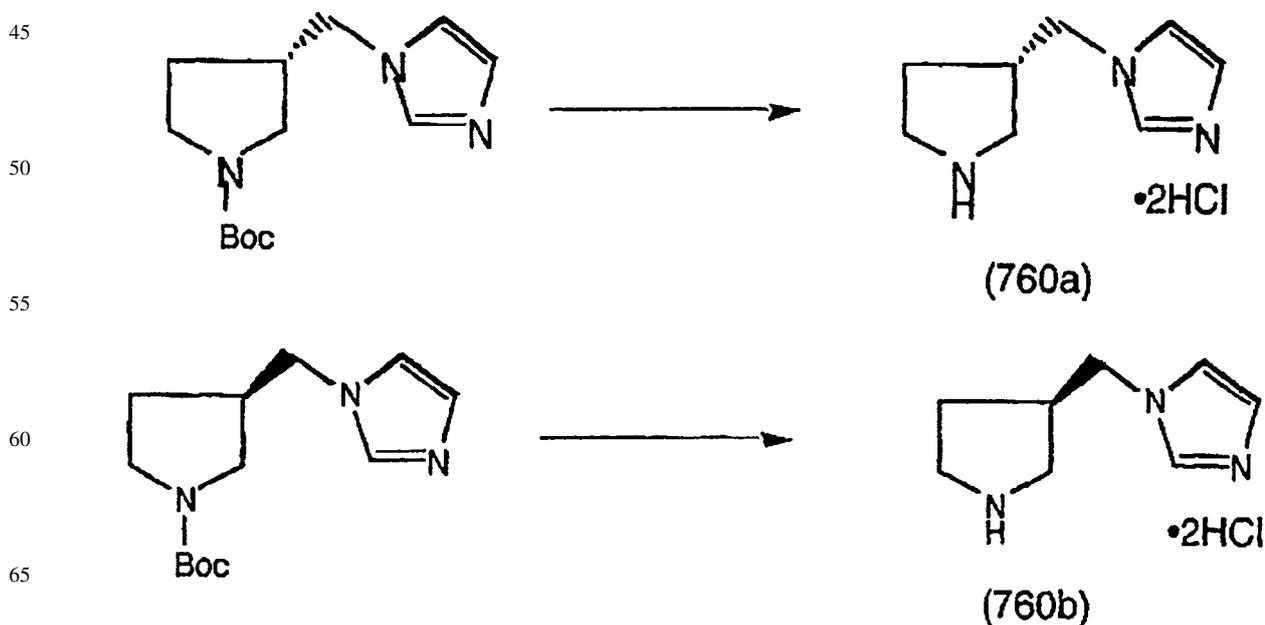


Se disolvió 3(R)-(3-metanosulfoniloximetil)pirrolidina (*J. Med. Chem.*, 1990; 33; 77-77) (0,993 g; 3,56 mmol) en DMF anhidra (25 ml), y se agregó imidazol sódico (0,6 g, 10 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. Se evaporó el extracto de CH_2Cl_2 hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (1,1409 g, 100%); ESMS: FABMS ($M + 1$) = 252; δ_{H} (CDCl_3): 1,45 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 2H), 3,9 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

De manera similar, se preparó el isómero (S) a partir de 3(S)-(3-metanosulfoniloximetil)pirrolidina (0,993 g, 3,56 mmol), a fin de obtener el compuesto del título (1,1409 g, 100%).

Etapa B

45 *3(R) y 3(S)-(1H-imidazol-1-il)metil] pirrolidinas*



ES 2 284 686 T3

El compuesto del título (0,48 g, 1,91 mmol) de la Etapa A se agitó en HCl, 4 N, en dioxano (10 ml) durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título, que se usó para acoplar el ácido tricíclico.

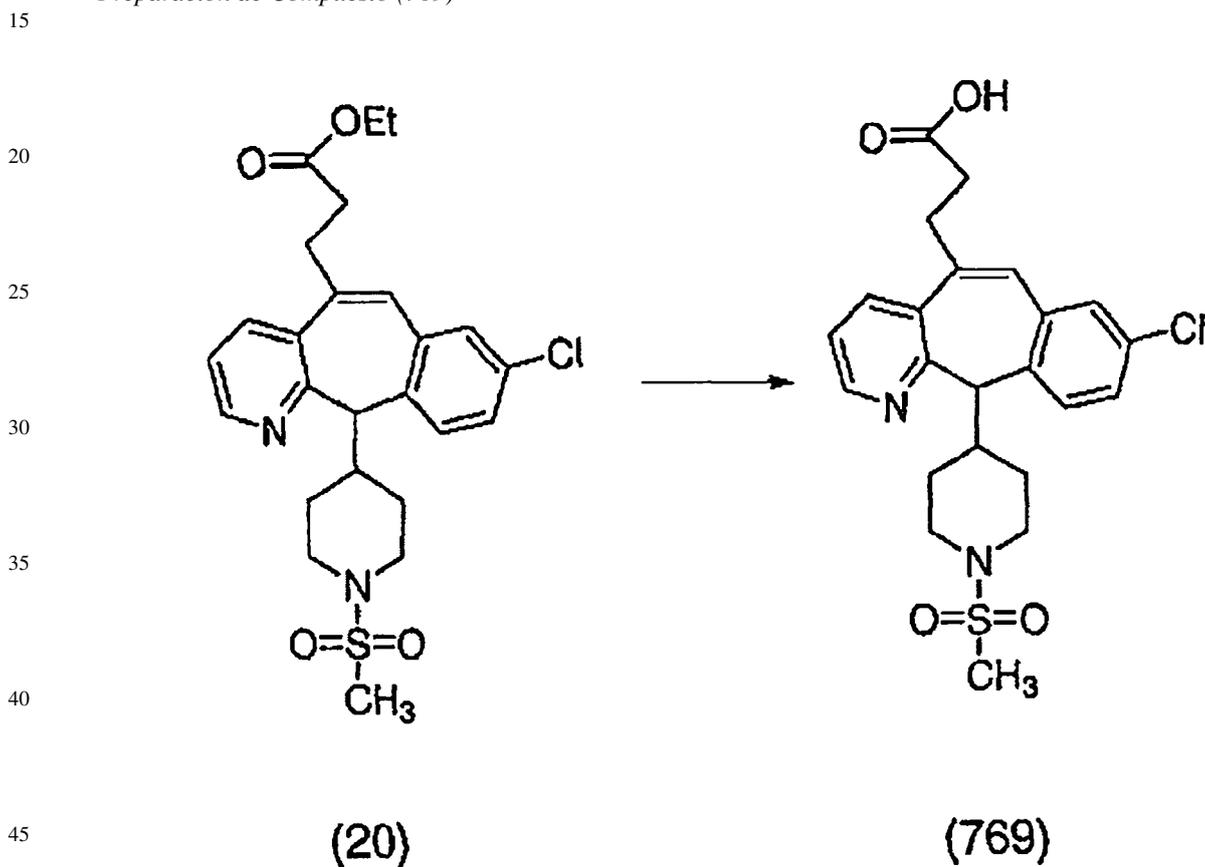
5 De manera similar, se preparó el isómero (S).

Ejemplo 477

10 Preparación de Compuesto (771)

Etapa A

15 Preparación de Compuesto (769)



50 A una solución agitada de compuesto (20) del Ejemplo de preparación 3, Etapa B (4,86 g, 9,94 mmol) en EtOH (100 ml) se agregó LiOH, 1 N (80 ml). La solución resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad; luego, se disolvió en CH₂Cl₂. La solución entonces se ajustó a pH = 6,5-7,0 con HCl, 1 N. La capa acuosa luego se separó y se concentró hasta sequedad, y a continuación, se disolvió en THF a fin de obtener la sal de litio (4,86 g, 100% de rendimiento); M + Li = 467,1.

55

60

65

Etapa B

Preparación de Compuesto (771)

5

10

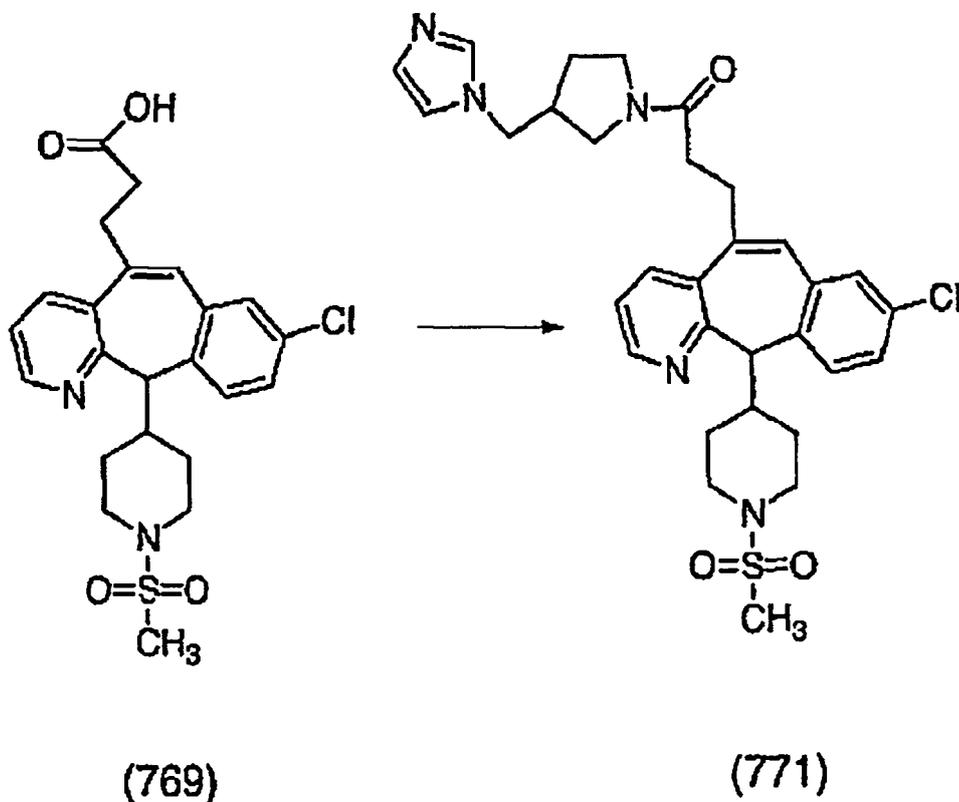
15

20

25

30

35



40

45

A una solución agitada de compuesto (769) de la Etapa A anterior (0,38 g, 0,84 mmol) en DMF (10 ml) bajo entrada de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregaron compuesto (770) del Ejemplo de preparación 62 (0,163 g, 1,09 mmol), benzotriazolil-N-oxitris (dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato (0,44 g, 1,01 mmol) y Et₃N (0,5 ml, 3,36 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad; luego, se extrajo con CH₂Cl₂-10% de ácido cítrico. La capa orgánica combinada entonces se lavó con NaHCO₃ saturado, con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de MeOH-NH₃/CH₂Cl₂ a fin de obtener un sólido de color amarillo claro (0,12 g); M = 594,2.

Ejemplo de preparación 63

50

Compuesto (772)

Etapa A

1N-ter-Butoxicarbonil-4-hidroxi-piperidina

55

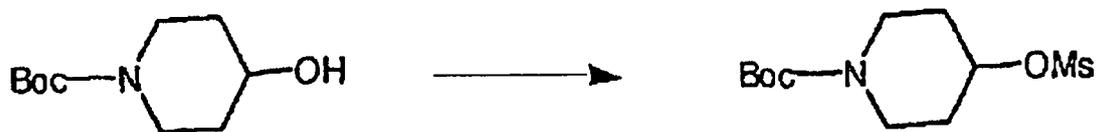
60



65

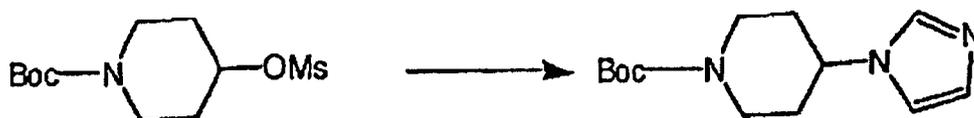
A una solución de 4-hidroxi-piperidina (2 g, 19,78 mmol) y trietilamina (4,16 ml, 29,67 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se agregó di-ter-butildicarbonato (5,18 g, 23,72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta obtener el compuesto del título (3,95 g, 99%). FABMS (M + 1) = 202.

Etapa B

1N-ter-Butoxicarbonil-4-metanosulfoniloxi-piperidina

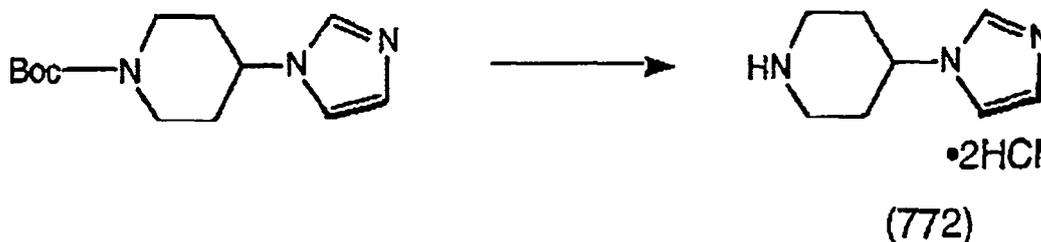
15 El compuesto del título de la Etapa A anterior (3,5 g, 17,39 mmol) y trietilamina (4,85 ml, 34,79 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (30 ml), y la mezcla se agitó en nitrógeno a 0°C . Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,62 ml, 20,88 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la solución con CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, con agua, y se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (4,68 g, 96,4%). ESMS: $m/z = 280$ (MH^+).

Etapa C

1N-ter-Butoxicarbonil-4-(1H-imidazol-1-il)-piperidina

35 Una solución del compuesto del título de la Etapa B (4,0 g, 14,32 mmol) en DMF (120 ml) se agregó a una solución agitada de NaH (0,52 g, 21,66 mmol) e imidazol (1,46 g, 21,47 mmol) en DMF (20 ml), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. Se evaporó la DMF al vacío, y el producto bruto resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y el CH_2Cl_2 se evaporó para dejar el residuo del título, que se sometió a la cromatografía en gel de sílice usando 3% (10% de NH_4OH conc. en metanol)- CH_2Cl_2 como eluyente, a fin de lograr el compuesto del título (0,94 g, 26%). FABMS ($M + 1$) = 252; ^1H (CDCl_3): 1,4 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,0 (dd, 2H), 2,8 (dt, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

Etapa D

4(1H-Imidazol-1-il)-piperidina

60 El compuesto del título (0,21 g, 0,836 mmol) de la Etapa C se agitó en HCl, 4 N, en dioxano (5 ml) durante 2 horas, y luego se evaporó hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del título (772), que se usó para acoplar el ácido tricíclico.

Ejemplo 478

Preparación de Compuesto (773)

5

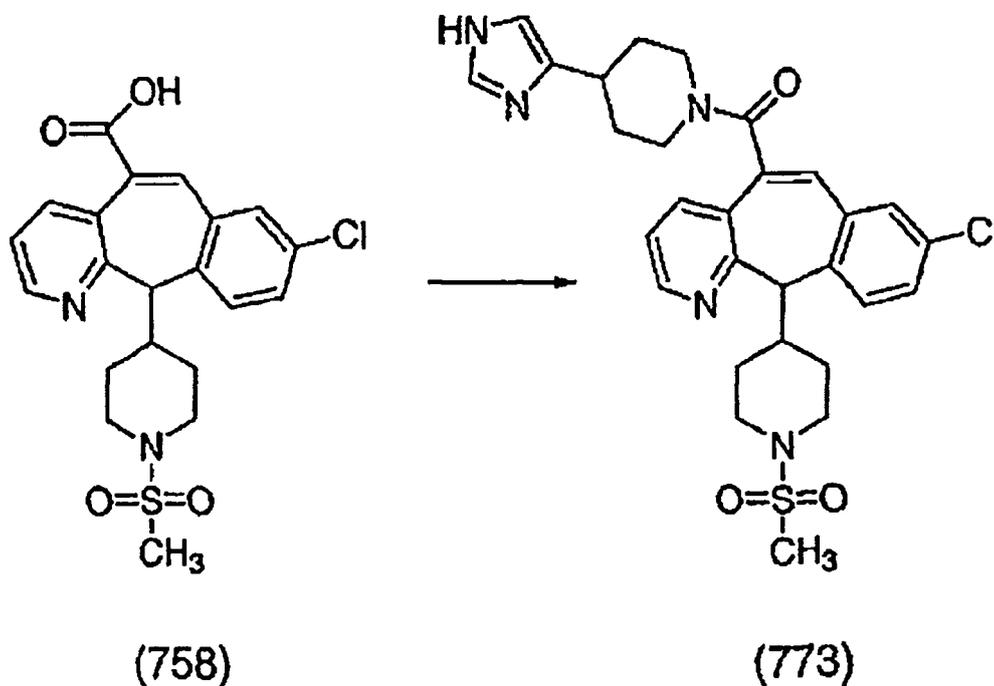
10

15

20

25

30



35

40

45

50

55

60

65

A una solución agitada de compuesto (758) del Ejemplo 475, Etapa D (0,2 g, 0,46 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), en nitrógeno a temperatura ambiente, se agregaron compuesto (772) del Ejemplo de preparación 63, Etapa D (0,19 g, 0,55 mmol), benzotriazolil-N-oxitris-(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato (0,25 g, 0,55 mmol) y Et_3N (0,3 ml, 1,85 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad; luego, se extrajo con CH_2Cl_2 -10% de ácido cítrico. La capa orgánica combinada entonces se lavó con NaHCO_3 saturado, con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante la cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con 3% de $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a fin de obtener un sólido de color blanco (773) (0,013 g, 5% de rendimiento); $M = 566,2$.

Ejemplo 479

Preparación de Compuestos (774-777)

5

10

15

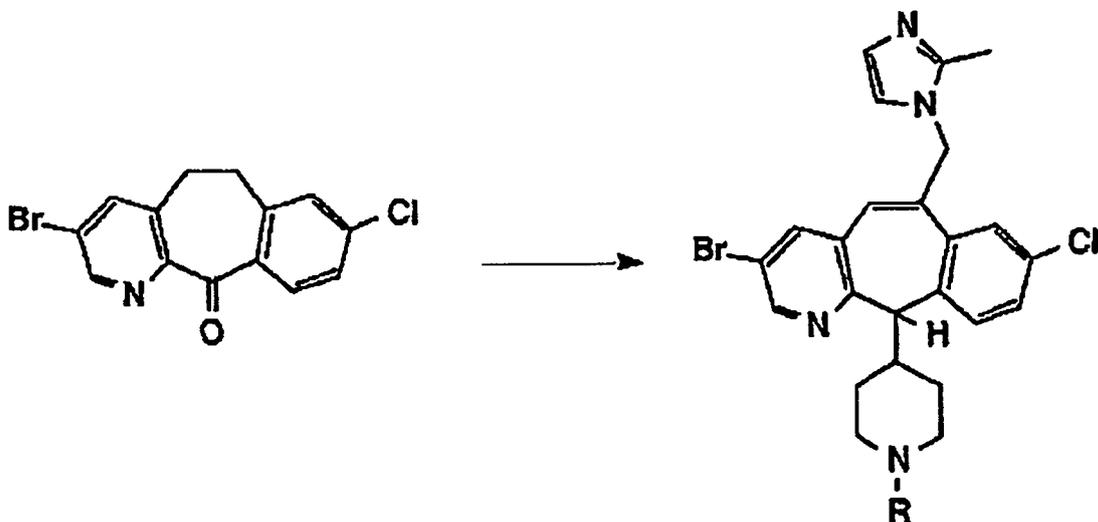
20

25

30

35

40



R = N-BOC

(774) (enantiómero 1) (M + 1 = 584)

(775) (enantiómero 2) (M + 1 = 584)

R = H

(776) (enantiómero 1)

(777) (enantiómero 2)

45

50

55

60

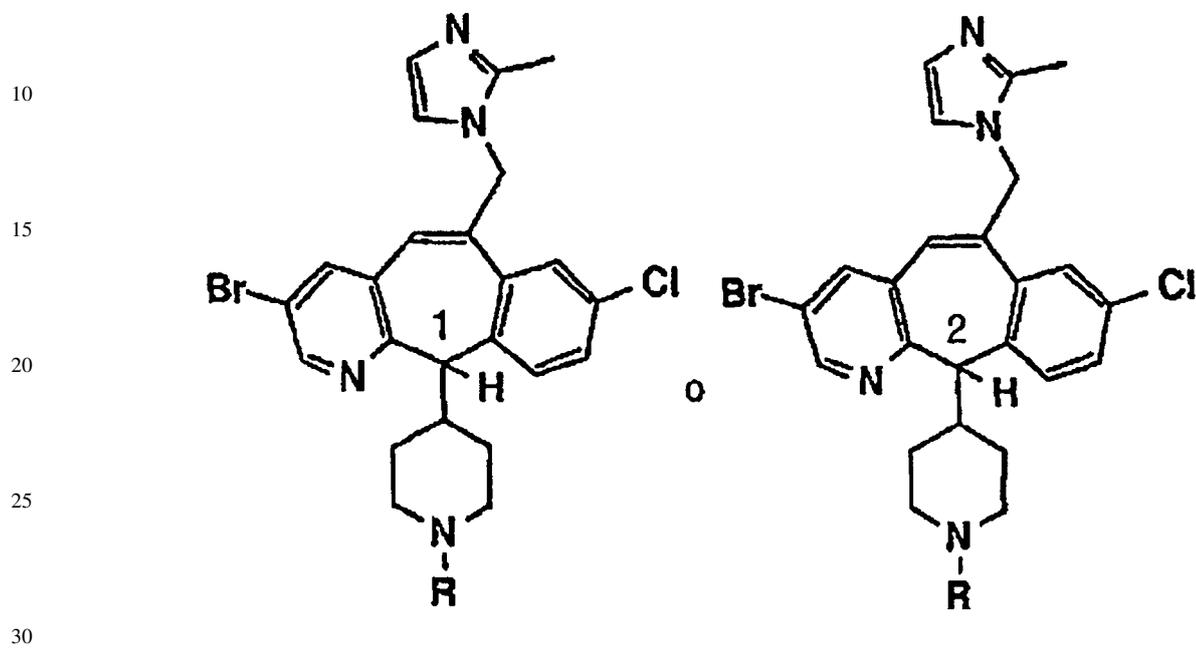
65

Se hizo reaccionar 3-bromo-8-cloroacetona (Patente de los Estados Unidos Nro. 5.977.128, Ejemplo de preparación 11, Etapa A (1999)) esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23 y el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (774) y (775). Los compuestos (774) y (775) luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener los enantiómeros (776) y (777).

Ejemplo 480

Preparación de Compuestos (778) y (779).

5 Esencialmente de la misma manera que en los Ejemplos (420) y (421), se prepararon los compuestos (778) y (779).



35

40

45

50

55

60

65

Compuesto Nro.	R =	Enantiómero	FABMS (M + 1)
778		1	628
779		2	628

ES 2 284 686 T3

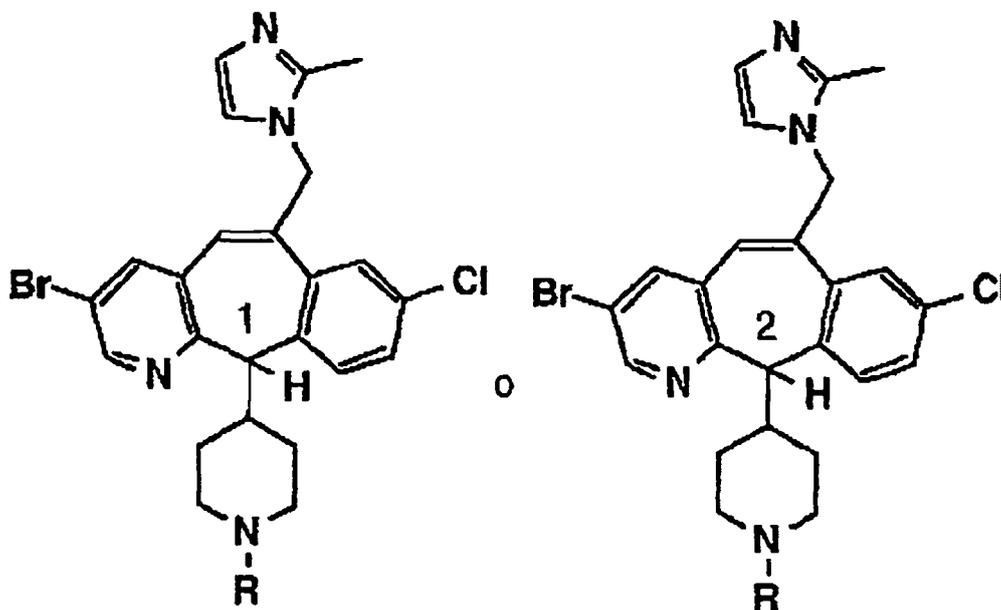
Información física.

(778): ¹H RMN (Varians 400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8,564 (1H, d, J = 2 Hz), 7,784 (1H, d, J = 2 Hz), 7,624 (1H, d, J = 2 Hz), 7,51-7,37 (5H, m), 7,305 (1H, s), 7,267 (1H, s), 6,870 (1H, s), 6,867 (1H, s), 6,579 (1H, s), 5,282 (1H, d, J = 16 Hz), 5,031 (1H, d, J = 17 Hz), 4,576 (1H, s), 3,176 (4H, br ddd, J = 6; 14 y 58 Hz), 2,485 (3H, s), 1,950 (4H, dd, J = 6 y 9 Hz); MS (m/e) 630 (M + H): 340; 327; 293; 263; 249; HRMS (Jeol JMS-HX110A) calc. para C₃₁H₂₇BrClN₇O 628,1227 (M + 1); hallado: 628,1229.

10 Ejemplo 481

Preparación de Compuestos (780) y (781)

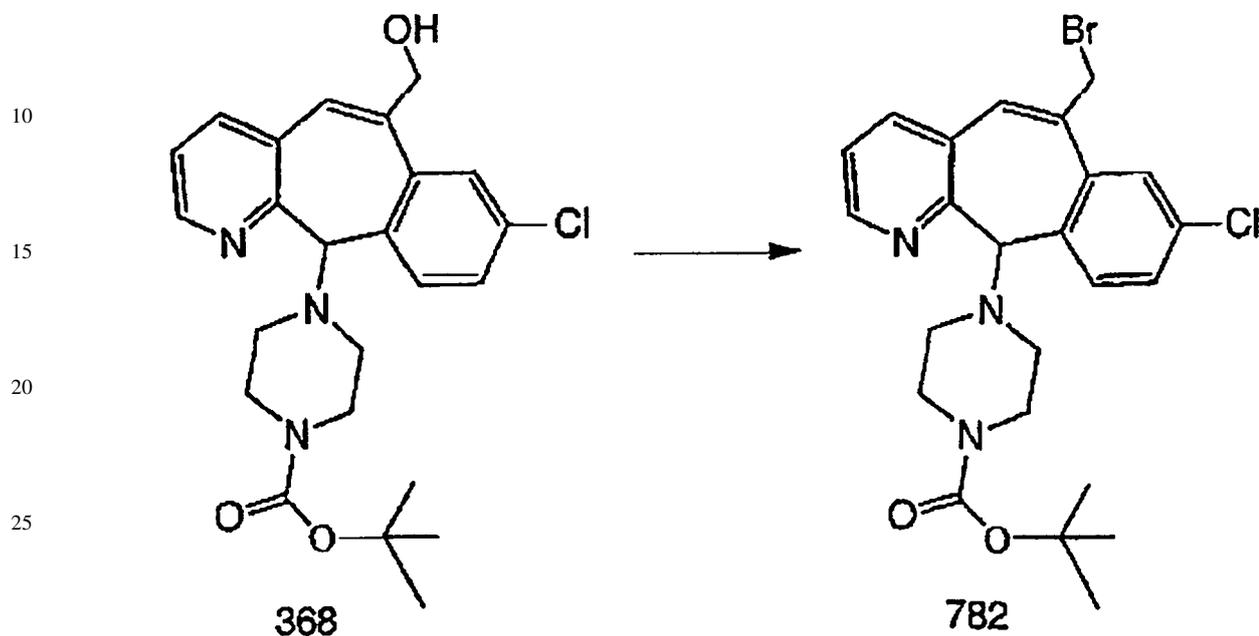
Esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo 70, se prepararon los compuestos (780) y (781).



Compuesto Nro.	R =	Enantiómero	FABMS (M + 1)
780		1	562
781		2	562

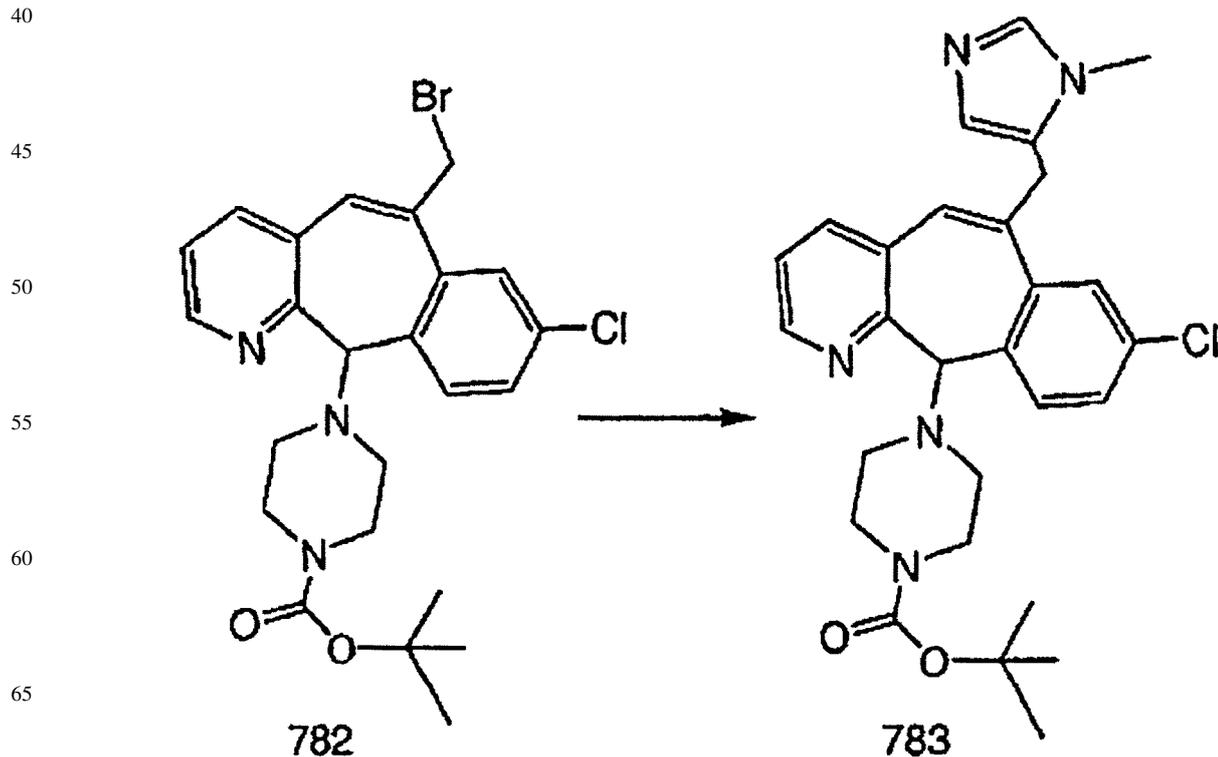
Ejemplo de preparación 64

Etapa A

5 *Compuesto (782)*

35 El compuesto (368) del Ejemplo de preparación 42, Etapa C (2,34 g, 5,29 mmol) se disolvió en 25 ml de CH_2Cl_2 a 0°C . Se agregaron PPh_3 (1,66 g, 6,34 mmol) y NBS (1,03 g, 5,82 mmol). Después de 90 minutos, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado, con salmuera, y se secó con MgSO_4 . El producto bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (4:1 hexanos/ EtOAc a 2:1) a fin de lograr 1,8 g de compuesto (782), en forma de un sólido de color amarillo claro. MS $M + 1$: 504.

Etapa B

40 *Compuesto (783)*

ES 2 284 686 T3

Se disolvió 5-yodo-1N-metilimidazol (455 mg, 2,18 mmol) en 10 ml de THF, a temperatura ambiente. Se agregó EtMgBr (2,4 ml, 1,0 M, en THF), gota a gota. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregaron entonces 10 ml de solución de THF de CuCN (175 mg, 1,96 mmol) y LiCl (166 mg, 3,9 mmol). Diez minutos más tarde, se agregó el compuesto (782) de la Etapa A anterior (989 mg, 1,96 mmol), en 10 ml de THF. La reacción se agitó durante la noche. Se agregó solución de NH₄Cl saturado a fin de apagar la reacción. La emulsión resultante se filtró a través de un embudo sinterizado, y el filtrado se extrajo con EtOAc, dos veces. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó *in vivo*. El material bruto resultante se cromatografió en una columna de gel de sílice (usando 1:1 de hexanos/EtOAc, luego, 10:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para obtener 330 mg del producto del título. MS M + 1 = 506. Los enantiómeros se separaron en una columna quiral AD.

15 Ejemplo 482

Preparación de Compuesto (784)

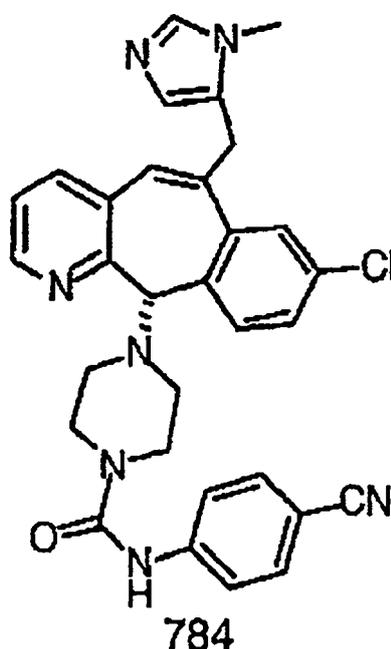
20

25

30

35

40



50

55

60

65

70

Se disolvió el compuesto (783) del Ejemplo de preparación 64, Etapa B, anterior (40 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml), a temperatura ambiente, y luego, se agregó TFA (0,5 ml). Después de 2 horas, se evaporó el solvente *in vivo*, y se coevaporó con PhCH₃, dos veces. La mezcla bruta luego se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml), y se agregó Et₃N, gota a gota, hasta que la solución se tornó alcalina por papel PH. Se agregó isocianato de 4-cianofenilo (14 mg). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se evaporó *in vivo*, hasta sequedad. El material bruto luego se purificó usando una placa de TLC prep. (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH), a fin de obtener 23 mg de compuesto (784) en forma de un sólido de color blanco. MS M + 1: 550.

Ejemplo 483

Preparación de Compuesto (785)

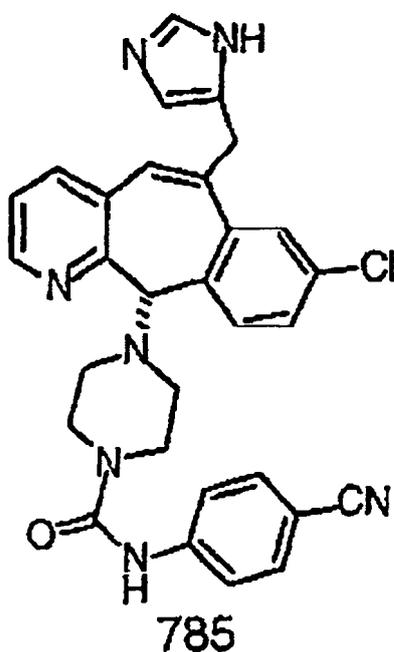
5

10

15

20

25



30

El compuesto (785) se preparó siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo de preparación 64 y el Ejemplo 482, sustituyendo con 4-yodo-1-tritilimidazol, el 5-yodo-1N-metilimidazol.

Ejemplo 484

Preparación de Compuestos (786) y (787)

40

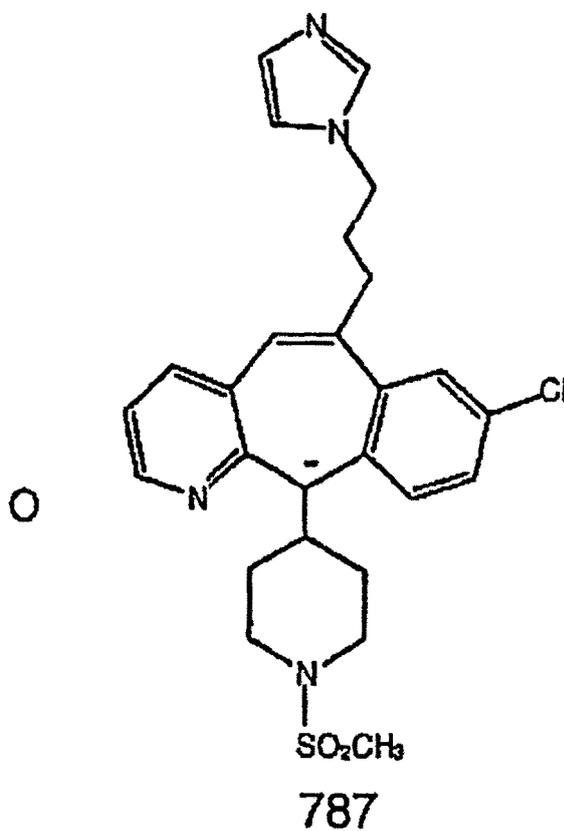
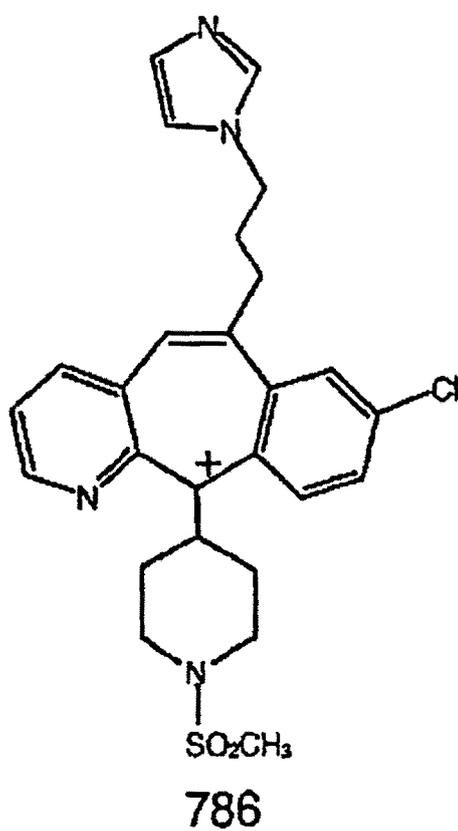
45

50

55

60

65



ES 2 284 686 T3

Los compuestos (786) y (787) se prepararon siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo de preparación 7, sustituyendo con cetonas (15) y (16) del Ejemplo de preparación 2, Etapa D, las cetonas (9) y (10).

5 Compuesto (786): $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = +15,3$;

Compuesto (787): $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = -13,4$.

Ejemplo 485

10

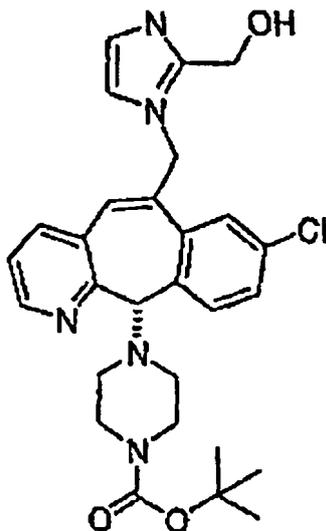
Preparación de Compuesto (788)

15

20

25

30



35

Seguindo esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 33, Etapas E-H, sustituyendo con compuesto (365) al compuesto (281), y con 2-hidroximetilimidazol el 1-metil-imidazol, se preparó el compuesto (788).

40

(788): 1H RMN (Varians 400 MHz, $CDCl_3$, ppm): $\delta = 8,5$ (1H, dd), 7,34 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,04 (1H, s), 6,9 (1H, s), 6,6 (1H, s), 5,37 (2H, dd), 4,8 (2H, dd), 4,6 (1H, s), 3,2 (5H, br s), 2,0 (2H, br s), 1,9 (2H, br s), 1,4 (9H, s).

Ejemplo de preparación 65

Etapa A

45

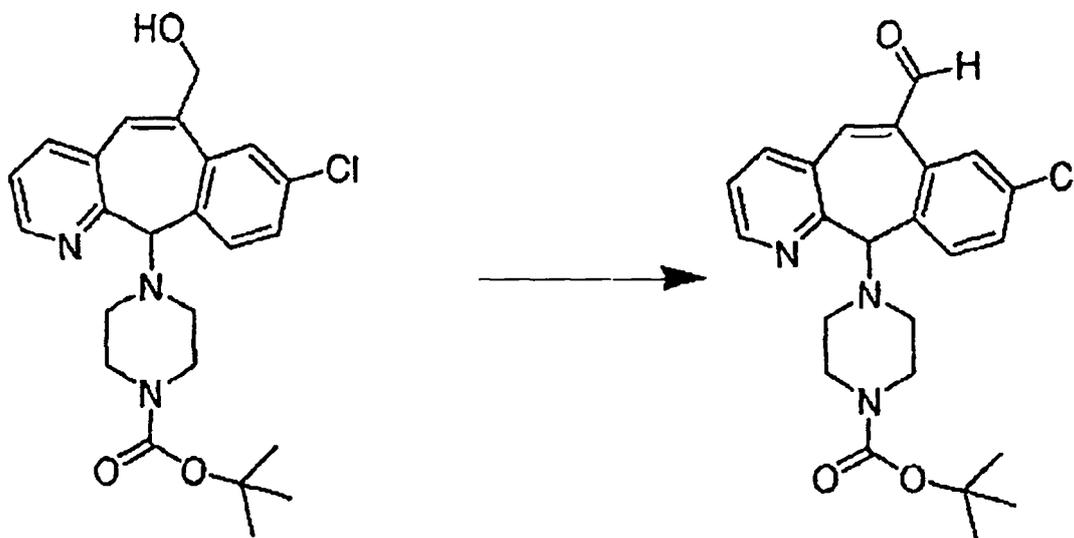
Compuesto (789)

50

55

60

65

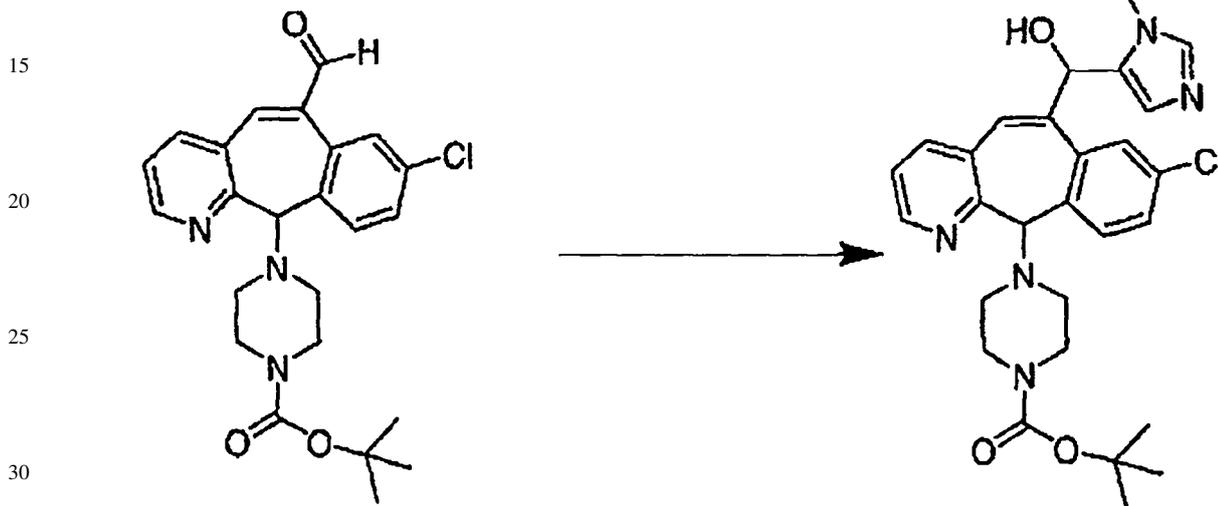


ES 2 284 686 T3

A una solución del alcohol (3,8 g, 8,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) en nitrógeno, se agregó MnO_2 (40 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla entonces se filtró a través de una almohadilla de Celite con acetato de etilo (500 ml) como el eluyente. El filtrado se concentró, para lograr un líquido de color amarillo (4,0 g, $\text{MH}^+ = 440,1$). El material bruto se separó en sus isómeros puros por HPLC, usando una columna AD quiral eluyendo con 20% de IPA/80% de hexanos/0,2% de DEA (isómero 1, 810 mg; isómero 2, 806 mg).

Etapa B

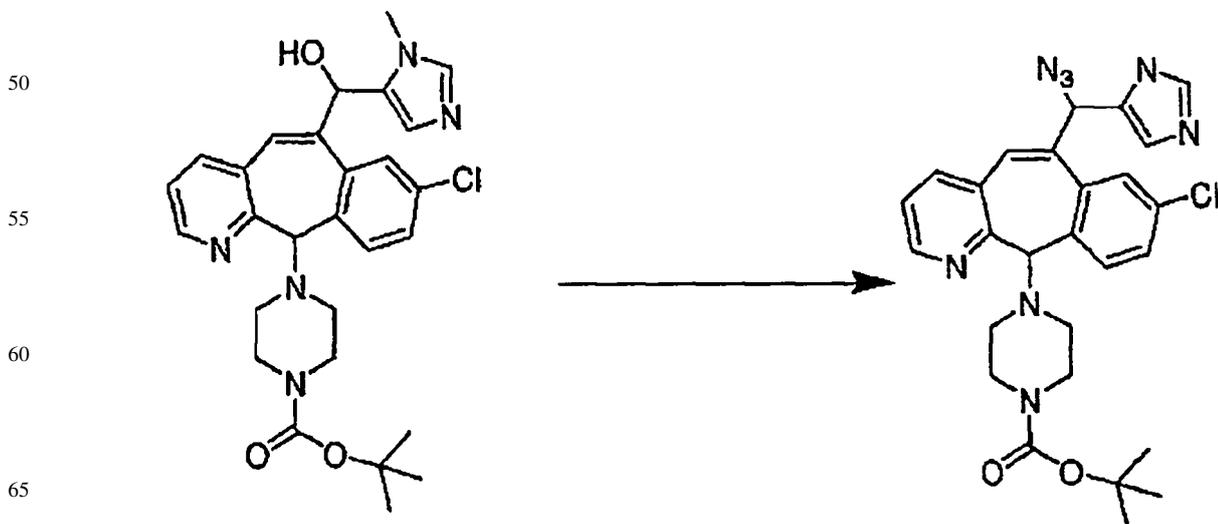
10 *Compuesto (790)*



A una solución de imidazol Grignard, preparado a partir de 5-yodo-1N-metilimidazol (312 mg, 1,5 mmol, Ejemplo de preparación 64, Etapa B) se agregó una solución de aldehído (791) (380 mg, 0,86 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se calentó hasta 40°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente otra vez, se agregó solución de NH_4Cl saturado, a fin de apagar la reacción. La capa orgánica se secó, y el solvente se evaporó. El residuo entonces se purificó por medio de columna de gel de sílice (a partir de 2% a 10% de MeOH en CH_2Cl_2), para lograr el producto en forma de un aceite de color marrón (207 mg, 46% de rendimiento); $\text{MH}^+ = 522,1$. Los diastereómeros luego se separaron mediante la HPLC, usando una columna quiral AD, eluyendo con 20% de IPA/80% de hexanos/0,2% de DEA.

Etapa C

45 *Compuesto (791)*

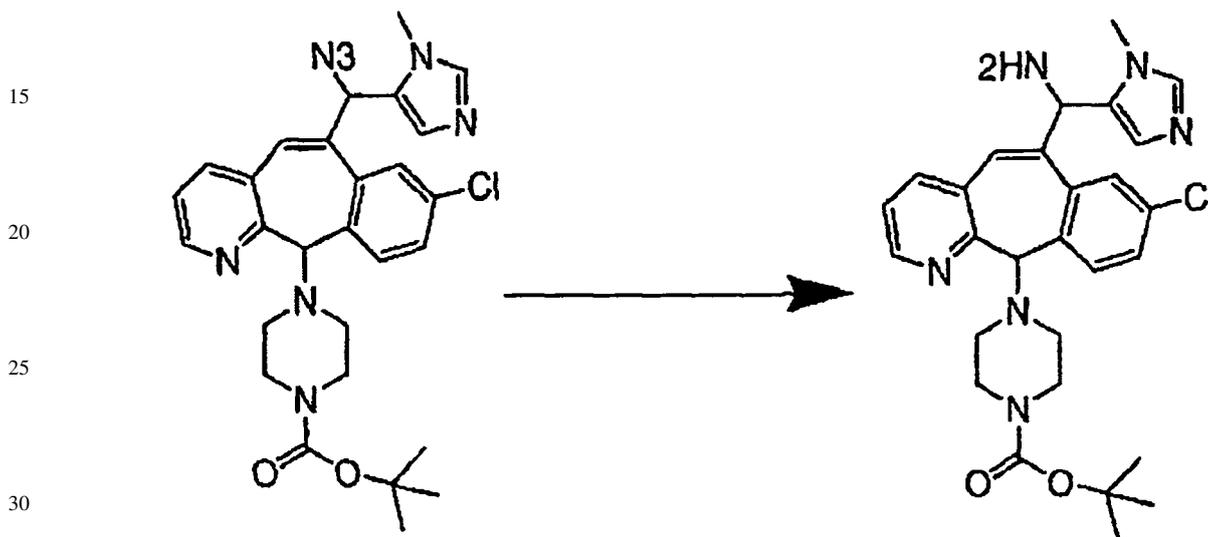


ES 2 284 686 T3

A una solución de THF (5 ml) de (790) (200 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente, se agregó DPPA (210 mg, 0,76 mmol), y luego, DBU (120 mg, 0,76 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua dos veces, y con salmuera, una vez. La capa orgánica se secó, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por medio de la TLC preparatoria (10% de MeOH en CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃), a fin de obtener el producto (791) (102,8 mg, MH⁺ 547,1). Se recuperó también el material inicial (790) (58 mg). Los diastereómeros de (791) se separaron en una columna quiral AD.

Ejemplo 486

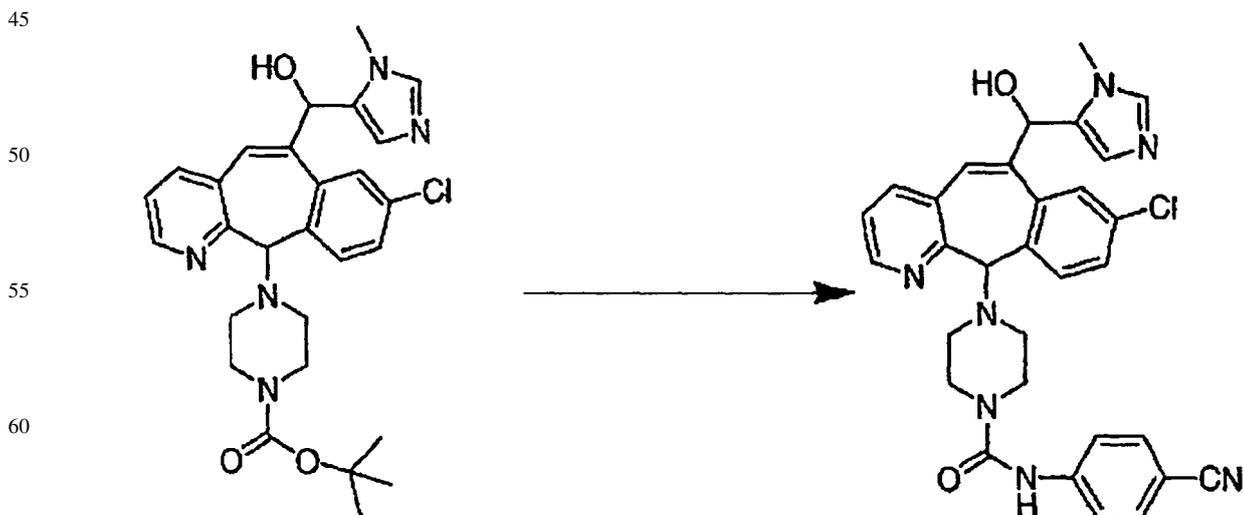
10 Preparación de Compuesto (792)



A una solución de THF húmeda (3 ml) de (791) (48 mg, 0,09 mmol) se agregó PPh₃ (32 mg, 0,12 mmol), a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por medio de la TLC preparatoria (10% de MeOH en CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃), a fin de obtener un sólido de color blanco (24,3 mg). El sólido blanco luego se redisolvió en THF/H₂O (5 ml/0,5 ml), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se fraccionó entonces entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se concentró. Se purificó el residuo con TLC preparatoria (5% de MeOH en CH₂Cl₂ con 0,2% de NH₃), a fin de lograr un sólido de color amarillo (792) (8,3 mg, MH⁺ = 521,1).

Ejemplo 487

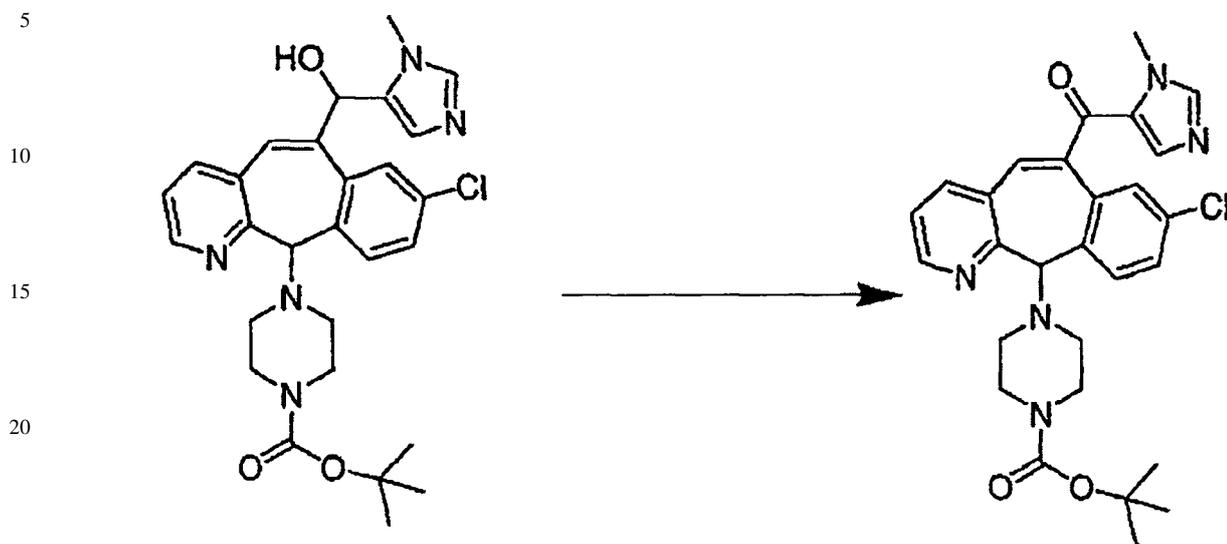
Preparación de Compuesto (793)



El compuesto (790) se convirtió en compuesto (793), siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 482. MS M⁺ 566,1.

Ejemplo 488

Preparación de Compuesto (794)

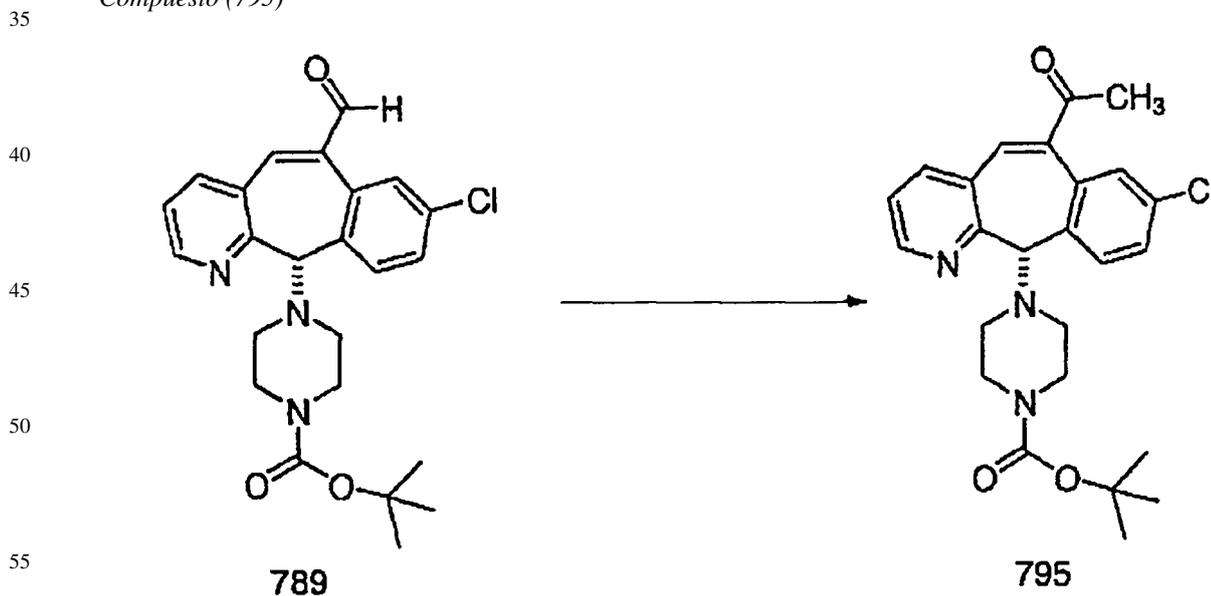


El compuesto (790) se convirtió en compuesto (794), siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo de preparación 65, Etapa A. MS M^{+1} 520,1.

30 Ejemplo 489

Etapa A

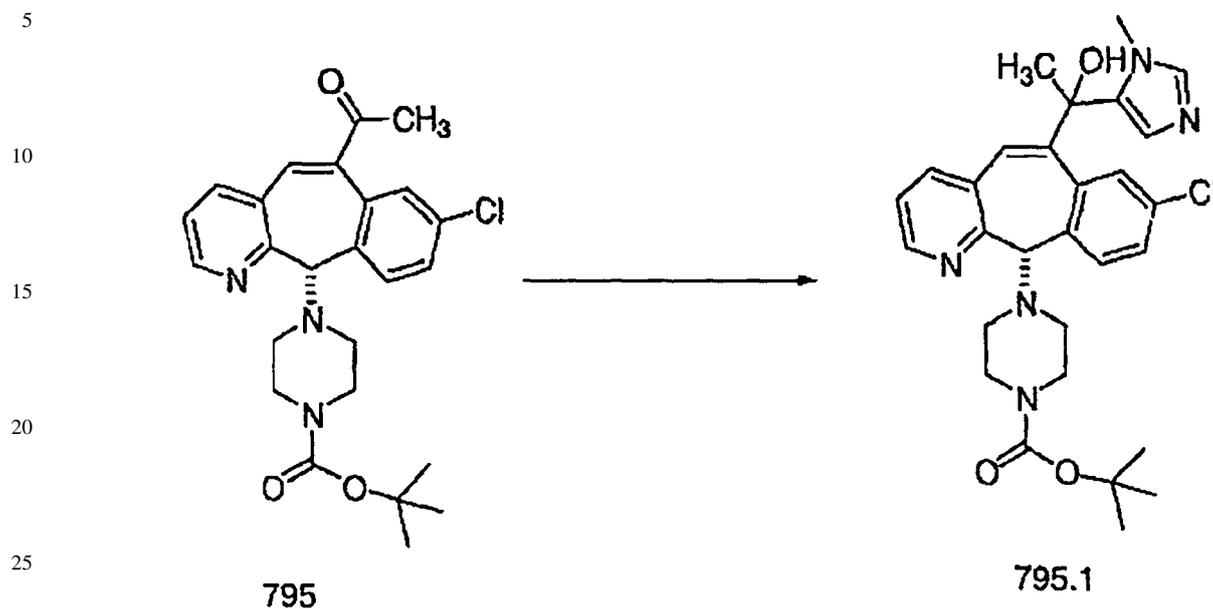
Compuesto (795)



El aldehído (789) del Ejemplo de preparación 65, Etapa A (150 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (6 ml). A esta solución se agregó MeMgBr (0,3 ml, 3,0 M, en Et₂O), gota a gota. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se apagó con solución de NH₄Cl saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener un sólido de color amarillo (150 mg). El producto bruto luego se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). A esta solución se agregaron periodinano de Dess-Martin (210 mg) y una gota de agua. Después de 1 hora, se agregó solución acuosa de Na₂S₂O₃ (4 ml, 10%). La mezcla se agitó un período de 10 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃, se secó y se concentró. El material bruto se purificó usando placas de TLC preparatoria (5% de metanol en CH₂Cl₂), a fin de lograr el producto de metilcetona (795), en forma de un sólido de color amarillo (70 mg).

Etapa B

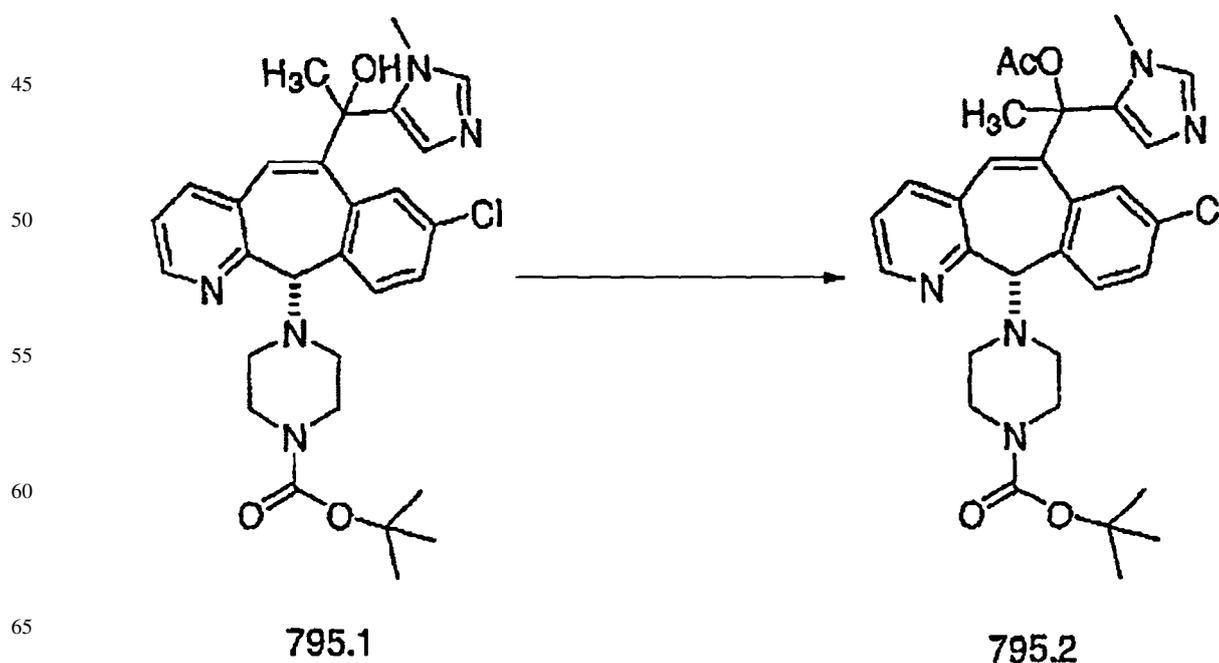
Compuesto (795.1)



30 A una solución de imidazol Grignard, preparado a partir de 5-yodo-1N-metilimidazol (624 mg, 3 mmol, ver Ejem-
 plo de preparación 64, Etapa B, usando $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ como solvente, en lugar de THF) se agregó una solución de
 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (6 ml) de metilcetona (795) (272 mg, 0,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 1,5 horas.
 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó solución de NH_4Cl saturado, a fin de apagar la reacción. La
 capa orgánica se secó, y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo entonces se purificó por medio de columna de
 35 gel de sílice (a partir de 2% a 10% de MeOH en CH_2Cl_2), para lograr el producto (795.1) en forma de un sólido de
 color marrón (63 mg, 10:1 de selectividad diastereómera, $\text{MH}^+ = 536,1$). Diastereómero mayor: (CDCl_3 , 300 MHz)
 8,47 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82
 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa C

Compuesto (795.2)



ES 2 284 686 T3

El compuesto (795.1) puede convertirse en el compuesto acetato (795.2) mediante su reacción con 1 equivalente de anhídrido acético y 2 equivalentes de piridina.

Etapa D

5

Compuesto (795.3)

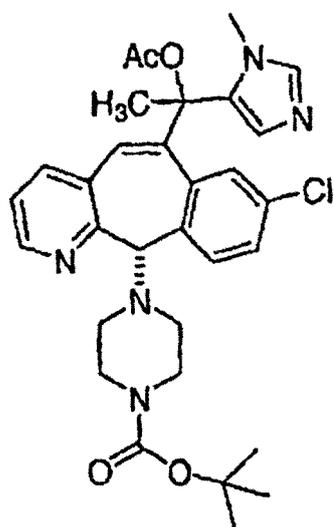
10

15

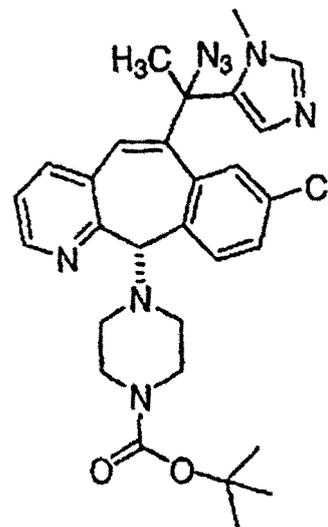
20

25

30



795.2



795.3

El compuesto (795.2) puede convertirse en el compuesto (795.3) mediante su reacción con 1,5 equivalentes de NaN_3 , 15-corona-5, y una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$.

35

Alternativamente, (795.3) puede sintetizarse mediante el tratamiento de (795.1) con NaN_3 , TFA, y luego, $(\text{Boc})_2\text{O}$ y trietilamina.

40

Etapa E

40

Compuesto (795.4)

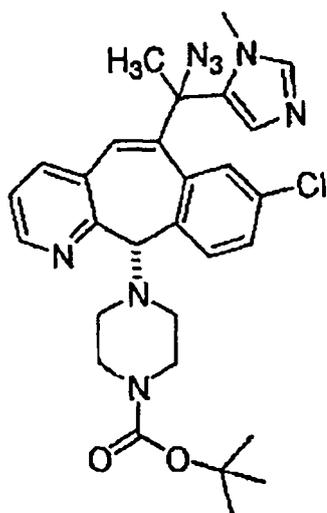
45

50

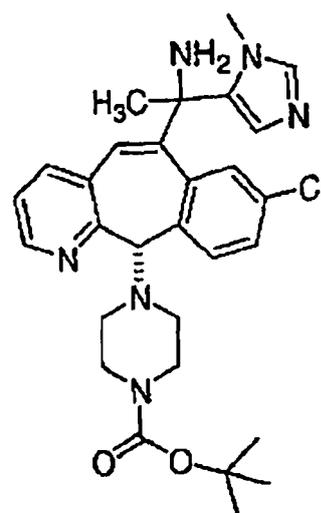
55

60

65



795.3

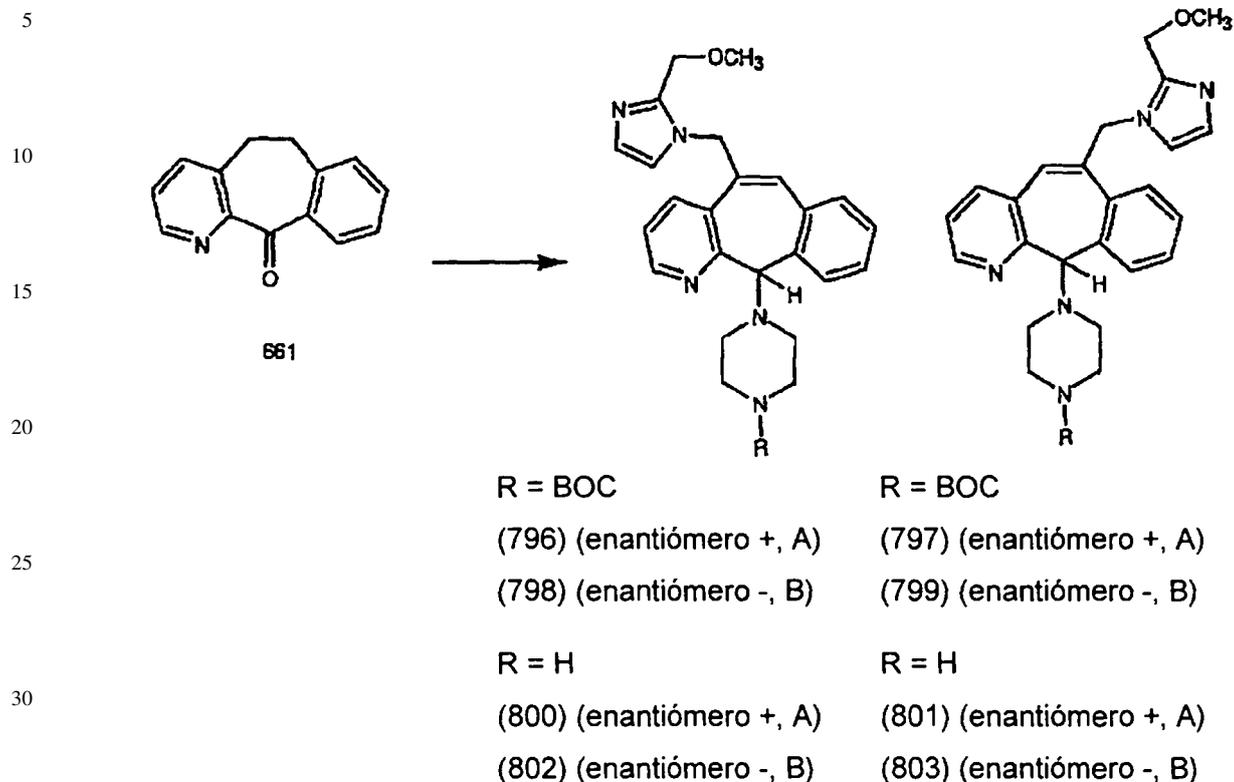


795.4

El compuesto (795.4) puede prepararse mediante la reacción de (795.3) con $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{H}_2\text{O}$.

Ejemplo de preparación 66

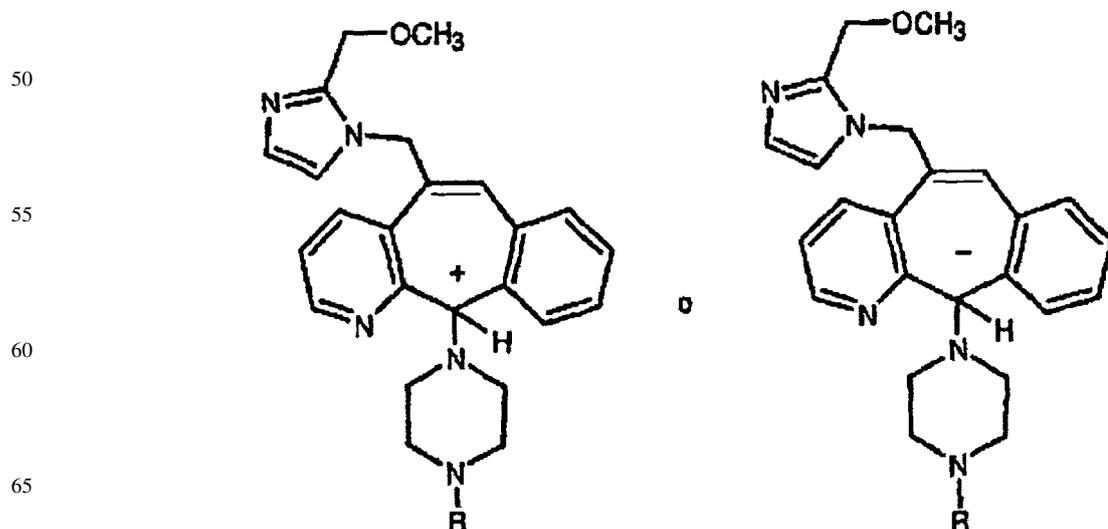
Compuestos (796)-(803)



El compuesto 661 se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de preparación 23, y luego, el Ejemplo 91, para obtener los derivados N-BOC (796), (797), (798) y (799). Los compuestos (796), (797), (798) y (799) luego se hicieron reaccionar adicionalmente en forma separada, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener los enantiómeros (800), (801) (enantiómeros +, isómero A) y (802), (803) (enantiómeros -, isómero B). Los intermediarios de bromuro de vinilo C5 y C6 se separaron mediante la cromatografía de gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (80:20), como se describe en el Ejemplo de preparación 23, Etapa B.

Ejemplos 490-491

Preparación de Compuestos (804) y (805)



ES 2 284 686 T3

El enantiómero (+) (800) o enantiómero (-) (802) apropiado del Ejemplo de preparación 66 anterior se recogió en CH₂Cl₂, se trató con el correspondiente isocianato y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

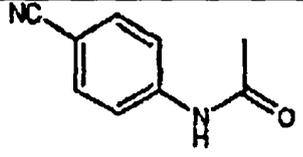
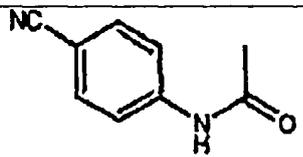
5

10

15

20

25

Ejemplo Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
490		+	(804)	P. f. = 160-165°C [α] _D ²⁵ = +84° (0,84 mg/1 ml MeOH) MH+ = 546
491		-	(805)	P. f. = 158-163°C [α] _D ²⁵ = -91,6° (0,84 mg/1 ml MeOH) MH+ = 546

30

Ejemplo de preparación 67

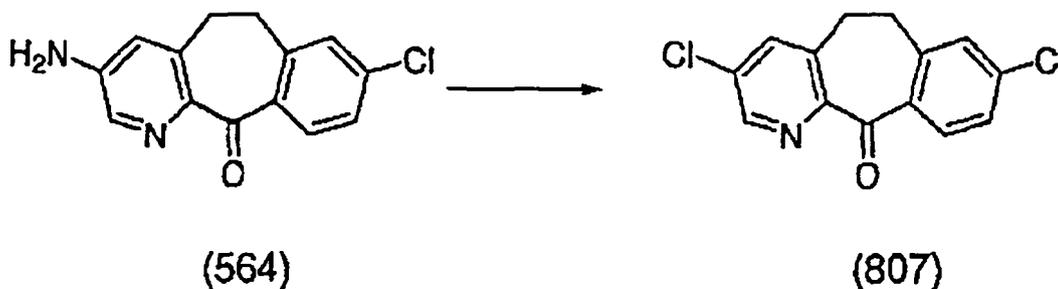
Etapa A

35

Compuesto (807)

40

45



50

55

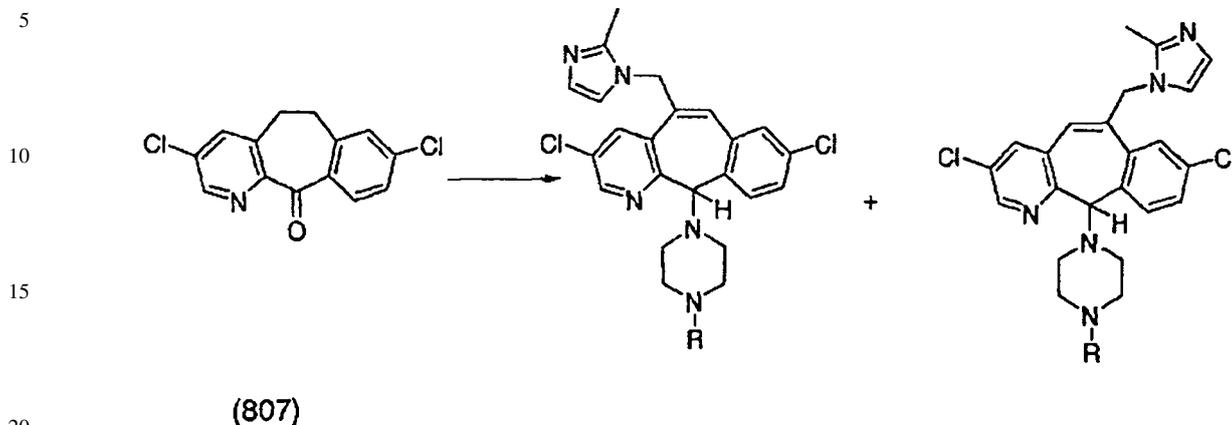
Se agregaron 15,4 g (115 mmol) de CuCl₂ y 17 ml (144 mmol) de t-butyl nitrito a 400 ml de CH₃CN seco. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregaron 25 g de cetona (564). La reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos días. Se concentró la mezcla al vacío, y luego se agregó HCl, 1 N, al residuo, hasta que el pH fue neutro. A continuación, se agregó NH₄OH hasta que el pH se alcalinizó. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, a fin de obtener el compuesto (807). Alternativamente, el correspondiente alcohol 564 puede hacerse reaccionar como anteriormente, y luego, puede efectuarse la oxidación con MnO₂ e CH₂Cl₂ a fin de obtener el compuesto (807).

60

65

Etapa B

Compuestos (808)-(815)



R = BOC
(808) (enantiómero 1)
(810) (enantiómero 2)

R = BOC
(809) (enantiómero 1)
(811) (enantiómero 2)

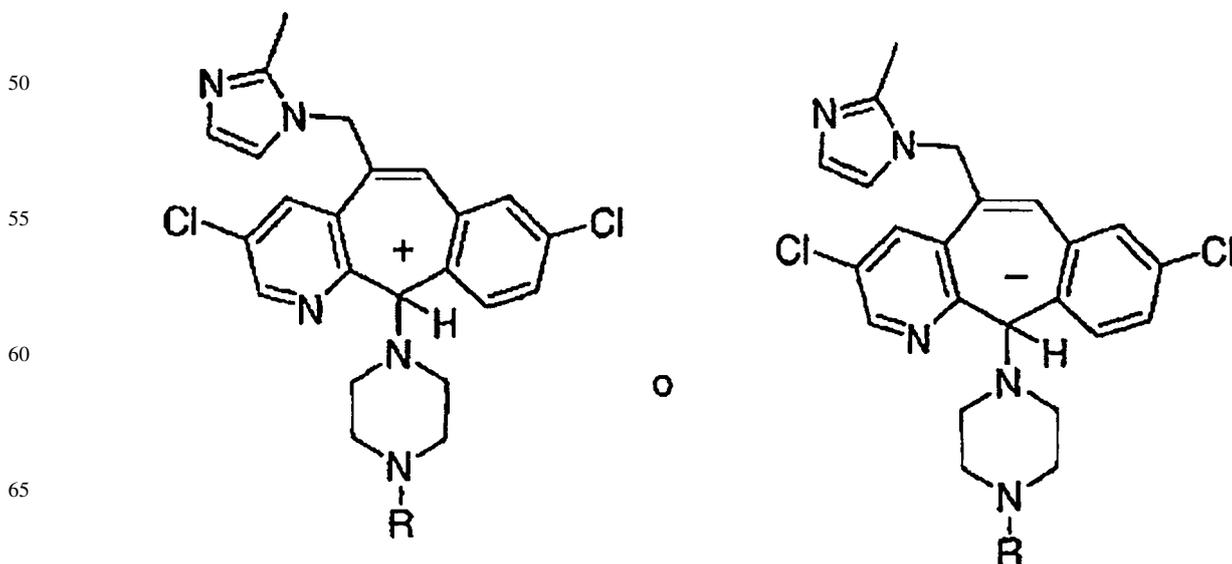
R = H
(812) (enantiómero 1)
(814) (enantiómero 2)

R = H
(813) (enantiómero 1)
(815) (enantiómero 2)

35 El compuesto (807) de la Etapa B anterior se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (808), (809), (810) y (811). Estos se hicieron reaccionar luego en forma separada, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, para obtener los enantiómeros (812) y (814), y también, los enantiómeros (813) y (815).
40 Los intermediarios de bromuro de vinilo C5 y C6 se separaron mediante la cromatografía de gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo como se describe en el Ejemplo de preparación 23, Etapa B.

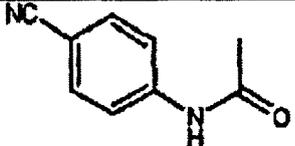
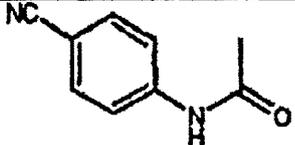
Ejemplo 493

45 Preparación de Compuestos (816) y (817)



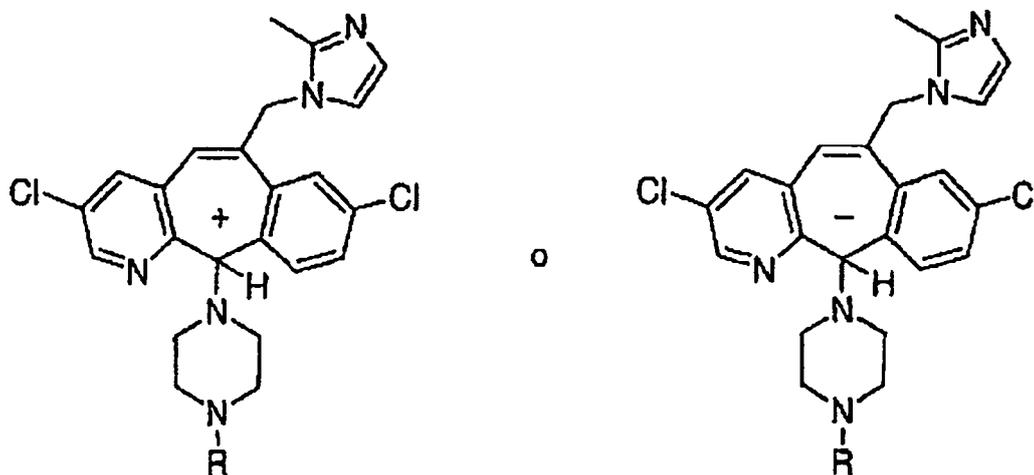
ES 2 284 686 T3

El enantiómero (812) (enantiómero 1) o enantiómero (814) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 67, Etapa B, anterior se recogió en CH₂Cl₂, se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

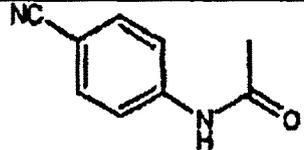
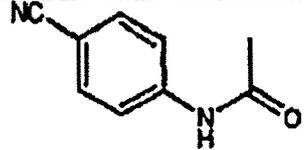
Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(812)		+	(816)	P. f. = 175-181°C [α] _D ²⁵ = +94,2° (1 mg/1 ml MeOH)
(814)		-	(817)	P. f. = 182-186°C [α] _D ²⁵ = -12,3° (1 mg/1 ml MeOH)

Ejemplo 494

Preparación de compuestos (818) y (819)

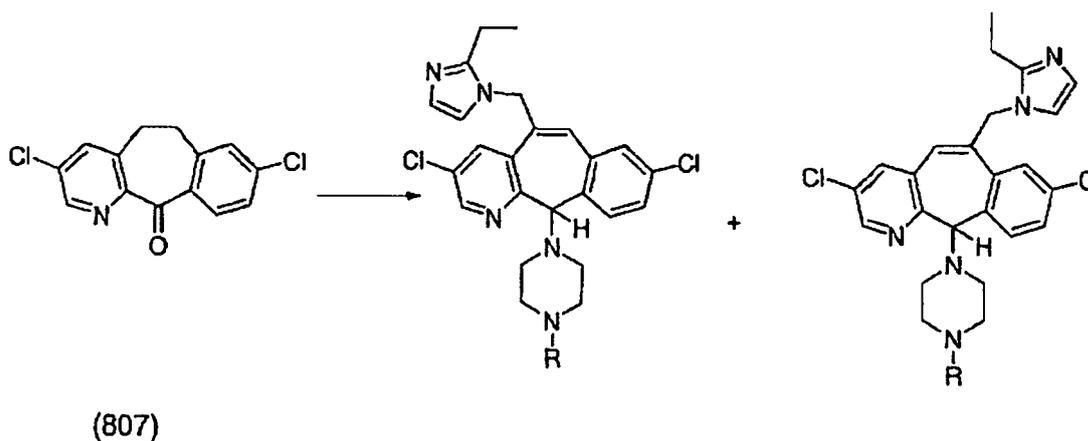


El enantiómero (813) (enantiómero 1) o enantiómero (815) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 67, Etapa B, anterior se recogió en CH₂Cl₂, se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(813)		+	(818)	P. f. = 176-181°C [α] _D ²⁵ = +46,3° (0,79 mg/1 ml MeOH) MH+ = 584
(815)		-	(819)	P. f. = 174-180°C [α] _D ²⁵ = -43,3° (0,94 mg/1 ml MeOH) MH+ = 584

Ejemplo de preparación 68

Compuestos (820)-(827)



R = BOC

(820) (enantiómero 1)

(822) (enantiómero 2)

R = BOC

(821) (enantiómero 1)

(823) (enantiómero 2)

R = H

(824) (enantiómero 1)

(826) (enantiómero 2)

R = H

(825) (enantiómero 1)

(827) (enantiómero 2)

60 El compuesto (807) del Ejemplo de preparación 67, Etapa B, anterior se hizo reaccionar esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, sustituyendo con 2-etilimidazol el 2-metilimidazol, a fin de obtener los derivados N-BOC (820), (821), (822) y (823). Estos se hicieron reaccionar luego en forma separada, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, para obtener los enantiómeros (824) y (826), y también, los enantiómeros (825) y (827). Los intermediarios de bromuro de vinilo C5 y C6 se separaron mediante la cromatografía de gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo como se describe en el

65 Ejemplo de preparación 23, Etapa B.

Ejemplo 495

Preparación de Compuestos (828) y (829)

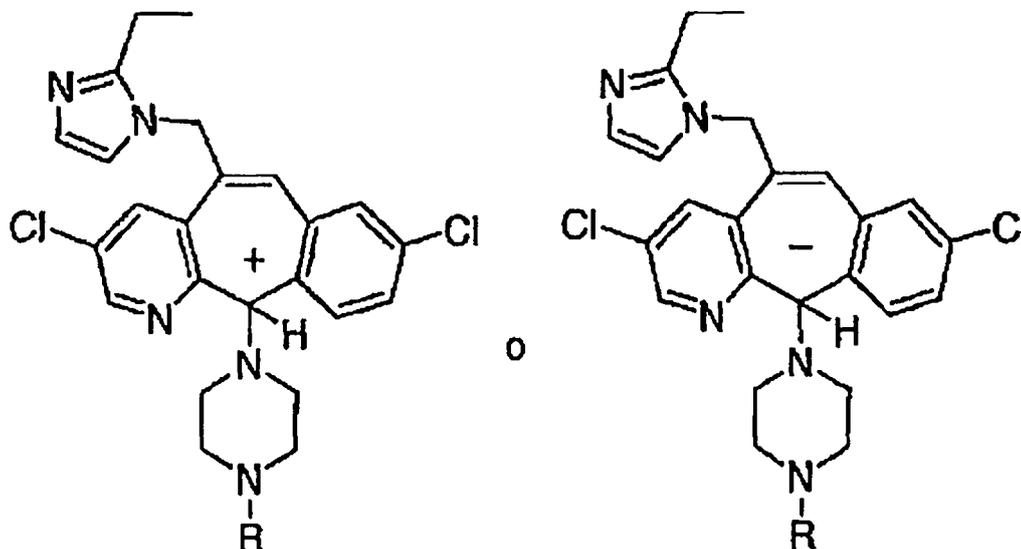
5

10

15

20

25



30

El enantiómero (824) (enantiómero 1) o enantiómero (826) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 68 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

35

40

45

50

55

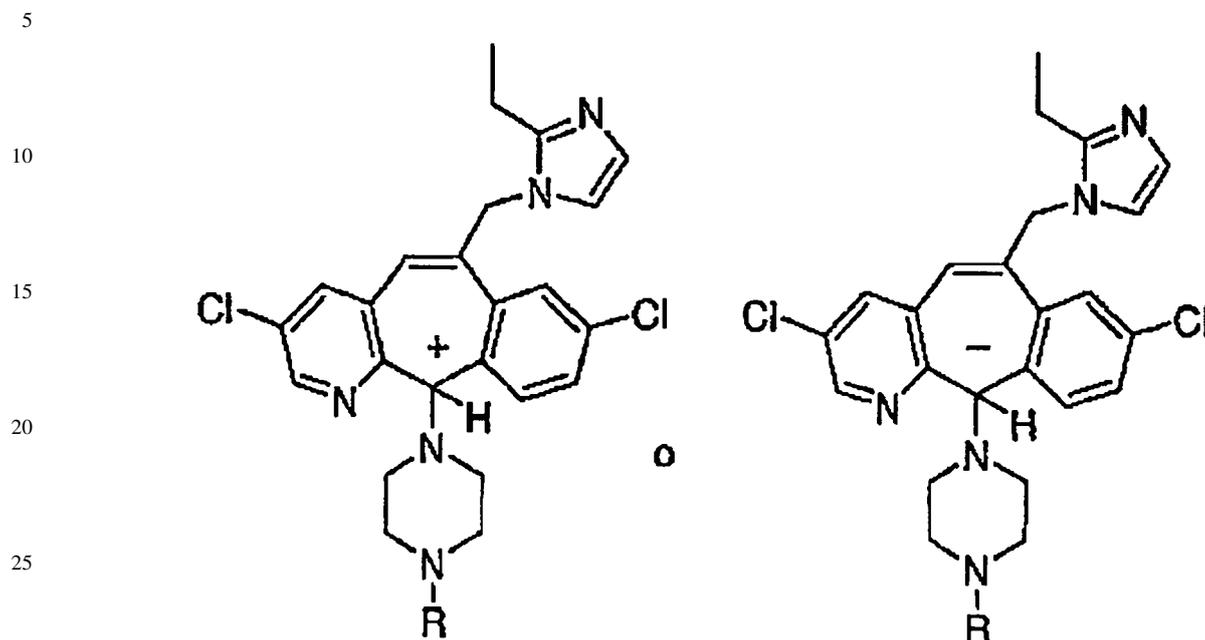
60

65

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(824)		+	(828)	P. f. = 176-182°C [α] _D ²⁵ = +84,5° (1,3 mg/1 ml MeOH) MH+ = 598
(826)		-	(829)	P. f. = 175-182°C [α] _D ²⁵ = -88,8° (1,14 mg/1 ml MeOH) MH+ = 598

Ejemplo 496

Preparación de Compuestos (830) y (831)



30 El enantiómero (825) (enantiómero 1) o enantiómero (827) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 68 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

35

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(825)		+	(830)	P. f. = 170-174°C [α] _D ²⁵ = +39,1° (0,81 mg/1 ml MeOH) MH+ = 598
(827)		-	(831)	P. f. = 170-175°C [α] _D ²⁵ = -36,4° (0,96 mg/1 ml MeOH) MH+ = 598

Ejemplo de preparación 69

Compuestos (832)-(835)

5

10

15

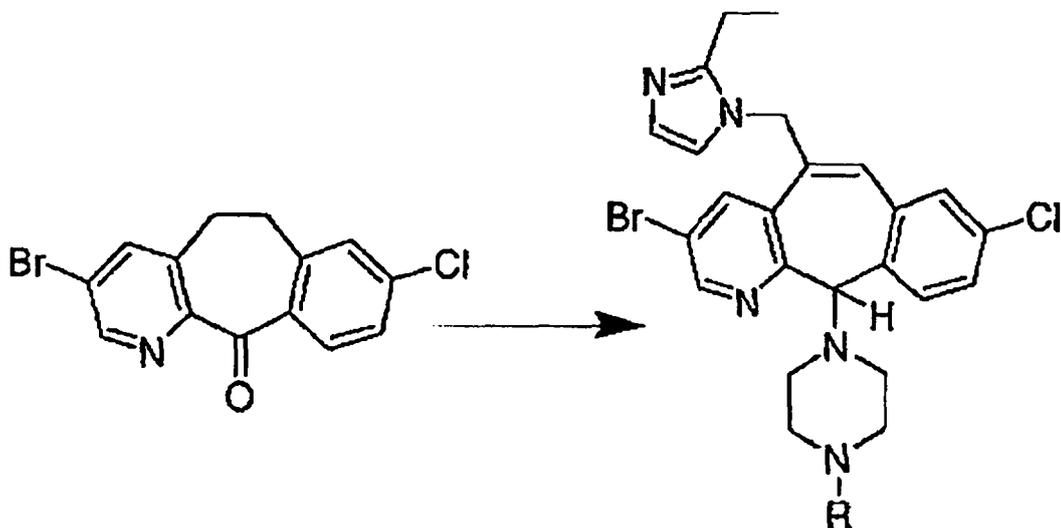
20

25

30

35

40



R = BOC

(832) (enantiómero A)

(833) (enantiómero B)

R = H

(834) (enantiómero A)

(835) (enantiómero B)

45

50

55

60

65

Se hizo reaccionar 3-bromo-8-cloroacetona (Patente de los Estados Unidos Nro. 5.977.128, Ejemplo de preparación 11, Etapa A (1999)) esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, sustituyendo con 2-etilimidazol el 2-metilimidazol, a fin de obtener los derivados N-BOC (832) y (833). Estos compuestos luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener los enantiómeros (834) y (835).

Ejemplo 497

Preparación de Compuestos (836) y (837)

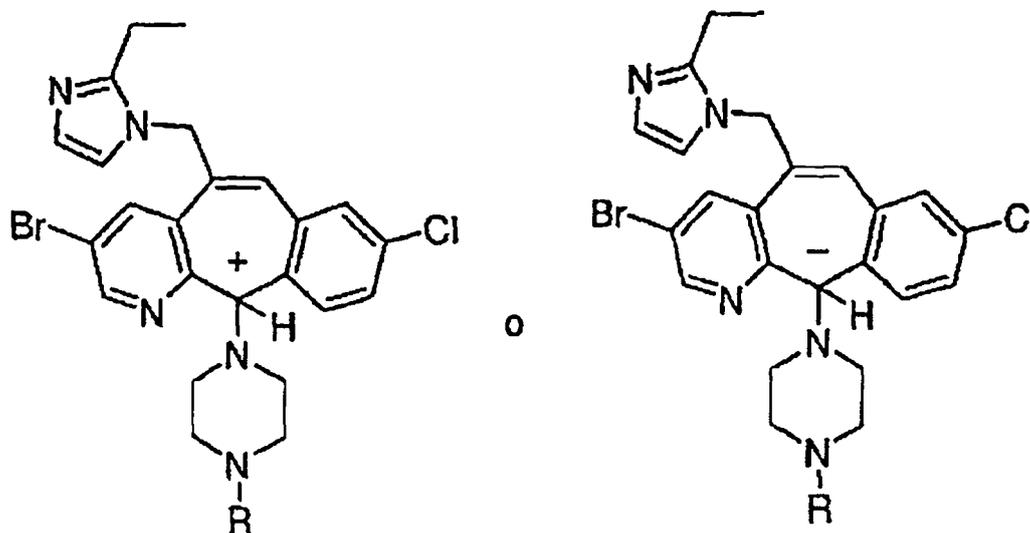
5

10

15

20

25



30

El enantiómero (834) (enantiómero 1) o enantiómero (835) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 69 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

35

40

45

50

55

60

65

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(834)		A	(836)	P. f. = 172-179°C MH+ = 643
(835)		B	(837)	P. f. = 171,9-178,3°C MH+ = 643

Ejemplo de preparación 70

Compuestos (838)-(841)

5

10

15

20

25

30

35

40

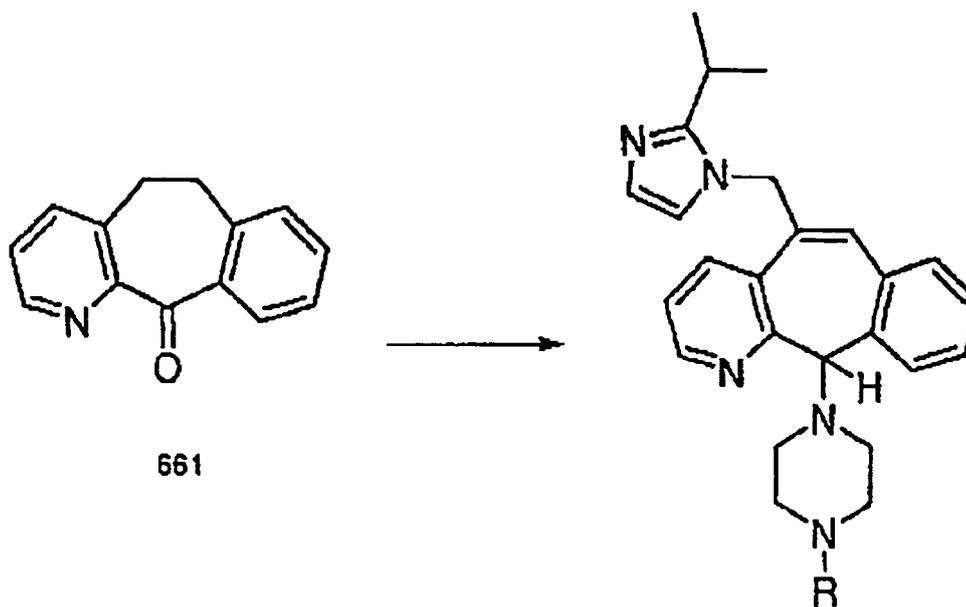
45

50

55

60

65



R = BOC

(838)

(839)

R = H

(840)

(841)

Se hizo reaccionar el compuesto 661 esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, sustituyendo con 2-isopropilimidazol el 2-metilimidazol, a fin de obtener los derivados N-BOC (838) y (839). Estos compuestos luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener los enantiómeros (840) y (841).

Ejemplo 498

Preparación de Compuestos (842) y (843)

5

10

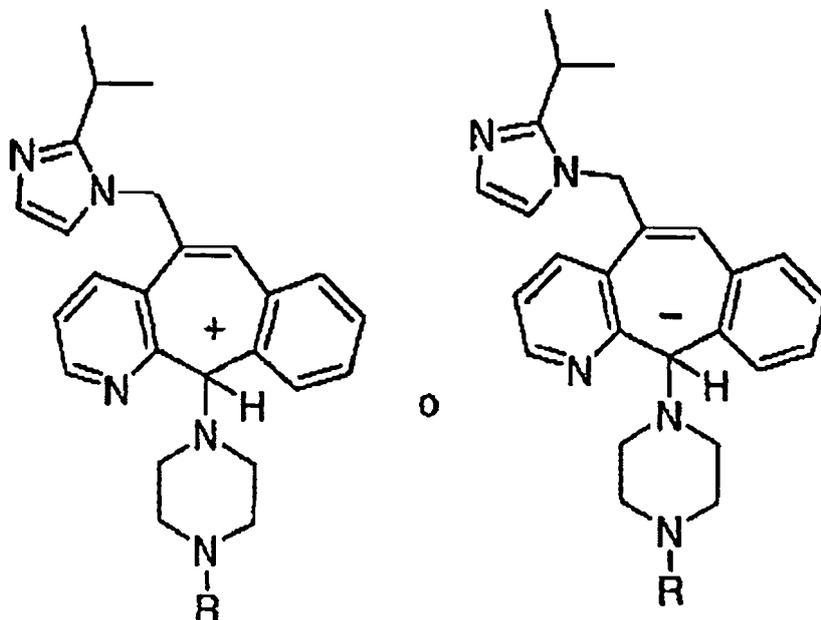
15

20

25

30

35



El enantiómero (840) (enantiómero 1) o enantiómero (841) (enantiómero 2) apropiado del Ejemplo de preparación 70 anterior se recogió en CH_2Cl_2 , se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

40

45

50

55

60

65

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Fisica
(840)		A	(842)	P. f. = 168-170°C [α] _D ²⁵ = -64,1° (0,66 mg/1 ml MeOH)
(841)		B	(843)	P. f. = 166-171°C [α] _D ²⁵ = -80,9° (0,85 mg/1 ml MeOH)

Ejemplo de preparación 71

Compuestos (844)-(847)

5

10

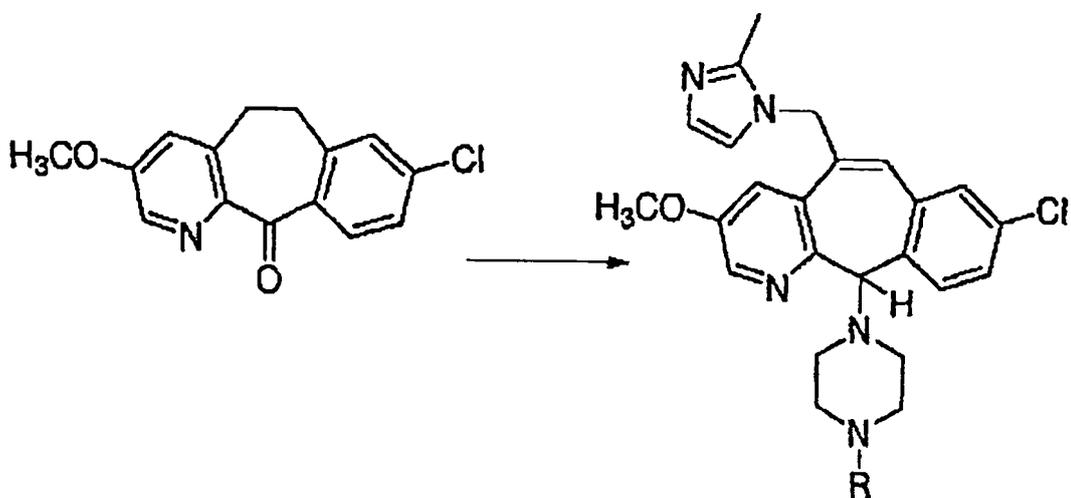
15

20

25

30

35



R = BOC

(844)

(845)

R = H

(846) (enantiómero A)

(847) (enantiómero B)

40

Se hizo reaccionar 3-metoxi-8-cloroacetona (Patente de los Estados Unidos Nro. 5.977.128, Ejemplo 2, Etapa D) esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 23, y luego, como en el Ejemplo 91, a fin de obtener los derivados N-BOC (844) y (845). Estos compuestos luego se hicieron reaccionar por separado, esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 19, Etapa D, a fin de obtener los enantiómeros (846) (A) y (847) (B).

45

Ejemplo 499

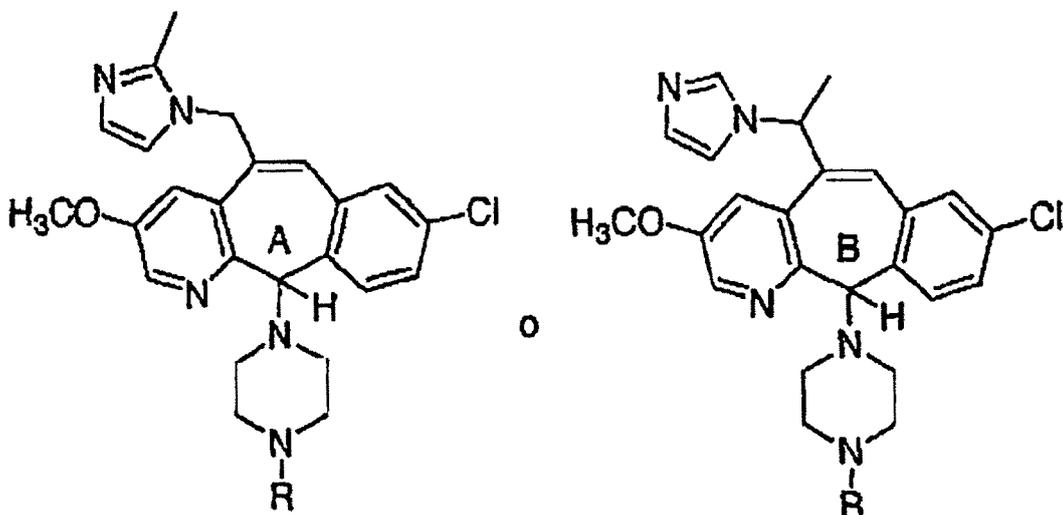
Preparación de Compuestos (848) y (849)

50

55

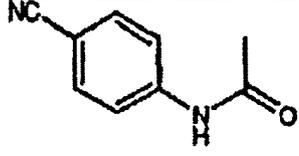
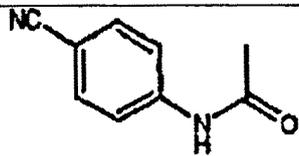
60

65



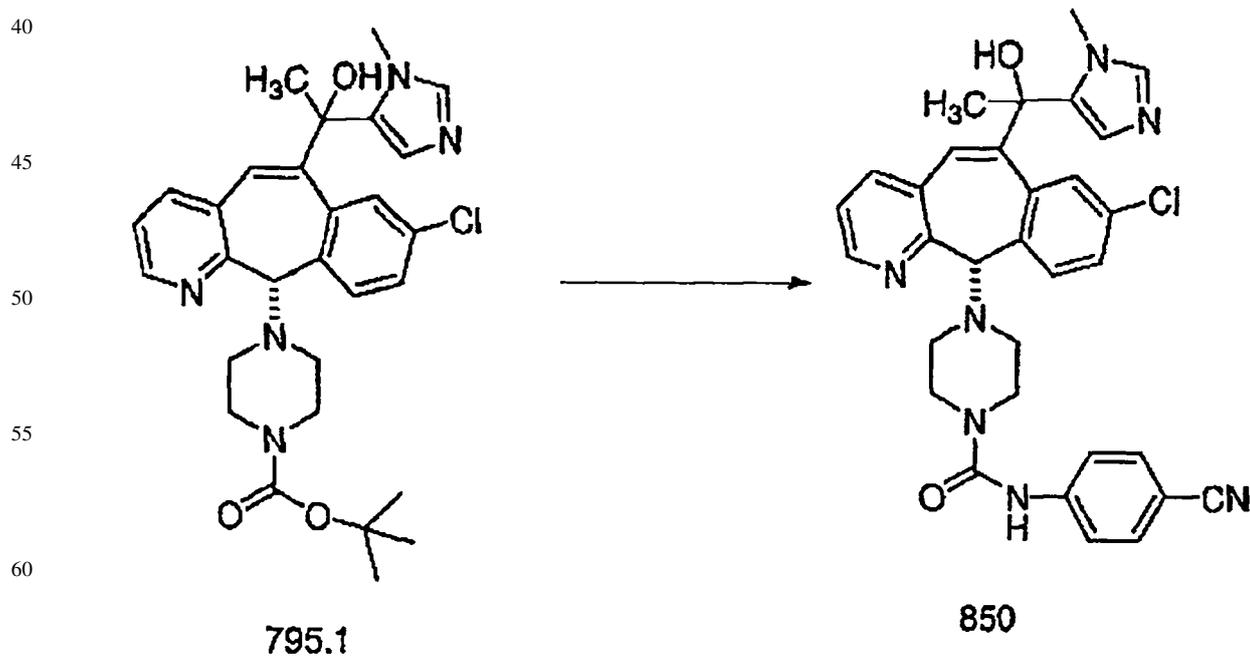
ES 2 284 686 T3

El enantiómero (846) (enantiómero A) o enantiómero (847) (enantiómero B) apropiado del Ejemplo de preparación 71 anterior se recogió en CH₂Cl₂, se trató con isocianato de 4-cianofenilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó directamente mediante la cromatografía de capa delgada preparatoria en gel de sílice, o la cromatografía de columna en gel de sílice, a fin de lograr los siguientes compuestos, expuestos en la tabla a continuación.

Comp. inicial Nro.	R	Enantiómero	Comp. Nro.	Inf. Física
(846)		A	(848)	P. f. = 174,2-189,3°C (d) MH+ = 580
(847)		B	(849)	P. f. = 174,4-189,8°C MH+ = 580

Ejemplo 500

Preparación de Compuesto (850)



El compuesto (850) puede prepararse siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 482.

Ejemplo 501

Preparación de Compuesto (851)

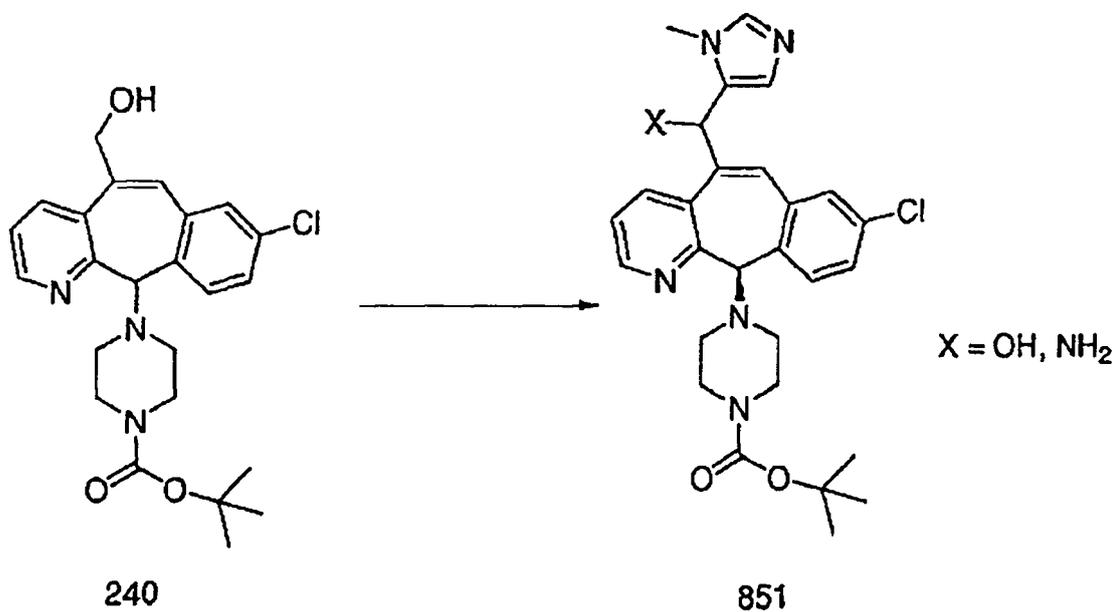
5

10

15

20

25



30

Iniciando con compuesto (240) del Ejemplo de preparación 23, Etapa H, puede prepararse el compuesto (851), siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo de preparación 65, Etapas A y B.

35 Ejemplo 502

Preparación de Compuesto (852)

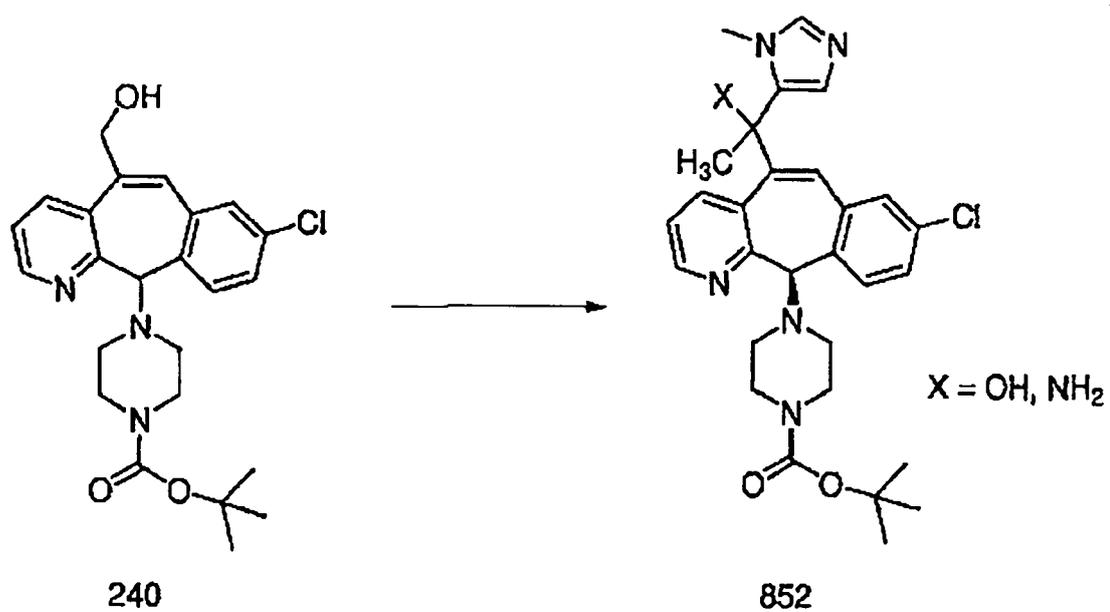
40

45

50

55

60



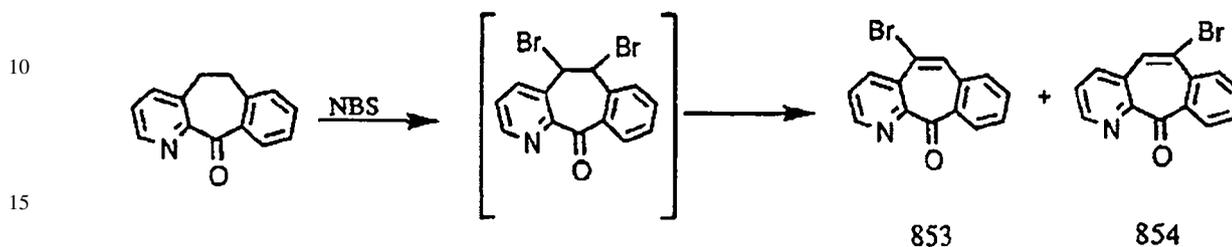
65

Iniciando con compuesto (240) del Ejemplo de preparación 23, Etapa H, puede prepararse el compuesto (852), siguiendo esencialmente los mismos procedimientos que los descritos en el Ejemplo de preparación 65, Etapa A, y en el Ejemplo 489, Etapas A-E.

Ejemplo de preparación 72

Etapa A

5 Preparación de compuestos (853) y (854)

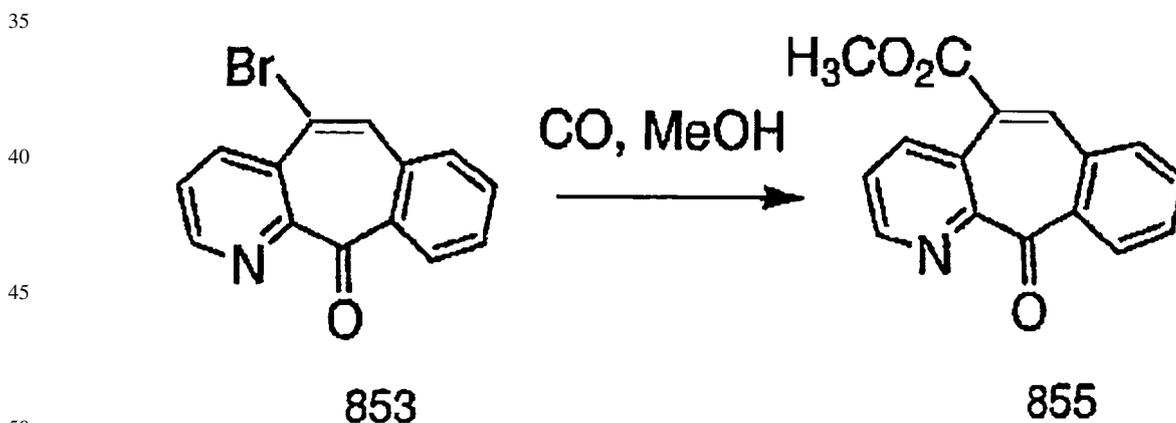


20 El compuesto ceto tricíclico inicial (revelado en la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.151.423) (56,5 g; 270 mmol) se combinó con NBS (105 g; 590 mmol) y peróxido de benzoilo (0,92 g) en CCl_4 . La reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla, y el precipitado resultante se filtró y se trató con DBU (25,59 ml) en THF (300 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se evaporó y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener una

25 mezcla de dos compuestos, que se separaron en una columna de gel de sílice instantánea eluyendo con hexano-50% de EtOAc, a fin de obtener el compuesto del título (853); δ_{H} (CDCl_3): 8,8 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H); y (854) δ_{H} (CDCl_3) 8,19 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,25-7,65 (m, 4H), 7,22 (s, 1H).

30 Etapa B

Preparación de Compuesto (855)



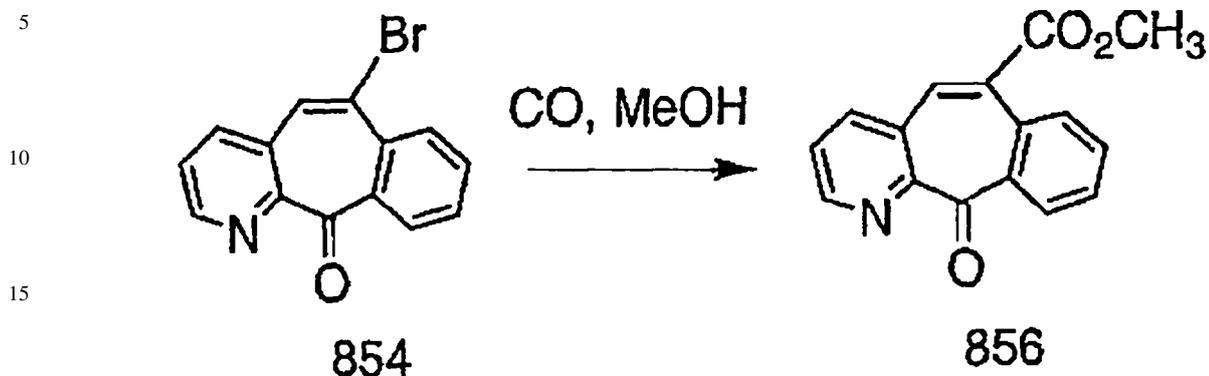
55 El compuesto (853) (25 g), trifenilfosfina (13,75 g) y cloruro de paladio (1,5 g) se combinaron en MeOH (30 ml) y tolueno (200 ml). A la mezcla se agregó DBU (18 ml), y la mezcla se selló en una bomba Parr. Se agitó la mezcla y se sometió a 6,9 bar (100 psi) de CO a 80°C , un período de 5 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se purificó mediante la cromatografía instantánea, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-10\%}$ de EtOAc, a fin de obtener el compuesto del título (855). δ_{H} (CDCl_3): 8,8 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,59-7,64 (m, 4H); 3,95 (s, 3H).

60

65

Etapa C

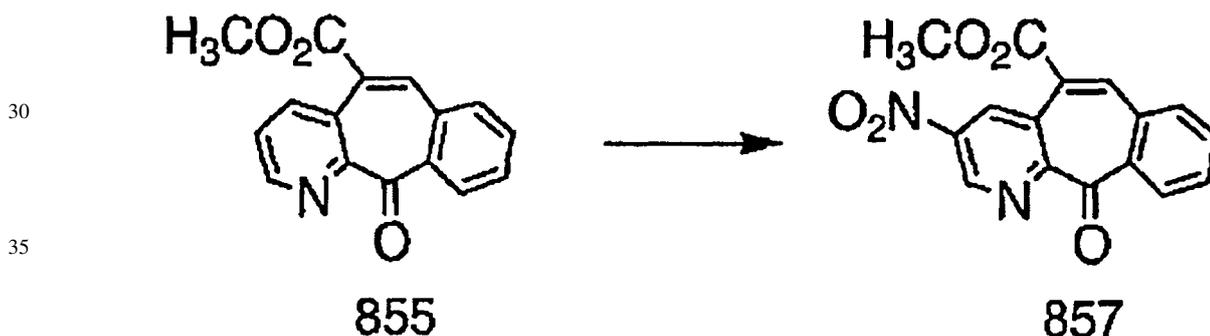
Preparación de Compuesto (856)



20 La reacción de compuesto (854) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa B anterior proporcionó el compuesto del título (856). δ_H (CDCl₃): 8,85 (dd, 1H), 7,85-8,0 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H).

Etapa D

Preparación de Compuesto (857)

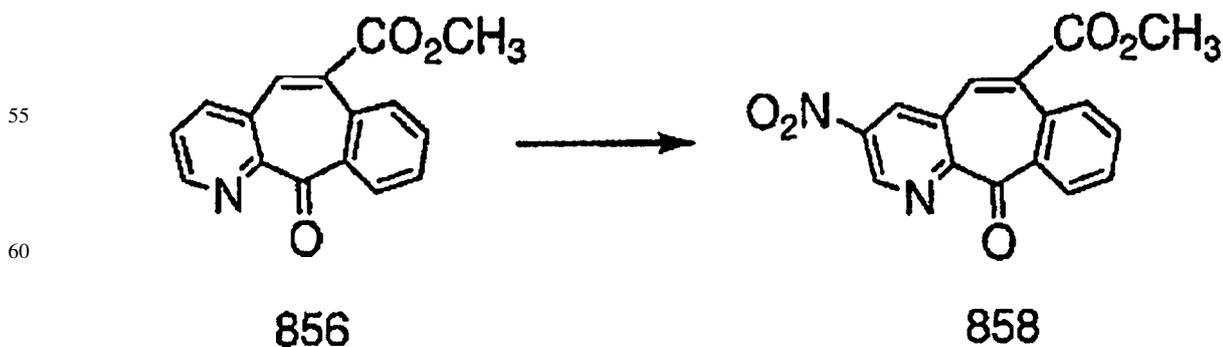


40 El compuesto (855) (19,5 g, 73,5 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron nitrato de tetrabutilamonio (31,36 g, 103 mmol) y anhídrido trifluoroacético (18,52 g, 88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, y luego se extrajo con CH₂Cl₂-NaHCO₃. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad, y el residuo se sometió a la cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂-EtOAc (25%), a fin de obtener el compuesto del título (857) (12,4 g); δ_H (CDCl₃): 9,45 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,65 (m, 3H), 3,98 (s, 3H).

45

Etapa E

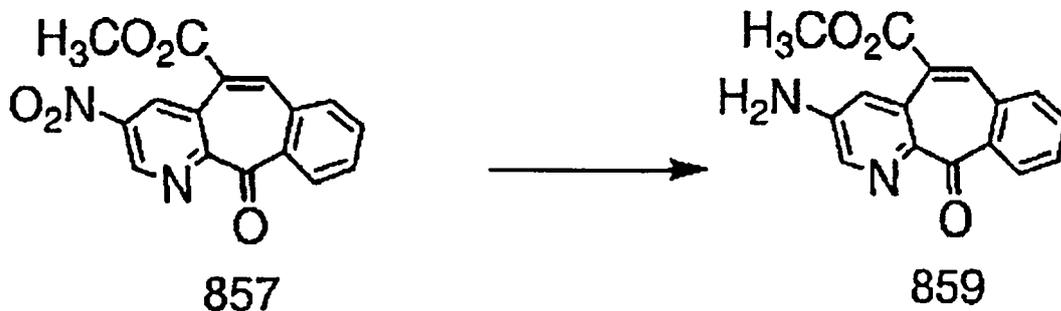
Preparación de Compuesto (858)



65 La reacción de compuesto (856) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa D anterior proporcionó el compuesto del título (858). MH⁺ = 311.

Etapa F

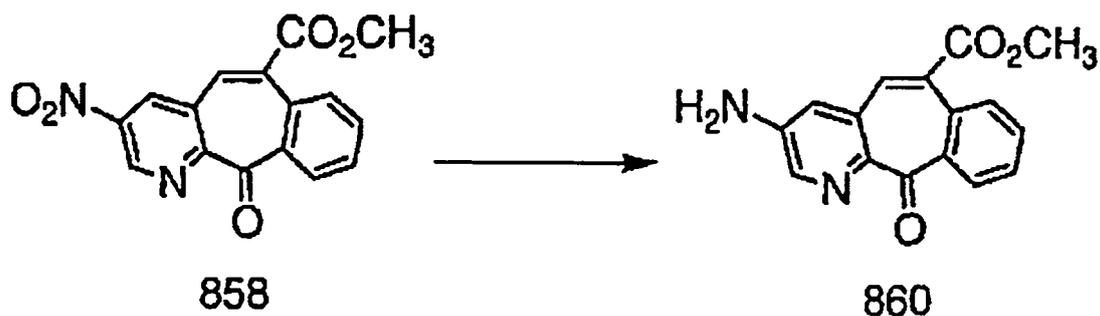
Preparación de Compuesto (859)



20 El compuesto (857) (6 g) se hidrogenó en un balón en MeOH (100 ml) sobre Ni Raney (4,2 g) a temperatura ambiente, durante la noche. El catalizador se separó mediante la filtración, y el filtrado se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto de título (859) (4,66 g); $MH^+ = 281$.

Etapa G

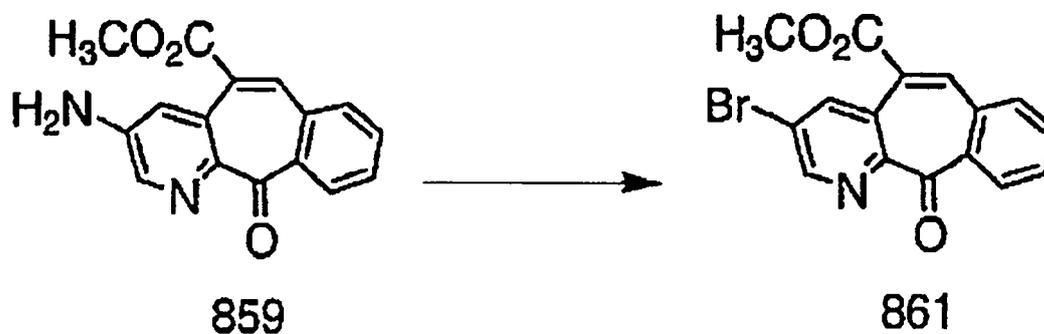
Preparación de Compuesto (860)



40 La reacción de compuesto (858) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa F anterior proporcionó el compuesto del título (860). $MH^+ = 281$.

Etapa H

Preparación de Compuesto (861)



65 A una suspensión de compuesto (859) (2,1 g) en 48% de HBr se agregó nitrito de sodio (1,55 g), y luego, bromo (2,11 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó NH_4OH concentrado, gota a gota, hasta pH alcalino (a papel tornasol). La reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el solvente se evaporó, a fin de obtener el compuesto del título (861) (1,75 g); $MH^+ = 345$.

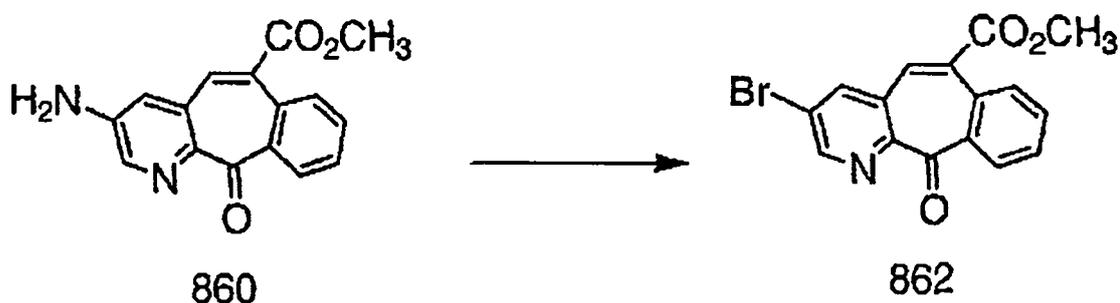
Etapa I

Preparación de Compuesto (862)

5

10

15



La reacción de compuesto (861) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa H anterior proporcionó el compuesto del título (862). $MH^+ = 345$.

20

Etapa J

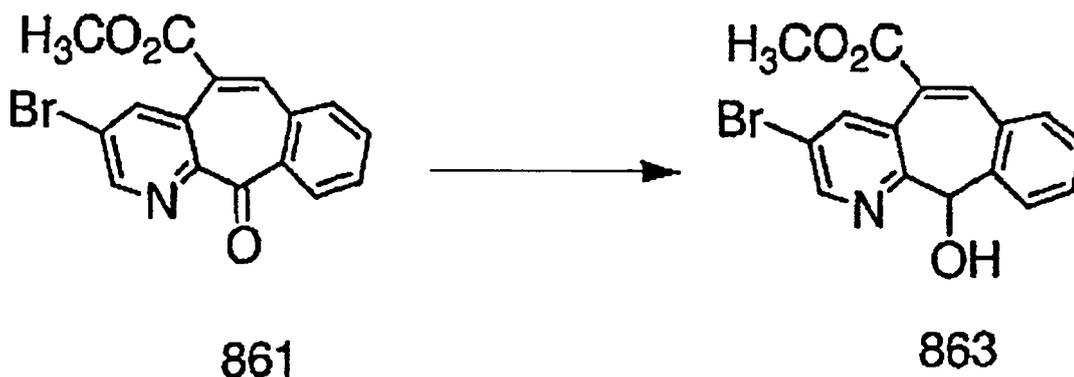
Preparación de Compuesto (863)

25

30

35

40



A una solución agitada de compuesto (861) (1,6 g, 4,64 mmol) en MeOH (30 ml) en nitrógeno, a 0°C, se agregó $NaBH_4$ (0,3 g, 7,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se evaporó y se extrajo con $CH_2Cl_2-H_2O$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (863) (1,58 g); $MH^+ = 347$.

45

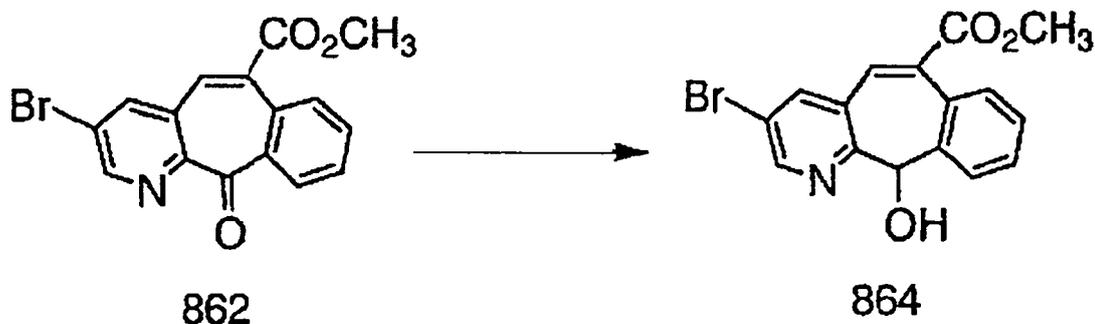
Etapa K

Preparación de Compuesto (864)

50

55

60



65

La reacción de compuesto (862) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa J anterior proporcionó el compuesto del título (864). $MH^+ = 347$.

Etapa L

Preparación de Compuesto (865)

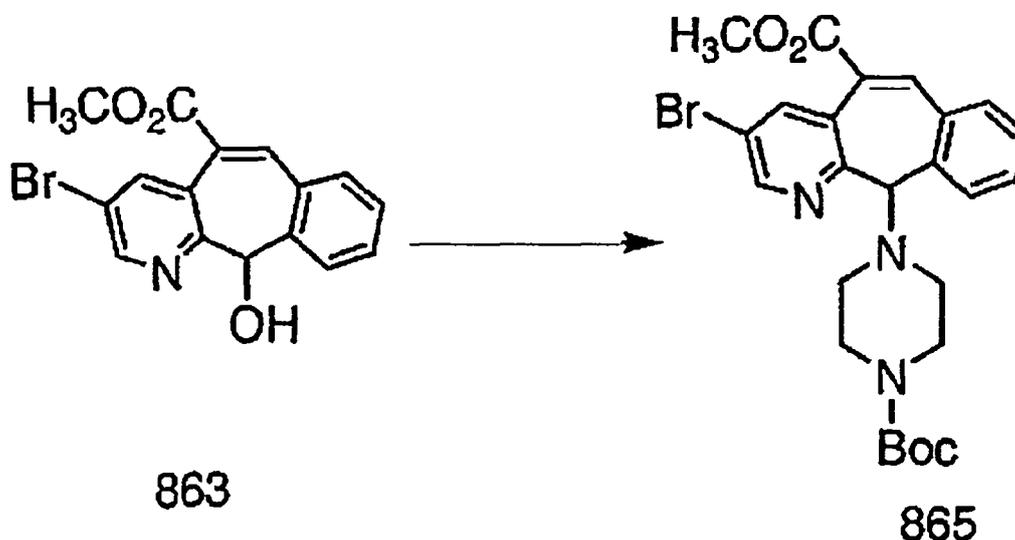
5

10

15

20

25



30

El compuesto 863 (1,57 g) se agitó en cloruro de tionilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se evaporó hasta sequedad. El aceite bruto resultante se recogió en acetonitrilo (50 ml) y se sometió a reflujo con N-Boc-piperazina (1,41 g) y trietilamina (3,91 g), durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y se extrajo con CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener una goma de color marrón, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano-EtOAc al 20%, a fin de obtener el compuesto del título (865) (0,69 g); $\text{MH}^+ = 515$.

35

Etapa M

Preparación de Compuesto (866)

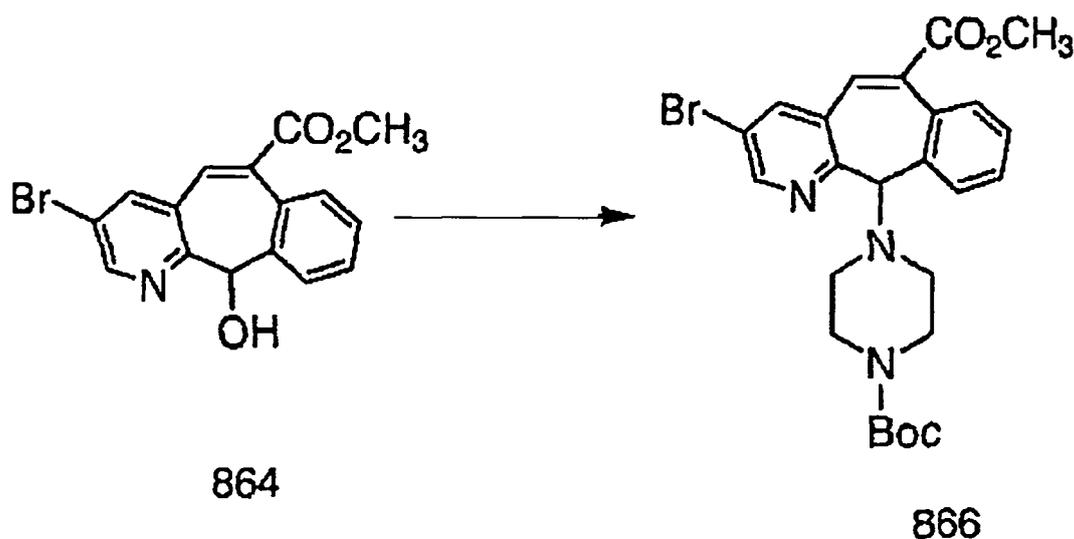
40

45

50

55

60



65

La reacción de compuesto (864) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa L anterior proporcionó el compuesto del título (866). $\text{MH}^+ = 515$.

Etapa N

Preparación de Compuesto (867)

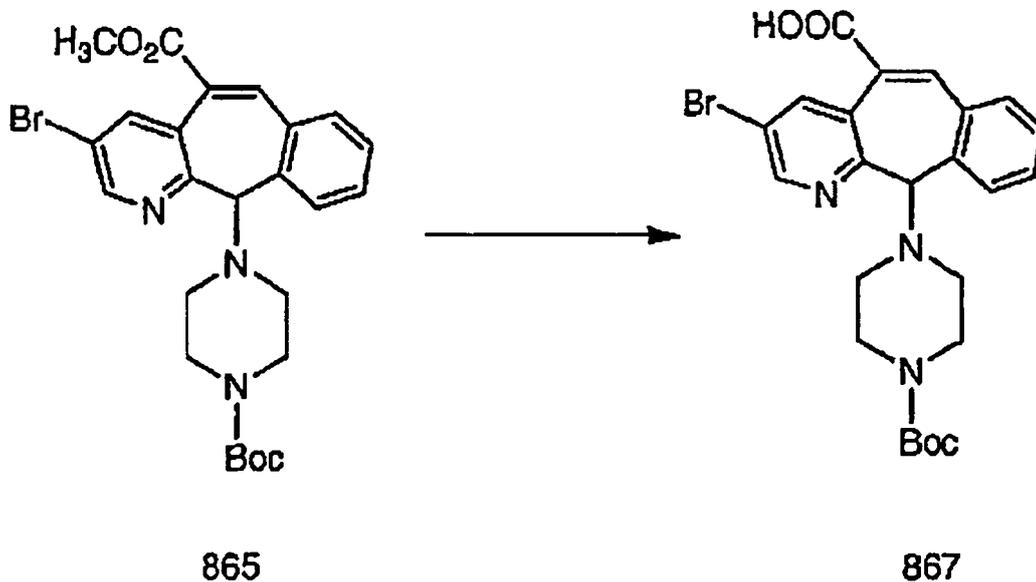
5

10

15

20

25



30

El compuesto (865) (0,65 g, 1,26 mmol) se sometió a reflujo con LiOH (0,45 g, 18,79 mmol) en MeOH (15 ml) y agua (1 ml), durante 2 horas. Se agregó ácido cítrico acuoso al 10% hasta pH = 3,5, y luego, se extrajo con CH₂Cl₂-salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener un sólido de color blanco (867) (0,60 g); MH⁺ = 501.

35

Etapa O

Preparación de Compuesto (868)

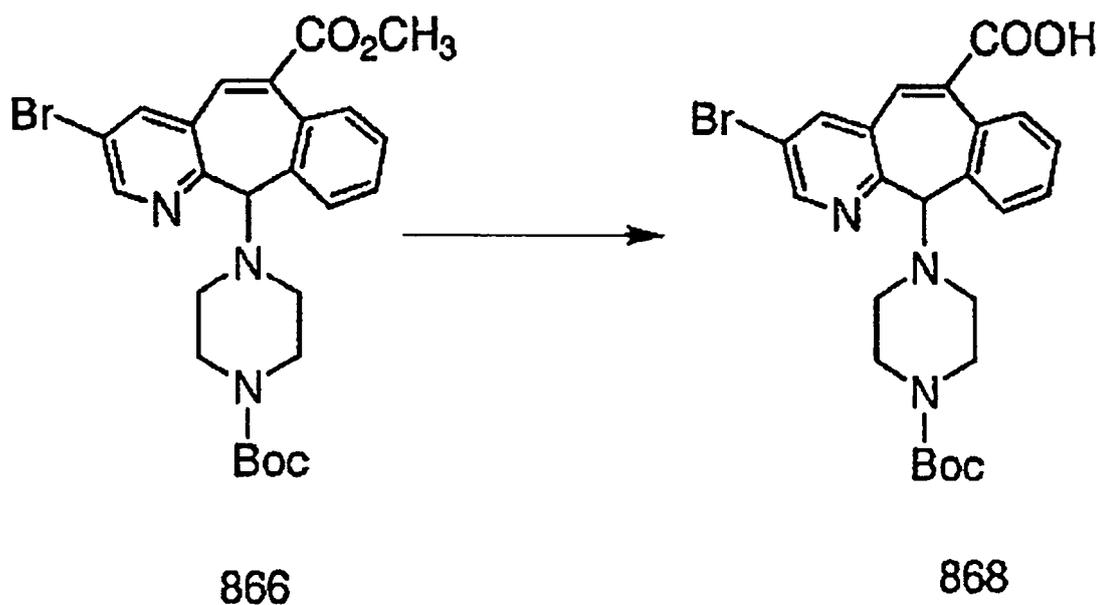
40

45

50

55

60



65

La reacción de compuesto (866) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa N anterior proporcionó el compuesto del título (868). MH⁺ = 501.

Etapa P

Preparación de Compuesto (869)

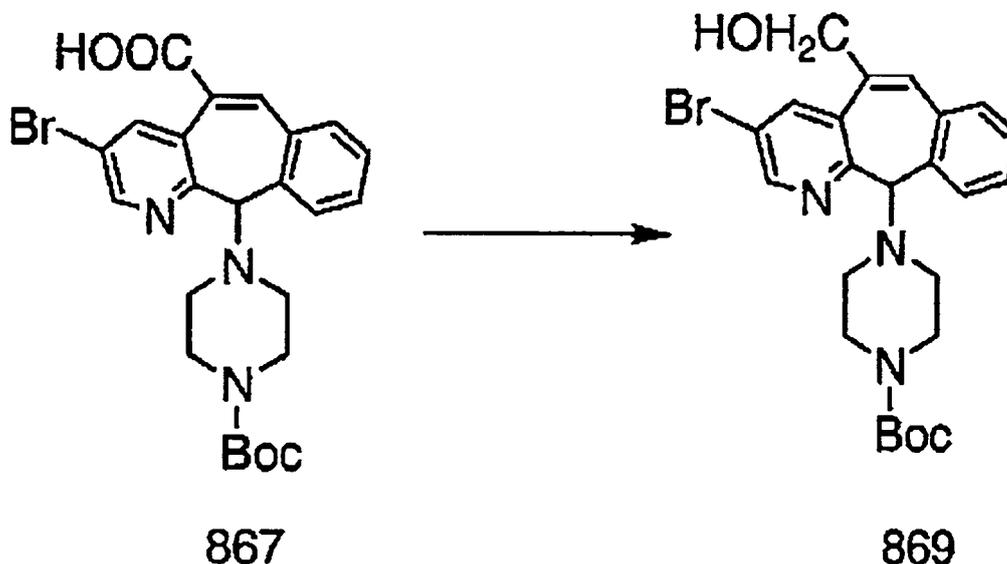
5

10

15

20

25



30

35

El compuesto (867) (0,60 g, 1,21 mmol) se agitó con carbonildiimidazol (0,59 g, 3,63 mmol) en THF (15 ml) a 40°C, durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y luego se agregó NaBH₄ (0,28 g, 7,31 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, y se extrajo con CH₂Cl₂-agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a fin de obtener una goma de color marrón, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano-50% de EtOAc, a fin de lograr el compuesto del título (869) (0,493 g); MH⁺ = 487.

Etapa Q

Preparación de Compuesto (870)

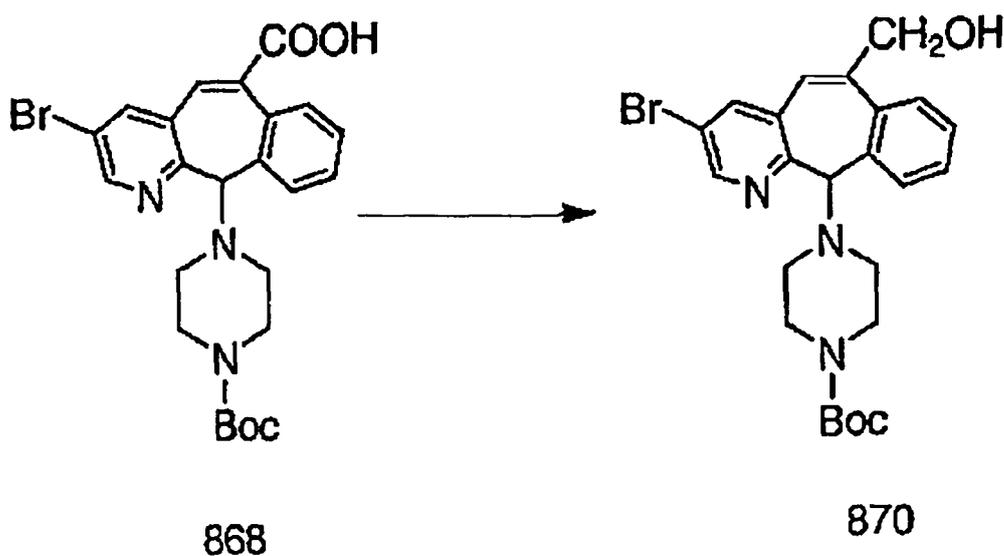
40

45

50

55

60



65

La reacción de compuesto (868) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa P anterior proporcionó el compuesto del título (870). MH⁺ = 487.

Etapa R

Preparación de Compuesto (871)

5

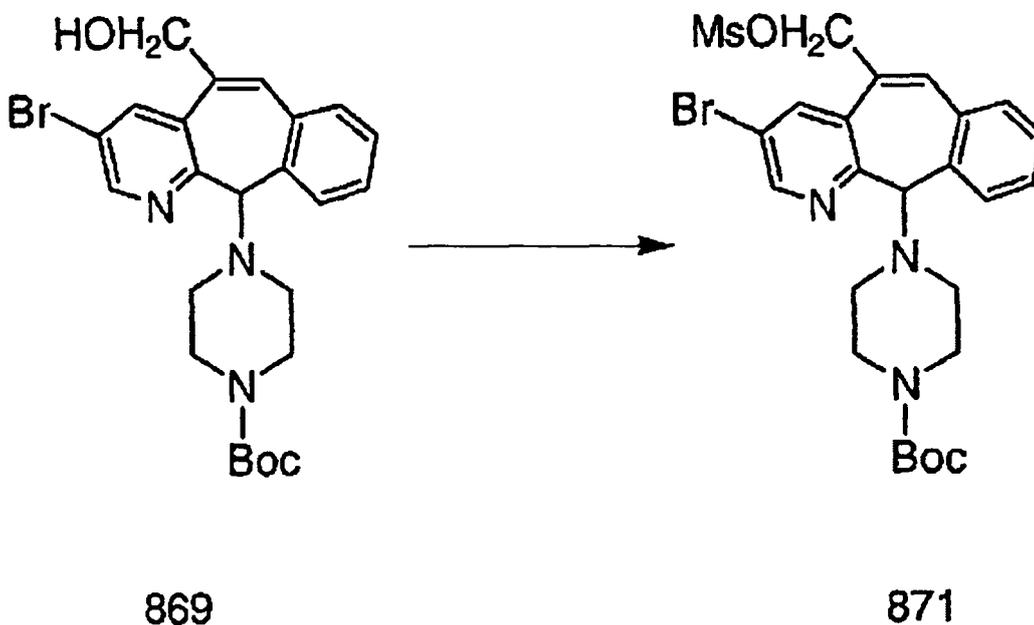
10

15

20

25

30



35

El compuesto (869) (0,038 g, 0,78 mmol) se agitó con cloruro de metanosulfonilo (0,33 g, 1,296 mmol) y trietilamina (0,68 g, 6,72 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 -agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener el compuesto del título (871) (0,369 g); $\text{MH}^+ = 565$.

Etapa S

Preparación de Compuesto (872)

40

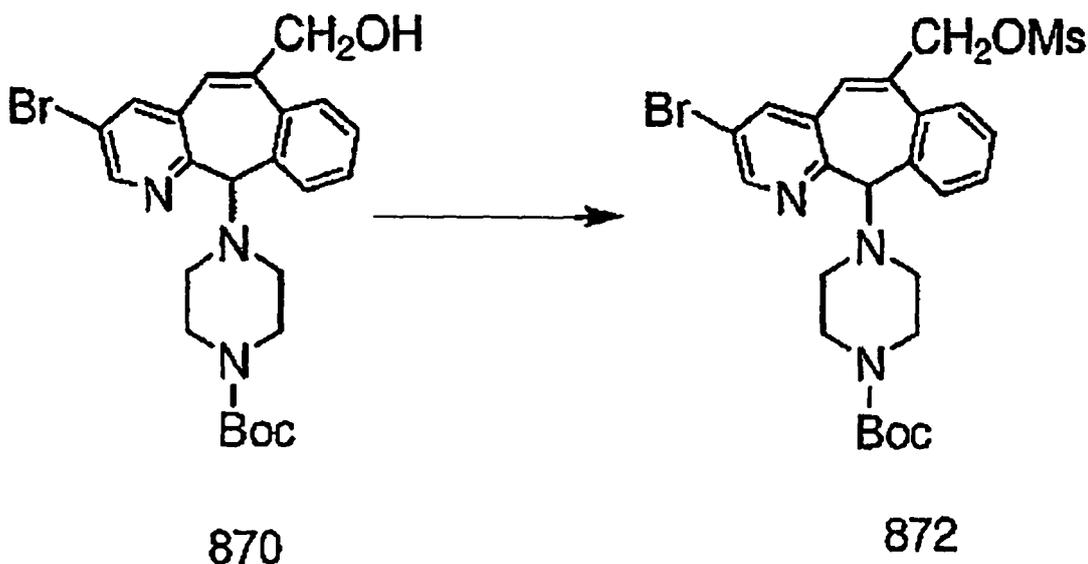
45

50

55

60

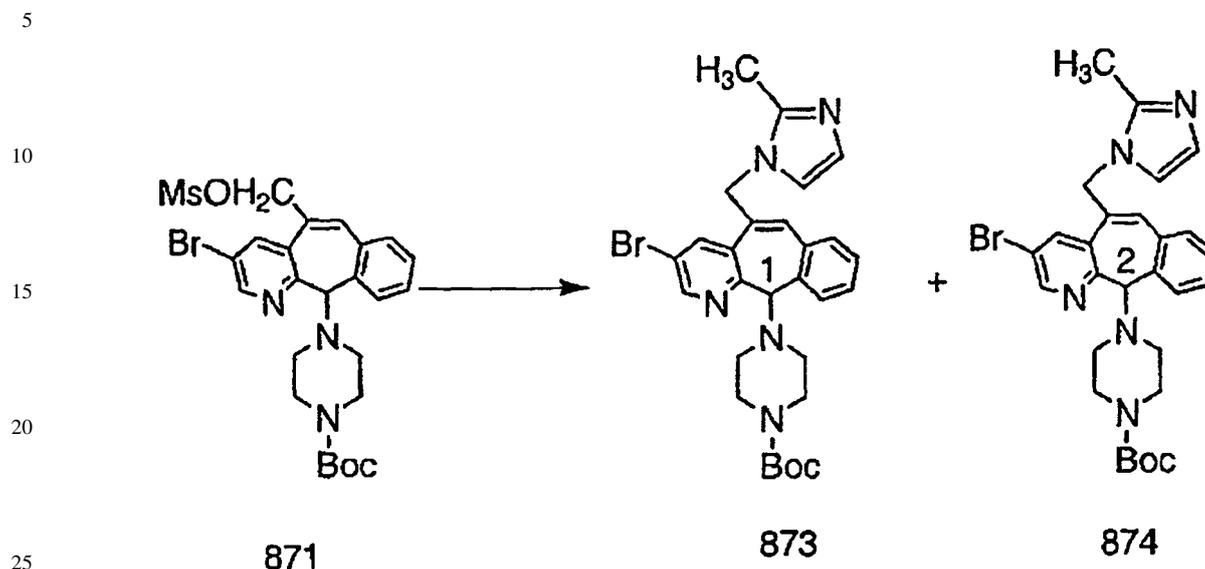
65



La reacción de compuesto (870) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa R anterior proporcionó el compuesto del título (872). $\text{MH}^+ = 565$.

Etapa T

Preparación de Compuestos (873) y (874)

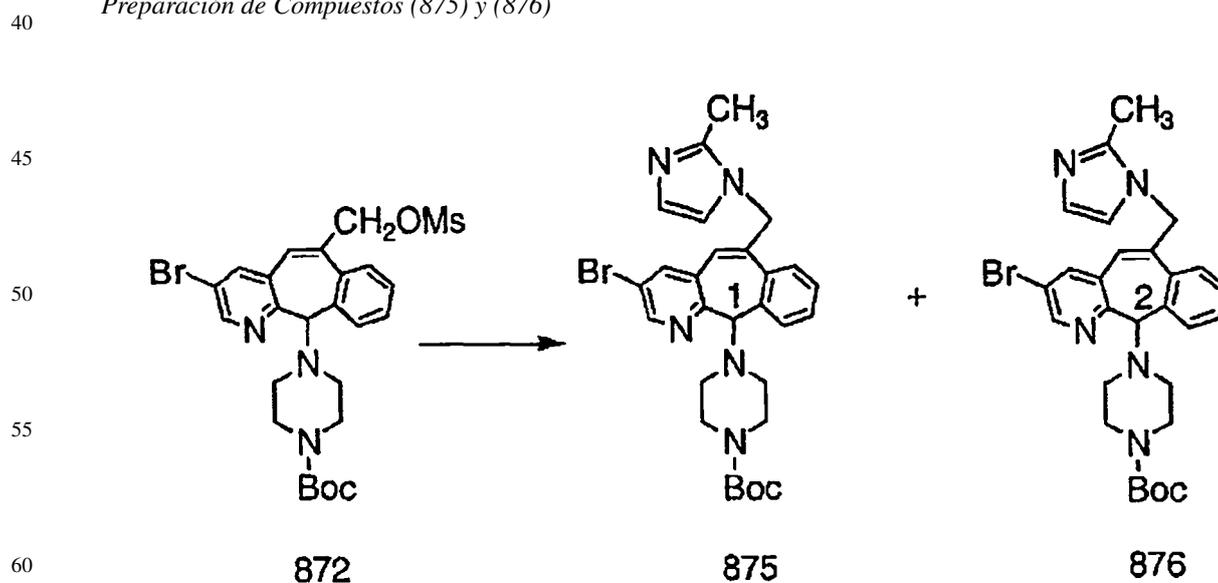


30 El compuesto (871) (0,0369 g, 0,653 mmol) se agitó con 2-metilimidazol (0,188 g, 2,28 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 -agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó hasta sequedad y luego se purificó por medio de la cromatografía de placa preparatoria en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 -5% (MeOH-10% de NH_4OH), a fin de obtener el producto como una mezcla de isómeros (1,126 g); $\text{MH}^+ = 551$. La separación de la mezcla de producto por HPLC usando una columna preparatoria AD, eluyendo con 20% de IPA/80% de hexano/0,2% de DEA (isocrático, 60 ml/min) logró isómero puro 1 (873) (0,06 g; $\text{MH}^+ = 551$) e isómero puro 2 (874) (0,0061 g; $\text{MH}^+ = 551$).

35

Etapa U

Preparación de Compuestos (875) y (876)



65 La reacción de compuesto (872) esencialmente de la misma manera que la descrita en la Etapa T anterior proporcionó los compuestos del título (875): $\text{MH}^+ = 551$; y (876): $\text{MH}^+ = 551$.

Ejemplo 503

Compuesto (877)

5

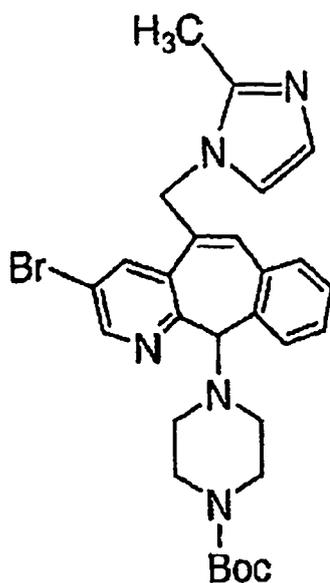
10

15

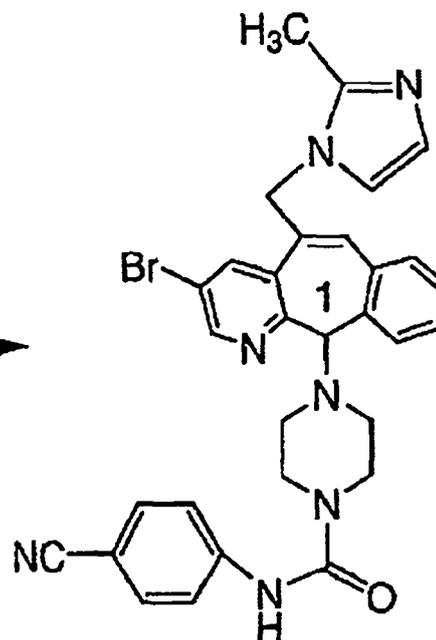
20

25

30



873



877

35

40

45

50

55

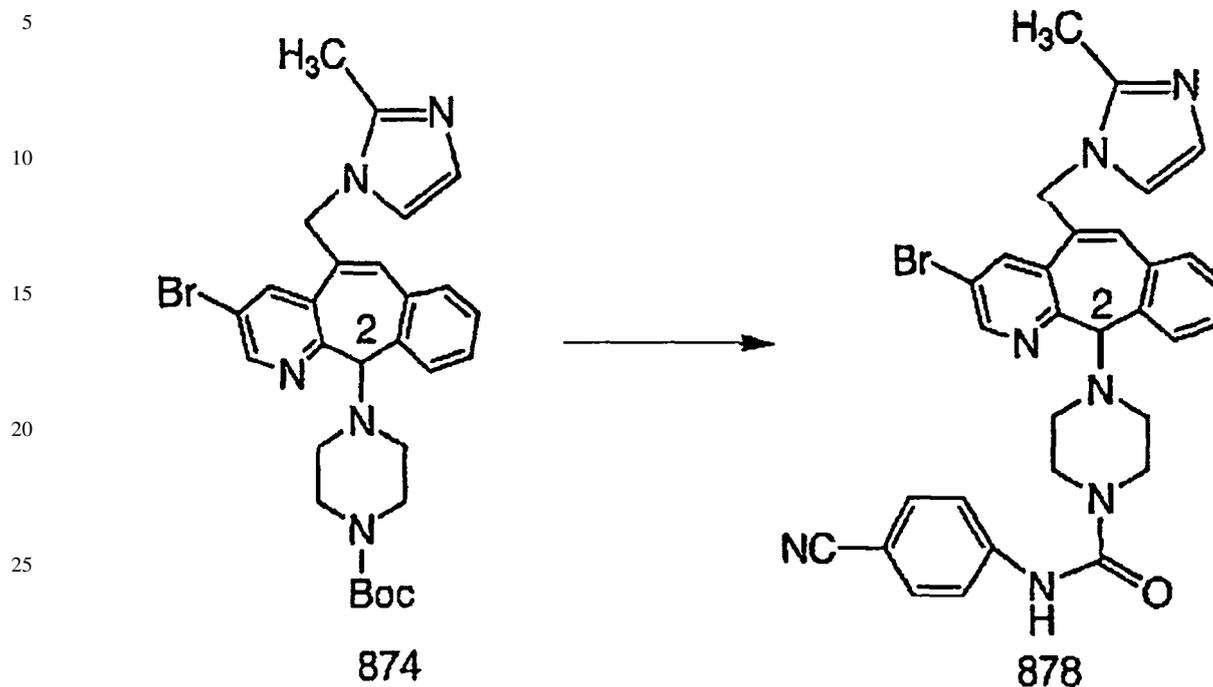
60

65

El compuesto (873) (0,043 g, 0,078 mmol) se agitó con TFA (5 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 4 horas, a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad. Al residuo se agregaron isocianato de p-cianofenilo (0,0123 g, 0,086 mmol) y trietilamina (0,5 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, y luego se extrajo con CH_2Cl_2 -salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, a fin de obtener una goma de color marrón, que se purificó por medio de la cromatografía de placa preparatoria en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 -5% (MeOH-10% NH_4OH), a fin de obtener el compuesto del título (877) (0,0394 g); $\text{MH}^+ = 595$; δ_{H} (CDCl_3): 8,6 (1H), 8,05 (1H), 7,22-7,5 (8H), 6,99 (1H), 6,95 (1H), 6,93 (1H), 4,99-5,25 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,25 (3H), 1,8-2,05 (4H).

Ejemplo 504

Compuesto (878)

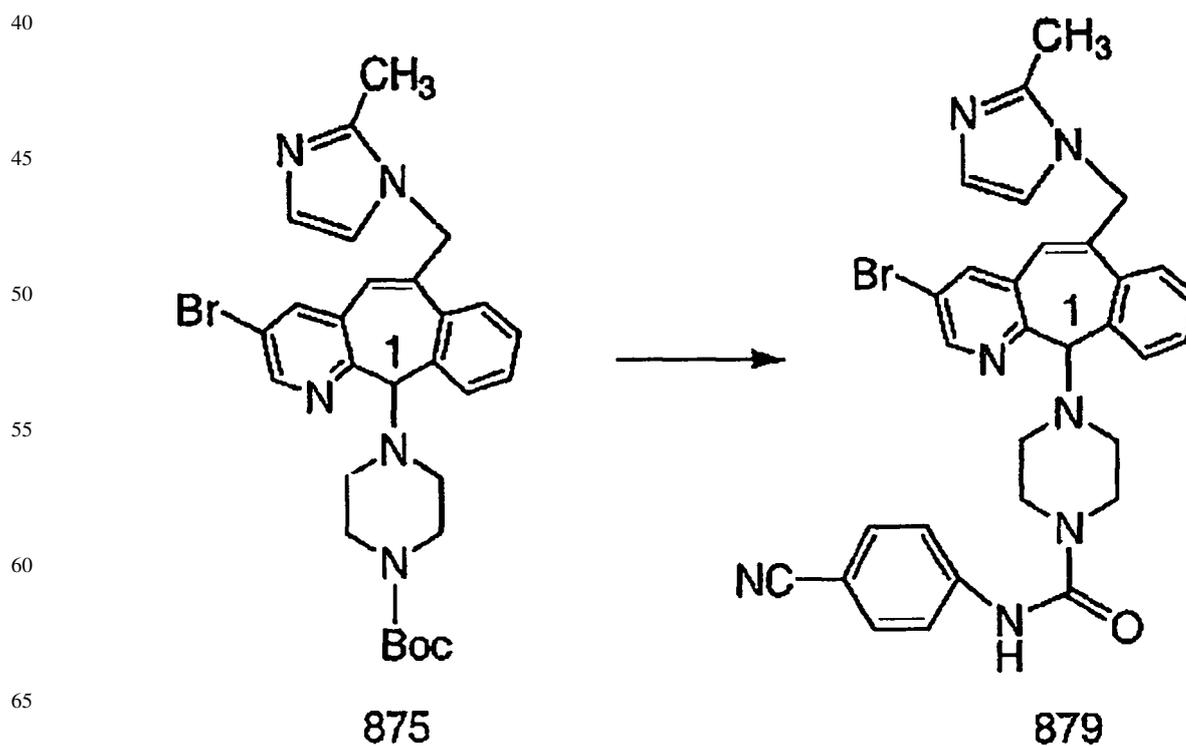


35

La reacción de compuesto (874) esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 503 anterior proporcionó el compuesto del título (878). $MH^+ = 595$; δ_H ($CDCl_3$): 8,6 (1H), 8,05 (1H), 7,22-7,5 (8H), 6,99 (1H), 6,95 (1H), 6,93 (1H), 4,99-5,25 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,25 (3H), 1,8-2,05 (4H).

Ejemplo 505

Compuesto (879)



ES 2 284 686 T3

La reacción de compuesto (875) esencialmente de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 503 anterior proporcionó el compuesto del título (879). $MH^+ = 595$; δ_H ($CDCl_3$): 8,55 (1H), 7,78 (1H), 7,65 (1H), 7,4-7,51 (6H), 6,98 (1H), 6,9 (1H), 6,85 (1H), 5,05-5,3 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,5 (3H), 1,8-2,00 (4H).

5

Ensayos

Se determinó la actividad de la FPT mediante la medición de la transferencia de [3H] farnesilo desde [3H] farnesilpirofosfato, hacia un péptido biotilado derivado del término C de H-ras (biotina-CVLS). La mezcla de reacción contenía: Tris, 50 mM, pH 7,7; $MgCl_2$, 5 mM; Zn^{++} , 5 μM ; DTT, 5 mM; 0,1% Triton-X; péptido, 0,05 μM ; proteína transferasa de farnesilo humana purificada, 0,03 nM; [3H] farnesilpirofosfato, 0,180 μM , más la concentración indicada de compuesto tricíclico o vehículo de control en un volumen total de 100 μl . La reacción se incubó en una incubadora de agitación Vortemp, a 37°C, 45 r. p. m., durante 60 minutos, y se detuvo con 150 μl de EDTA, 0,25 M, con 0,5% de BSA y 1,3 mg/ml de cuentas de estreptavidina SPA. Se midió la radiactividad en un contador de centelleo líquido Wallach 1450 Microbeta. Se calculó el porcentaje de inhibición en relación con el control de vehículo.

Se determinó el valor IC50 de células COS (ensayo sobre la base de células) siguiendo los procedimientos de ensayo descritos en el documento WO 95/10516, publicado el 20 de abril de 1995. Pudieron determinarse los valores IC50 de GGPT (inhibición de proteína transferasa de geranilgeranilo, ensayo enzimático *in vitro*), el ensayo bioquímico de matriz celular y la actividad antitumoral (estudios antitumorales *in vivo*) por medio de los procedimientos de ensayo descritos en el documento WO 95/10516. La revelación de WO 95/10516 se incorpora en la presente solicitud, a modo de referencia.

Se inocularon diversas células tumorales (5×10^5 a 8×10^6) por vía subcutánea, en el flanco de ratones hembras nu/nu atómicas de 5-6 semanas de edad. Se usaron tres modelos de células tumorales: fibroblastos de ratón transformados con H-Ras; células de cáncer de pulmón de célula no pequeña humanas HTB-177; o células de melanoma humano LOX. Los animales se trataron con vehículo de beta ciclodextrano solamente, o con compuestos en vehículo dos veces por día (BID), o una vez por día (QD), durante 7 días a la semana, durante 1 (x1); 2 (x2); o 3 (x3) semanas. Se determinó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral en relación con los controles de vehículo, por medio de las mediciones del tumor. Los resultados se informan en la tabla expuesta a continuación.

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto Nro.	Tumor	Dosis (MPK)	Vía y Esquema	% Promedio de inhibición tumoral
(372)	Fibroblastos H-Ras	40	po, BID, x 2	92
(372)	Fibroblastos H-Ras	10	po, BID, x 2	70
(372)	Fibroblastos H-Ras	80	po, QD, x 2	91
(372)	Fibroblastos H-Ras	20	po, QD, x 2	55
(372)	Fibroblastos H-Ras	60	po, BID, x 2	98
(372)	Fibroblastos H-Ras	20	po, BID, x 2	59
(372)	Fibroblastos H-Ras	6,6	po, BID, x 2	19
(372)	HTB-177	60	po, BID, x 3	87
(372)	HTB-177	20	po, BID, x 3	43
(372)	HTB-177	120	po, QD, x 3	54
(372)	HTB-177	40	po, QD, x 3	11
(372)	HTB-177	80	po, BID, x 3	96
(372)	HTB-177	40	po, BID, x 3	79

ES 2 284 686 T3

(372)	HTB-177	20	po, BID, x 3	47
(372)	LOX	15	po, BID, x 1	20,9
(372)	LOX	30	po, BID, x 1	54,8
(372)	LOX	60	po, BID, x 1	90,3

(El esquema "po, BID, x3" por ejemplo, significa "por vía oral, dos veces por día durante 7 días (14 veces por semana) durante 3 semanas").

Ensayo de agar blando

El crecimiento independiente del anclaje es una característica de los estirpes celulares tumorígenos. Las células tumorales humanas pueden suspenderse en medio de crecimiento con 0,3% de agarosa y una concentración indicada de un inhibidor de transferasa de farnesilo. La solución puede disponerse sobre medio de crecimiento solidificado con 0,6% de agarosa con la misma concentración de inhibidor de transferasa de farnesilo, como la capa superior. Después de que la capa superior se solidifica, las placas pueden incubarse durante 10-16 días a 37°C, bajo 5% de CO₂ a fin de permitir el desarrollo de colonias. Luego de la incubación, las colonias pueden teñirse colocando sobre el agar una solución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, azul de tiazolilo) (1 mg/ml en PBS). Las colonias pueden contarse, y establecerse los valores IC₅₀.

Los compuestos de esta invención tienen un valor IC₅₀ de FPT en el rango de 0,001 nM a 100 nM, y un valor IC₅₀ de agar blando en el rango de 0,01 nM a 50 nM.

Los compuestos preferidos de la invención tienen un rango de IC₅₀ de FPT entre < 0,06 nM y 0,44 nM, y un rango de IC₅₀ de agar blando entre < 0,05 nM y 25 nM.

Los compuestos más preferidos tienen un rango de IC₅₀ de FPT entre < 0,05 nM y 3,0 nM, y un rango de IC₅₀ de agar blando entre 0,5 nM y 5 nM.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los portadores aceptables para uso farmacéutico, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar comprendidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica; por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, los polvos, sellos y las cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Ejemplos de portadores aceptables para uso farmacéutico y métodos de elaboración para diversas composiciones pueden hallarse en la referencia de A. Gennaro (ed.): *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition* (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplos, pueden mencionarse soluciones acuosas o acuosas de propilenglicol, para inyección parenteral, o la adición de edulcorantes u opacantes, para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida además pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden presentarse en combinación con un portador aceptable para uso farmacéutico, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Se incluyen además las preparaciones en forma sólida que tienen el propósito de ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención además pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y emulsiones, y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito, convencional en la técnica para este propósito.

Preferentemente, la preparación farmacéutica se presenta en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de los compuestos de la presente invención en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse a desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg; preferentemente, desde alrededor de 0,01 mg hasta aproximadamente 750 mg; más preferentemente, desde alrededor de 0,01 mg hasta aproximadamente

ES 2 284 686 T3

500 mg; y con mayor preferencia, desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 250 mg, conforme a la aplicación particular.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la presente invención o de las sales aceptables para uso farmacéutico de dichos compuestos serán reguladas conforme al juicio del médico de atención, considerando factores tales como la edad, el estado de salud y el peso del paciente, y además, la gravedad de los síntomas que se tratan. Un régimen típico de dosificación diaria recomendado para administración oral puede variar desde aproximadamente 0,04 mg por día hasta aproximadamente 4000 mg por día, en dosis individuales o divididas; preferentemente, en dos a cuatro dosis divididas.

El agente quimioterapéutico o la terapia de radiación pueden administrarse junto con los compuestos de la presente invención, de acuerdo con la dosificación y el esquema de administración citados en el prospecto de información de producto de los agentes aprobados, en el *Physicians Desk Reference (PDR)*, y también, de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. La Tabla 1.0 a continuación proporciona rangos de dosificación y regímenes de dosificación de algunos agentes quimioterapéuticos ejemplares útiles en los métodos de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico o la terapia de radiación puede variarse conforme a la enfermedad tratada y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico o la terapia de radiación sobre dicha enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes quimioterapéuticos administrados (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

En un ejemplo preferido de terapia de combinación, en el tratamiento de cáncer pancreático, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente antineoplásico, gemcitabina, que se administra en una dosificación de desde 750 hasta 1350 mg/m² por semana, durante tres de cuatro semanas durante el curso de tratamiento.

En un ejemplo preferido de terapia de combinación, en el tratamiento de cáncer de pulmón, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente antineoplásico, paclitaxel, que se administra en una dosificación de desde 65 hasta 175 mg/m² una vez cada tres semanas.

En un ejemplo preferido de terapia de combinación, en el tratamiento de gliomas, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente antineoplásico, temozolomida, que se administra en una dosificación de desde 100 hasta 250 mg/m².

En otro ejemplo de terapia de combinación, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente antineoplásico, cisplatino, que se administra por vía intravenosa en un rango de desde 50 hasta 100 mg/m², una vez cada cuatro semanas.

En otro ejemplo de terapia de combinación, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente antineoplásico, carboplatino, que se administra por vía intravenosa en un rango de desde 300 hasta 360 mg/m², una vez cada cuatro semanas.

En otro ejemplo de terapia de combinación, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente quimioterapéutico, carboplatino, que se administra por vía intravenosa en un rango de desde 300 hasta 360 mg/m², una vez cada cuatro semanas, y el agente quimioterapéutico paclitaxel, que se administra en una dosificación de desde 65 hasta 175 mg/m², una vez cada tres semanas.

En aun otro ejemplo de terapia de combinación, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con el agente quimioterapéutico, cisplatino, que se administra por vía intravenosa en un rango de desde 50 hasta 100 mg/m², una vez cada cuatro semanas, y el agente quimioterapéutico gemcitabina, que se administra en una dosificación de desde 65 hasta 175 mg/m², una vez cada tres semanas.

El tratamiento de inhibición de la transducción de señal puede administrarse de acuerdo con la dosificación y el esquema de administración citados en el prospecto de información de producto de los agentes aprobados, en el *Physicians Desk Reference (PDR)*, y también, de acuerdo con los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. La Tabla 2.0 expuesta a continuación proporciona los rangos de dosificación y los regímenes de dosificación de algunos inhibidores de la transducción de señal ejemplares. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del inhibidor de la transducción de señal puede variarse conforme a la enfermedad tratada y a los efectos conocidos del tratamiento de inhibidor de la transducción de señal sobre dicha enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los inhibidores de la transducción de señal administrados sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

ES 2 284 686 T3

En otro ejemplo de terapia de combinación, el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral en un rango de desde 50 hasta 400 mg por día, en dos dosis divididas, junto con inhibidor de la transducción de señal, inhibidor de quinasa de receptor EGF, Iressa (ZD 1839), que se administra por vía oral en un rango de 150-700 mg por día.

TABLA 1.0

Dosificación y regímenes de dosificación de agentes quimioterapéuticos ejemplares

Cisplatino:	50-100 mg/m ² , cada 4 semanas (IV)*
Carboplatino:	300-360 mg/m ² , cada 4 semanas (IV)
Taxotero:	60-100 mg/m ² , cada 3 semanas (IV)

*(IV): intravenoso.

TABLA 2.0

Dosificación y regímenes de dosificación de inhibidores de la transducción de señal ejemplares

Iressa (ZD 1839) –inhibidor de quinasa de receptor EGF:	150-700 mg/día (oral)
OSI-774 –inhibidor de quinasa de receptor EGF:	100-1000 mg/día (oral)
Herceptin –her-2/neu anticuerpo:	100-250 mg/m ² /semana (IV)*
C225 –anticuerpo de receptor EGF:	200-500 mg/m ² /semana (IV)
ABX-EGF –anticuerpo de receptor EGF:	0,2-2 mg/kg cada 2 semanas (IV)
Gleevec (STI-571) –bcr/abl inhibidor de quinasa:	300-1000 mg/día (oral)

*(IV): intravenoso.

En los métodos de la presente invención, un compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I) se administra en forma conjunta o sucesiva con otro agente terapéutico (es decir, un agente quimioterapéutico, un inhibidor de la transducción de señal o radiación). En consecuencia, no es necesario que, por ejemplo, el agente terapéutico y el compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I) se administren en forma simultánea, anterior o posterior uno del otro.

Además, en general, el compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I), el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación no necesariamente deben ser administrados en la misma composición farmacéutica, y debido a las diferentes características físicas y químicas, será necesario administrarlos por vías distintas. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de FPT de la fórmula (I) puede administrarse por vía oral, a fin de generar y mantener buenos niveles en sangre, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando es posible, en la misma composición farmacéutica, se encuentran dentro del conocimiento del experto. La administración inicial puede efectuarse de acuerdo con protocolos establecidos en la técnica, y entonces, sobre la base de los efectos observados, el experto podrá modificar la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración.

La elección particular del compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I), el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación dependerá del diagnóstico del médico, de su consideración del estado de salud del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado.

El compuesto inhibidor de FPT de la fórmula (I), el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación pueden administrarse en forma concurrente (por ejemplo, en forma simultánea, antes o después, o dentro del mismo protocolo de tratamiento), o en forma sucesiva, conforme a la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado de salud del paciente y la elección real del agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación por administrar en conjunto (es decir, dentro de un protocolo de tratamiento individual) con el compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I).

Si el compuesto inhibidor de FPT de la fórmula (I), el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación no se administran en forma simultánea, entonces el orden inicial de administración del compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I), el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación puede no ser importante. Por lo tanto, el compuesto inhibidor de FPT de la fórmula (I) puede administrarse en primer lugar, seguido de la administración del agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación; o el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación pueden administrarse en primer lugar, y luego, puede realizarse la administración del compuesto inhibidor de FPT de la fórmula (I). Esta administración alternativa puede repetirse durante un protocolo de tratamiento individual. La determinación del orden de administración, y de la cantidad de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se encuentra dentro del conocimiento del experto, después de la evaluación de la enfermedad tratada y del estado de salud del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación pueden administrarse en primer lugar, en especial, si se trata de un agente citotóxico, y luego, puede continuarse el tratamiento con la administración del compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I), seguida de, cuando se considere conveniente, la administración del agente quimioterapéutico, el inhibidor de la transducción de señal o la radiación, y así sucesivamente hasta que se completa el protocolo de tratamiento.

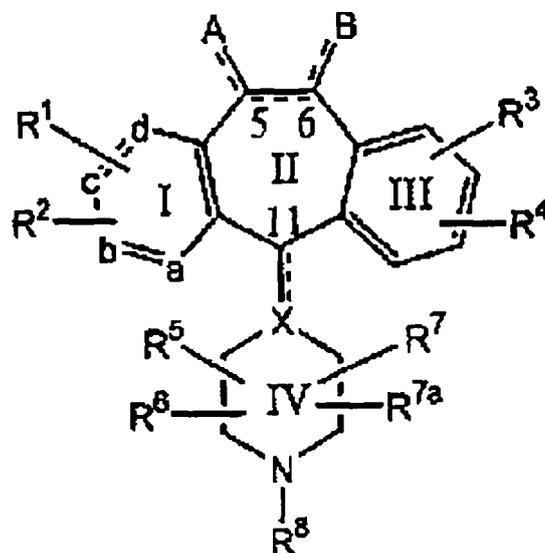
Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el experto puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, es decir, compuesto inhibidor de FPT de fórmula (I), agente quimioterapéutico, inhibidor de la transducción de señal o radiación) del tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente, a medida que procede el tratamiento.

Al juzgar la eficacia del tratamiento con la dosificación administrada, el médico de atención considerará el estado de bienestar general del paciente, y también, signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la disminución real del tamaño del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse por medio de métodos convencionales, por ejemplo, estudios radiológicos tales como tomografía axial computada (CAT) o imagen de resonancia magnética (MRI). Pueden usarse mediciones sucesivas a fin de juzgar el retardo o aun la reversión del crecimiento tumoral. Además, pueden considerarse el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tales como el dolor, y la mejoría en el estado de salud general, a fin de evaluar la eficacia del tratamiento.

Si bien la presente invención se ha descrito en conjunto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, serán evidentes para los expertos en la técnica muchas alternativas, modificaciones y variaciones de dichas realizaciones específicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



(1.0)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, o solvato, de dicho compuesto, donde:

uno de a, b, c y d representa N o N^+O^- , y los grupos restantes a, b, c y d representan carbono, donde cada carbono tiene un grupo R^1 o R^2 enlazado a dicho carbono; o

cada a, b, c y d es carbono, donde cada carbono tiene un grupo R^1 o R^2 enlazado a dicho carbono;

las líneas de puntos (---) representan enlaces opcionales;

X representa N o CH cuando el enlace opcional está ausente, y representa C cuando el enlace opcional está presente;

cuando se presenta el enlace opcional entre el átomo de carbono 5 y el átomo de carbono 6, entonces hay solo un sustituyente A enlazado al átomo de carbono 5, y hay solo un sustituyente B enlazado al átomo de carbono 6, y A o B es diferente de H;

cuando no se presenta el enlace opcional entre el átomo de carbono 5 y el átomo de carbono 6, entonces hay dos sustituyentes A enlazados al átomo de carbono 5, y hay dos sustituyentes B enlazados al átomo de carbono 6, y donde por lo menos uno de los dos sustituyentes A o uno de los dos sustituyentes B es H, y donde por lo menos uno de los dos sustituyentes A o uno de los dos sustituyentes B es diferente de H; donde cada sustituyente A y B se seleccionan de modo independiente de:

(1) -H;

(2) $-R^9$;

(3) $-R^9-C(O)-R^9$;

(4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$;

(5) $-C(O)NHR^9$;

(6) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$;

(7) $-C(O)NHR^{26}$;

(8) $-(CH_2)_p(R^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;

ES 2 284 686 T3

(9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a}$;

5 (11) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, donde cada R^9 es igual o diferente;

(12) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

(13) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{50}$;

10

(14) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^{50}$;

(15) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a})_2$, donde cada R^{27a} es igual o diferente;

15

(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, o R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H;

(17) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, o R^{51} y R^{27} tomados junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo heterocicloalquilo que consiste en 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R^{51} y R^{27} forman un anillo, R^{51} no sea H;

20

(18) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{27a})_2$, donde cada R^{27a} es igual o diferente;

(19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{51})_2$, donde cada R^{51} es igual o diferente;

25

(20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCO}_2\text{R}^{50}$;

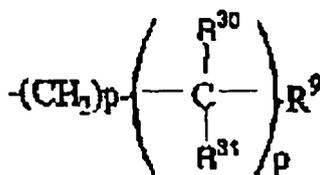
(21) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

30

(22) $-\text{NHR}^9$;

(23)

35



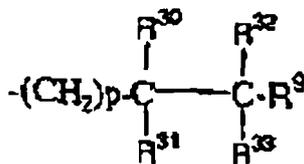
40

donde R^{30} y R^{31} son iguales o diferentes; y

45

(24)

50



55

donde R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes;

p es 0; 1; 2; 3; ó 4;

60

cada R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente de H, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, COR^{10} , $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{tR}^{15}$ donde t es 0; 1 ó 2; $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, CO_2R^{10} , $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$, siempre que R^{15} en $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ no sea $-\text{CH}_2$, y donde cada R^{13} se selecciona de manera independiente de H o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$; benzotriazol-1-iloxi, tetrazol-5-iltio o tetrazol-5-iltio sustituido, alquinilo, alquenilo o alquilo, donde dichos grupos alquilo o alquenilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, $-\text{OR}^{10}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

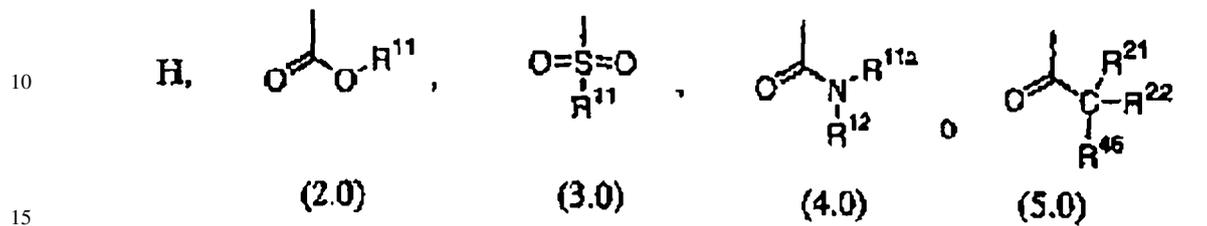
65

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y cada uno representa de manera independiente H, o cualquiera de los sustituyentes de R^1 y R^2 ;

ES 2 284 686 T3

R^5 , R^6 , R^7 y R^{7a} representan, de modo independiente, H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alquilo o arilo, donde dichos alquilo o arilo están opcionalmente sustituidos con $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)R}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ o R^5 se combina con R^6 a fin de representar $=\text{O}$ o $=\text{S}$;

5 R^8 se selecciona de:



R^9 se selecciona de:

- 20 (1) heteroarilo;
- (2) heteroarilo sustituido;
- 25 (3) heterocicloalquilo;
- (4) heterocicloalquilo sustituido;
- (5) heterocicloalquilalquilo;
- 30 (6) heterocicloalquilalquilo sustituido;
- (7) heteroarilalquilo;
- (8) heteroarilalquilo sustituido;
- 35 (9) heteroarilalquenilo;
- (10) heteroarilalquenilo sustituido;
- 40 (11) heteroarilalquinilo; y
- (12) heteroarilalquinilo sustituido;

45 donde dichos grupos R^9 sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

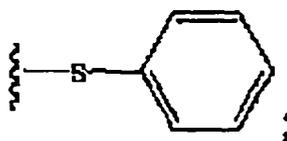
- (1) $-\text{OH}$;
- 50 (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) halógeno;
- 55 (5) alquilo;
- (6) amino;
- (7) tritilo;
- 60 (8) heterocicloalquilo;
- (9) cicloalquilo;
- 65 (10) arilalquilo;
- (11) heteroarilo;

ES 2 284 686 T3

(12) heteroarilalquilo; y

(13)

5



10

donde R^{14} se selecciona de modo independiente de: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

15

R^{9a} se selecciona de: alquilo o arilalquilo;

R^{10} se selecciona de: H, alquilo, arilo o arilalquilo;

20

R^{11} se selecciona de:

(1) alquilo;

(2) alquilo sustituido;

25

(3) arilo;

(4) arilo sustituido;

30

(5) cicloalquilo;

(6) cicloalquilo sustituido;

(7) heteroarilo;

35

(8) heteroarilo sustituido;

(9) heterocicloalquilo; y

40

(10) heterocicloalquilo sustituido;

donde dichos grupos R^{11} sustituidos tienen 1; 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de:

45

(1) -OH;

(2) halógeno; y

(3) alquilo;

50

R^{11a} se selecciona de:

(1) H;

55

(2) OH;

(3) alquilo;

60

(4) alquilo sustituido;

(5) arilo;

(6) arilo sustituido;

65

(7) cicloalquilo;

(8) cicloalquilo sustituido;

ES 2 284 686 T3

(9) heteroarilo;

(10) heteroarilo sustituido;

5 (11) heterocicloalquilo; y

(12) heterocicloalquilo sustituido;

10 donde dichos grupos R^{11a} sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de:

(1) -OH;

(2) -CN;

15 (3) -CF₃;

(4) halógeno;

20 (5) alquilo;

(6) cicloalquilo;

(7) heterocicloalquilo;

25 (8) arilalquilo;

(9) heteroarilalquilo;

30 (10) alqueno; y

(11) heteroalqueno;

R¹² se selecciona de H o alquilo;

35 R¹⁵ se selecciona de alquilo o arilo;

R²¹, R²² y R⁴⁶ se seleccionan, de modo independiente, de:

40 (1) -H;

(2) alquilo;

45 (3) arilo;

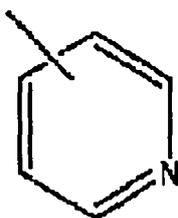
(4) arilo sustituido, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo, halógeno, CF₃ u OH;

50 (5) cicloalquilo;

(6) cicloalquilo sustituido, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo, halógeno, CF₃ u OH;

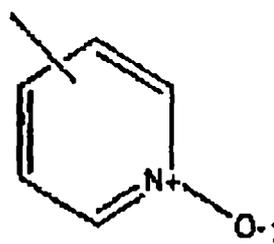
55 (7) heteroarilo de la fórmula:

60



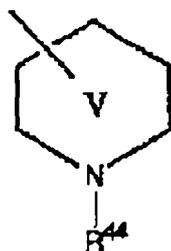
y

65



(8) heterocicloalquilo de la fórmula:

5



10

donde R⁴⁴ se selecciona de:

15

(1) -H;

(2) alquilo;

(3) alquilcarbonilo;

20

(4) alquiloxi carbonilo;

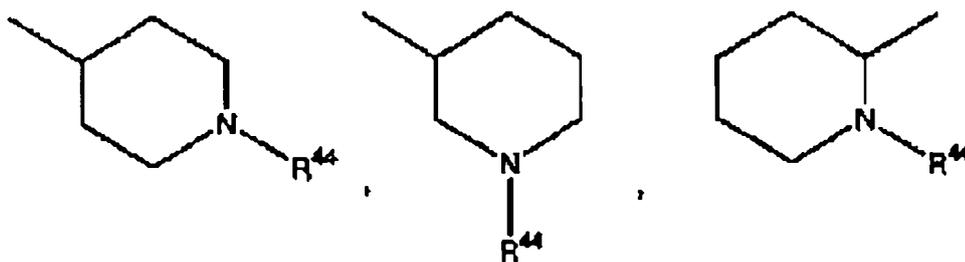
(5) haloalquilo; y

25

(6) -C(O)NH(R⁵¹);

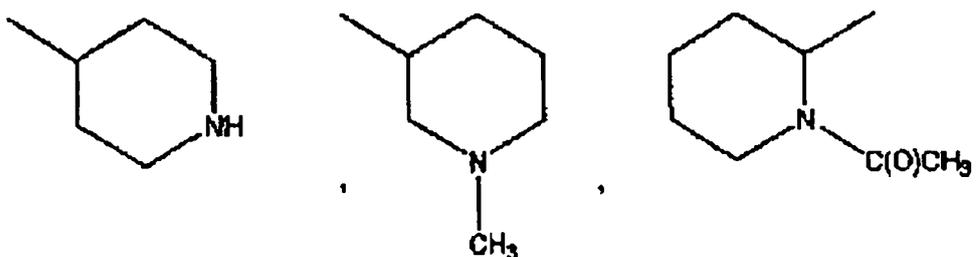
cuando R²¹, R²² o R⁴⁶ es el heterocicloalquilo de la fórmula anterior, el Anillo V es:

30



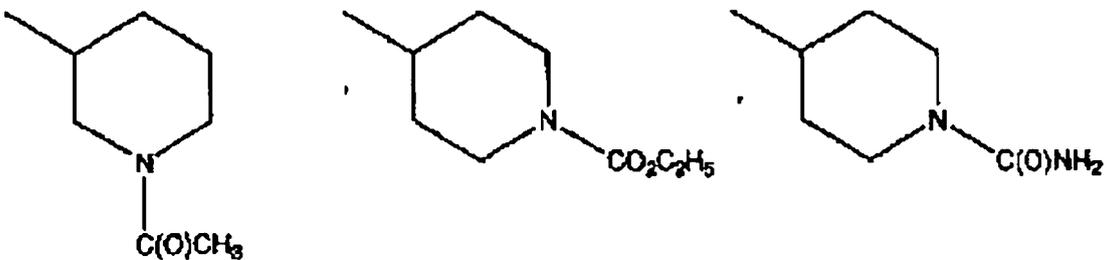
35

40



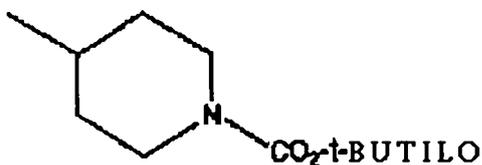
45

50



60

65



ES 2 284 686 T3

R²⁶ se selecciona de:

- 5 (1) -H;
(2) alquilo;
(3) alcoxilo;
10 (4) -CH₂-CN;
(5) R⁹;
15 (6) -CH₂CO₂H;
(7) -C(O)alquilo; y
(8) CH₂CO₂alquilo;
20

R²⁷ se selecciona de:

- 25 (1) -H;
(2) -OH;
(3) alquilo; y
30 (4) alcoxi;

R^{27a} se selecciona de:

- 35 (1) alquilo; o
(2) alcoxi;

40 R³⁰ a R³³ se seleccionan independientemente de:

- (1) -H;
45 (2) -OH;
(3) =O;
(4) alquilo;
50 (5) arilo; y
(6) arilalquilo;

55 R⁵⁰ se selecciona de:

- (1) alquilo;
(2) heteroarilo;
60 (3) heteroarilo sustituido; y
(4) amino;

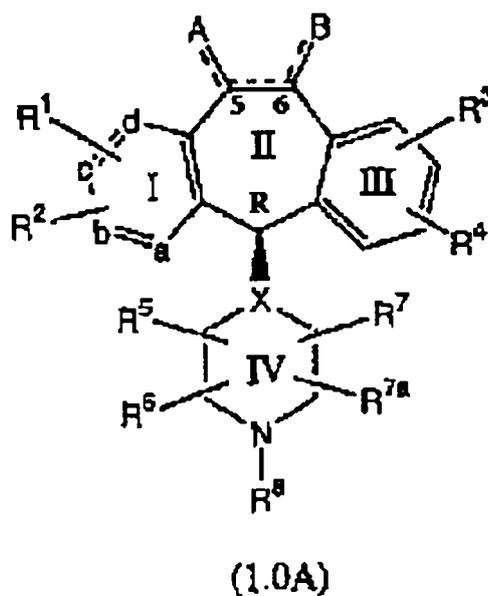
65 donde dichos sustituyentes en dichos grupos R⁵⁰ sustituidos se seleccionan, de modo independiente, de: alquilo; halógeno; u -OH;

R^{50a} se selecciona de:

- (1) heteroarilo;
- (2) heteroarilo sustituido; y
- (3) amino;

R⁵¹ se selecciona de: -H o alquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

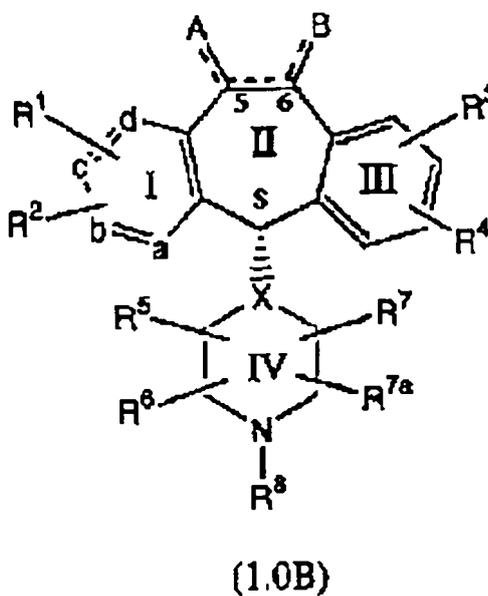


donde

X = N o CH;

B es H cuando se presenta el enlace opcional entre C-5 y C-6, y cuando el enlace opcional entre C-5 y C-6 está ausente, entonces cada B es H;

o que tiene la estructura:



ES 2 284 686 T3

donde:

X = N o CH;

5 A es H cuando se presenta el enlace opcional entre C-5 y C-6, y cuando el enlace opcional entre C-5 y C-6 está ausente, entonces cada A es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

10 R¹ a R⁴ se seleccionan, de manera independiente, de H o halo;

R⁵ a R⁷ son H;

a es N, y los restantes b, c y d son carbono; o a, b, c y d son carbono; y

15

R⁸ es el grupo 2.0 ó 4.0.

4. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (1.0A) donde:

20

a es N, y los restantes b, c y d son carbono; y

R¹ a R⁴ se seleccionan, de manera independiente, de H, Br o Cl.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

25

(1) R¹¹ se selecciona de: alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; donde dichos grupos sustituidos están sustituidos con halo, alquilo o amino;

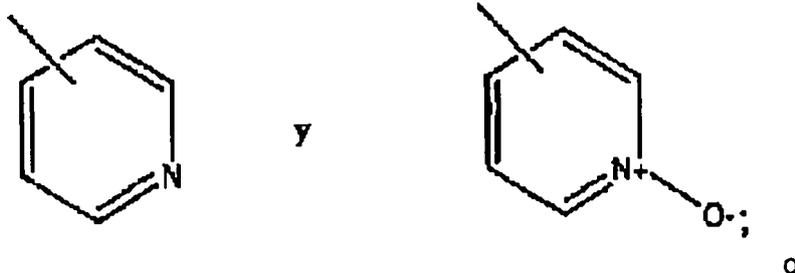
30

(2) R^{11a} se selecciona de: alquilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; donde dichos grupos sustituidos están sustituidos con halo, -CN o CF₃;

(3) R¹², R²¹ y R²² son H; y

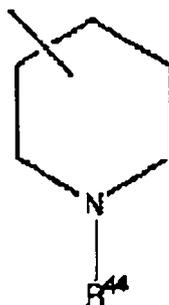
(4) R⁴⁶ se selecciona de: arilo, arilo sustituido, heteroarilo de la fórmula:

35



heterocicloalquilo de la fórmula:

50



donde dichos grupos sustituidos están sustituidos con alquilo, alquilcarbonilo o haloalquilo;

65

(5) R⁴⁴ se selecciona de H o -C(O)NH₂;

(6) R⁸ se selecciona de:

(a) el grupo 2.0 donde R¹¹ se selecciona de:

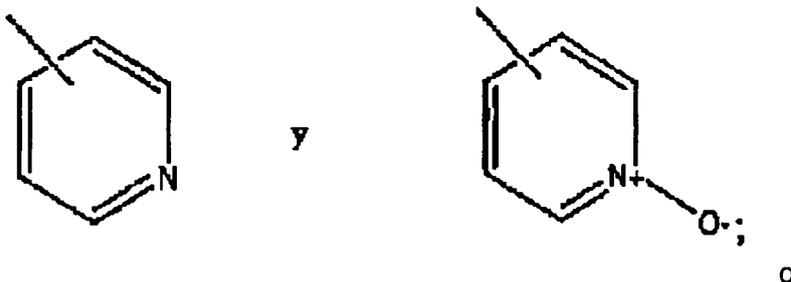
t-butilo o ciclohexilo;

(b) el grupo 3.0 donde R¹¹ se selecciona de metilo o t-butilo;

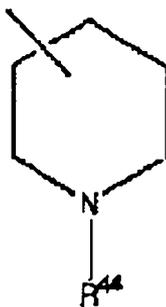
(c) el grupo 4.0 donde R¹² es H y R^{11a} se selecciona de t-butilo, cianofenilo, clorofenilo, fluorfenilo o ciclohexilo;

(d) el grupo 5.0 donde R²¹ y R²² son H y R⁴⁶ se selecciona de:

(1) heteroarilo de la fórmula:



(2) heterocicloalquilo de la fórmula:



y donde R⁴⁴ -C(O)NH₂.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁸ es el grupo 4.0.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de A y B es H y el otro es R⁹.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁹ se selecciona de:

(1) heterocicloalquilalquilo de la fórmula -(CH₂)_n-heterocicloalquilo;

(2) heterocicloalquilalquilo sustituido de la fórmula -(CH₂)_n-heterocicloalquilo sustituido;

(3) heteroarilalquilo de la fórmula -(CH₂)_n-heteroarilo; y

(4) heteroarilalquilo sustituido de la fórmula -(CH₂)_n-heteroarilo sustituido,

donde n es 1; 2 ó 3, y los sustituyentes para dichos grupos R⁹ sustituidos se seleccionan de manera independiente de:

(1) -OH;

(2) -CO₂R¹⁴;

(3) -CH₂OR¹⁴;

ES 2 284 686 T3

(4) halo;

(5) alquilo;

5 (6) amino;

(7) tritilo;

(8) heterocicloalquilo;

10

(9) arilalquilo;

(10) heteroarilo; y

15

(11) heteroarilalquilo;

donde R^{14} se selecciona de modo independiente de: H o alquilo.

20

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^9 es:

(1) $-(CH_2)_n$ -imidazolilo;

(2) $-(CH_2)_n$ -imidazolilo sustituido;

25

(3) $-(CH_2)_n$ -morfolinilo;

(4) $-(CH_2)_n$ -morfolinilo sustituido;

30

(5) $-(CH_2)_n$ -piperazinilo; o

(6) $-(CH_2)_n$ -piperazinilo sustituido;

donde n es 1; 2 ó 3.

35

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde se presenta el enlace opcional entre C-5 y C-6, y A es H y B es R^9 ; o A es R^9 y B es H; o el enlace opcional entre C-5 y C-6 está ausente, y cada A es H, un B es H y el otro B es R^9 , o un A es H, el otro A es R^9 y cada B es H; R^1 a R^4 son, de manera independiente, H o halo; R^5 a R^{7a} son H; a es N y los sustituyentes restantes b, c y d son carbono; X es N o CH y R^8 es el grupo 2.0 ó 4.0.

40

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^9 se selecciona de:

(1) heteroarilo;

45

(2) heteroarilo sustituido;

(3) heterocicloalquilo;

50

(4) heterocicloalquilo sustituido;

(5) heterocicloalquilalquilo;

(6) heterocicloalquilalquilo sustituido;

55

(7) heteroarilalquilo;

(8) heteroarilalquilo sustituido;

60

(9) heteroarilalquenilo; y

(10) heteroarilalquenilo sustituido;

donde los sustituyentes para dichos grupos R^9 sustituidos se seleccionan de modo independiente de:

65

(1) -OH;

(2) $-CO_2R^{14}$;

ES 2 284 686 T3

(3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;

(4) halo;

5 (5) alquilo;

(6) amino;

10 (7) tritilo;

(8) heterocicloalquilo;

(9) arilalquilo;

15 (10) heteroarilo; y

(11) heteroarilalquilo;

20 donde R^{14} se selecciona de modo independiente de H o alquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R^9 se selecciona de:

25 (1) heterocicloalquilalquilo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo;

(2) heterocicloalquilalquilo sustituido de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo sustituido;

(3) heteroarilalquilo de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo; y

30 (4) heteroarilalquilo sustituido de la fórmula $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo sustituido,

donde los sustituyentes para dichos grupos R^9 sustituidos se seleccionan de manera independiente de:

35 (1) $-\text{OH}$;

(2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

(3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;

40 (4) halo;

(5) alquilo;

45 (6) amino;

(7) tritilo;

(8) heterocicloalquilo;

50 (9) arilalquilo;

(10) heteroarilo; y

55 (11) heteroarilalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^8 es el grupo 4.0 y donde R^{12} es H y R^{11a} se selecciona de:

60 (1) alquilo;

(2) arilo;

(3) arilo sustituido;

65 (4) cicloalquilo; y

(5) cicloalquilo sustituido;

ES 2 284 686 T3

donde dichos sustituyentes de dichos grupos sustituidos se seleccionan de:

(1) halo;

5 (2) -CN; o

(3) CF₃.

10 14. El compuesto de la reivindicación 12, donde R⁹ es:

(1) -(CH₂)_n-imidazolilo;

15 (2) -(CH₂)_n-imidazolilo sustituido;

(3) -(CH₂)_n-morfolinilo;

(4) -(CH₂)_n-morfolinilo sustituido;

20 (5) -(CH₂)_n-piperazinilo; o

(6) -(CH₂)_n-piperazinilo sustituido;

donde n es 1; 2 ó 3.

25 15. El compuesto de la reivindicación 14, donde se presenta el enlace opcional.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde R⁸ es 4.0 y donde R¹² es H y R^{11a} se selecciona de:

30 (1) alquilo;

(2) arilo;

35 (3) arilo sustituido;

(4) cicloalquilo; y

(5) cicloalquilo sustituido;

40 donde dichos sustituyentes de dichos grupos sustituidos se seleccionan de:

(1) halo;

45 (2) ciano; y

(3) CF₃.

50 17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R⁸ es 4.0, R¹² es H y R^{11a} es fenilo sustituido, y donde dicho sustituyente de dicho grupo sustituido se selecciona de:

(1) CN; o

55 (2) CF₃.

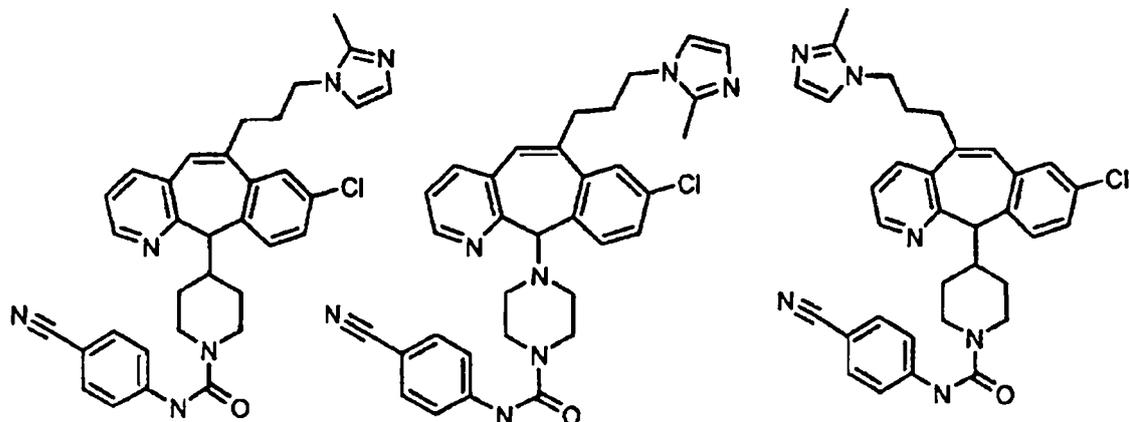
18. El compuesto de la reivindicación 14, donde el enlace opcional está ausente.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos 1-505.

60

65

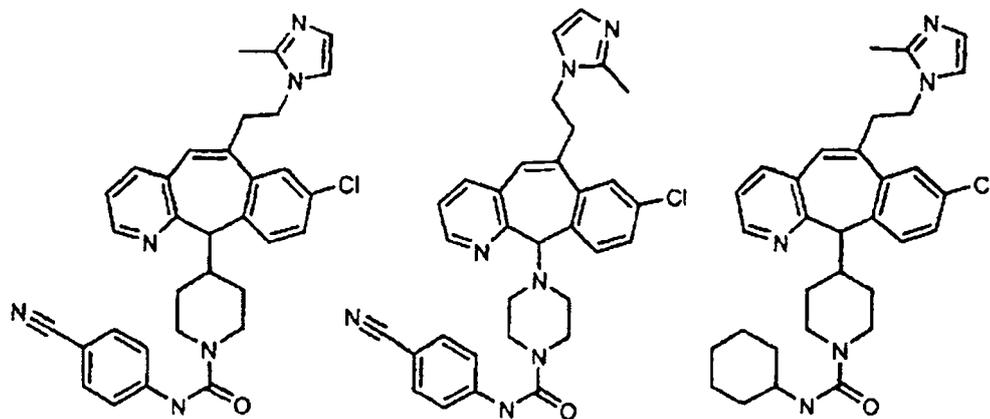
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:



(139)

(628)

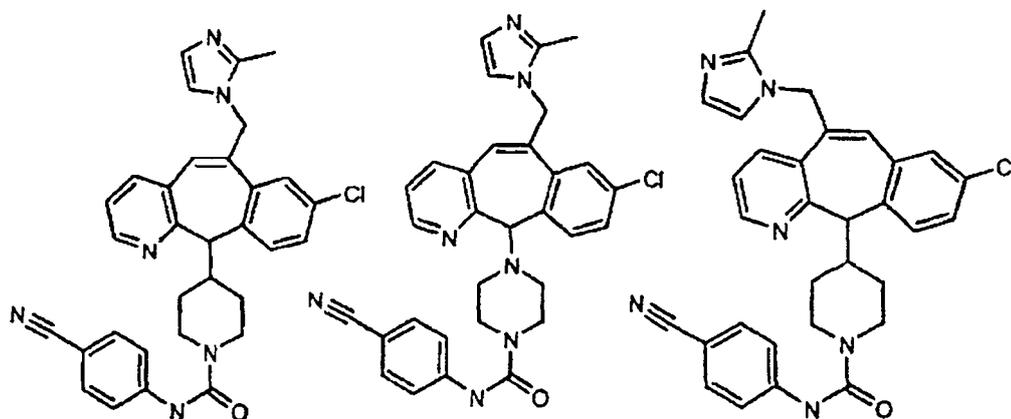
(699)



(326)

(644)

(332)



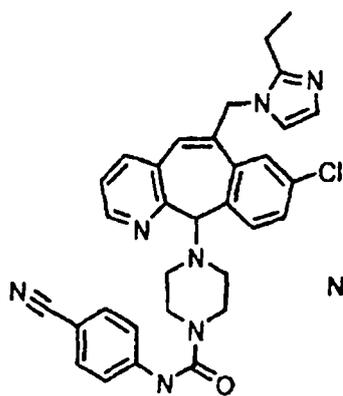
(362a)

(372)

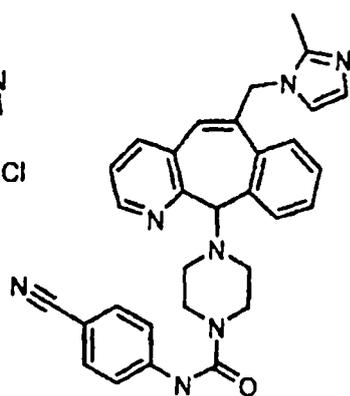
(230)

65

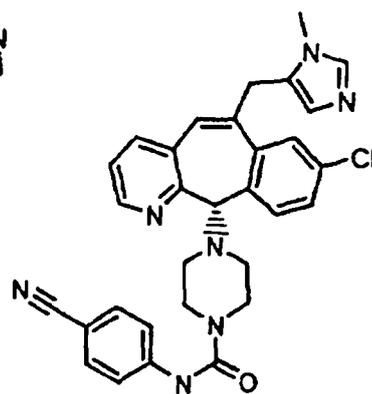
5



(378)



(690)

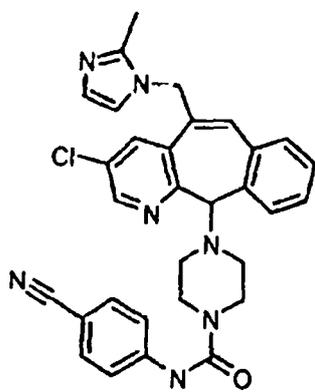


(784)

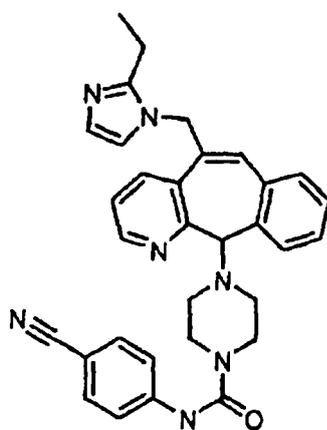
10

15

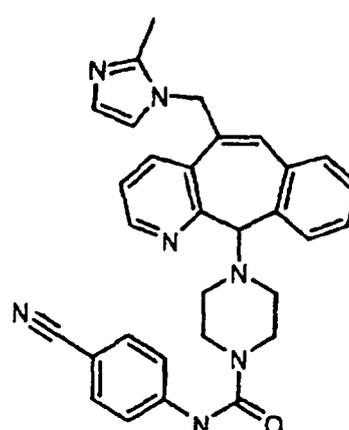
20



(684)



(688)



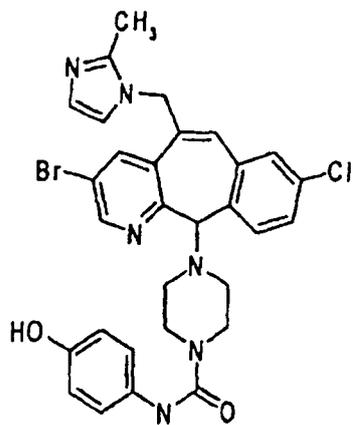
(686)

25

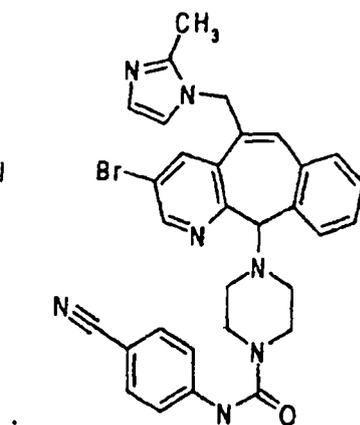
30

35

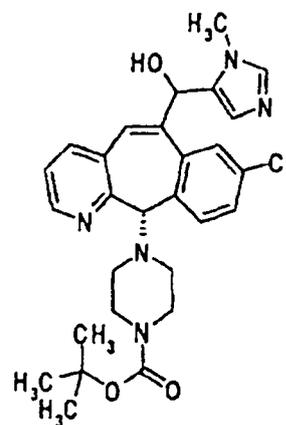
40



(683.2)



(877)



(790)

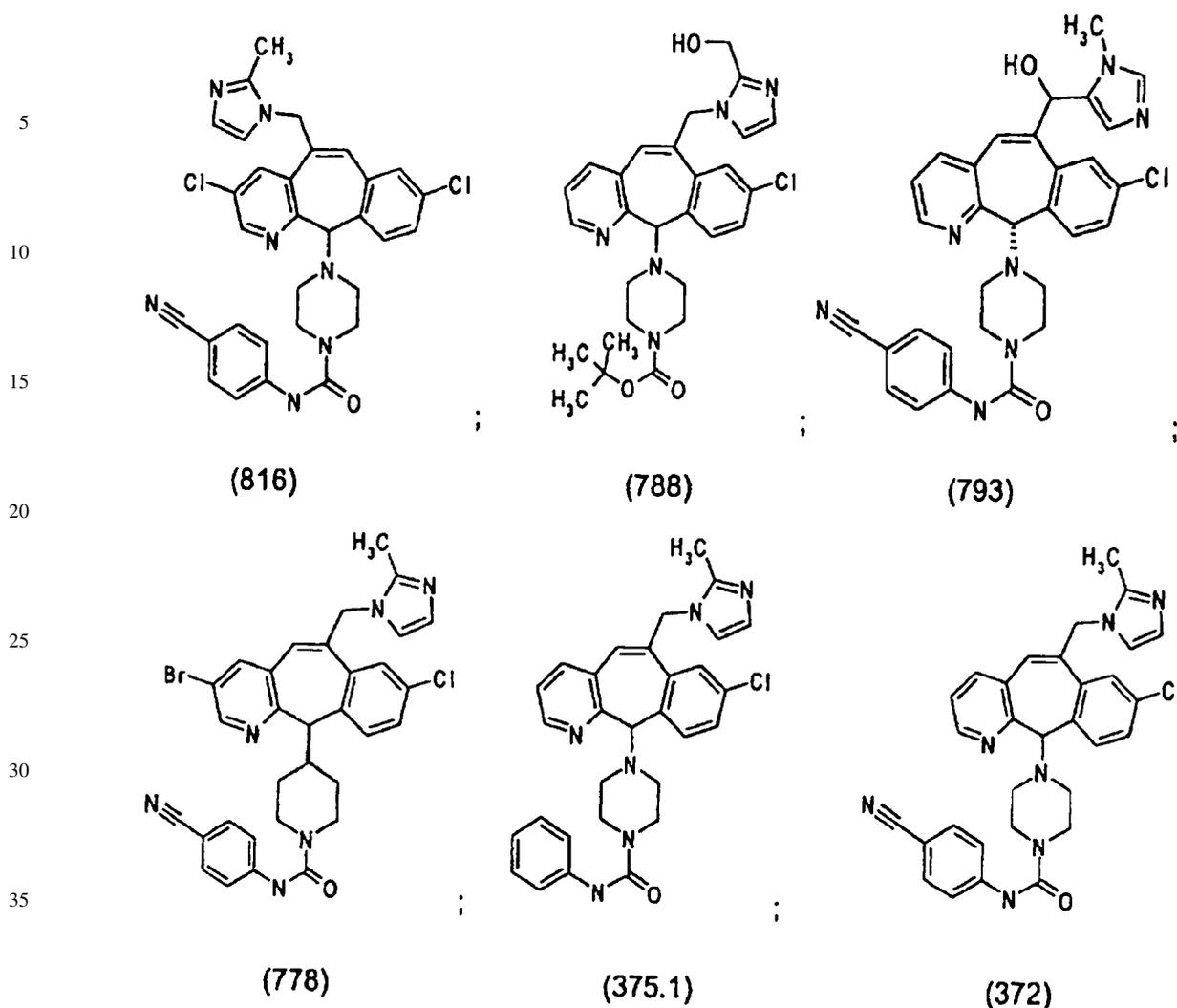
45

50

55

60

65



y

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en combinación con un portador aceptable para uso farmacéutico.

22. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la elaboración de un medicamento en una terapia de combinación para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, donde se administran dicho compuesto y por lo menos un agente quimioterapéutico en forma concurrente o sucesiva.

23. El uso de la reivindicación 22, donde el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico seleccionado de mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietileno fosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, streptozocina, dacarbazina, temozolomida, metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, gemcitabina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etoposida, teniposida, 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserrelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, relaxafina, droloxafina y hexametilmelamina.

24. El uso de la reivindicación 22, donde dicho agente quimioterapéutico es un agente de afectación de microtúbulo seleccionado de alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivados de colchicina, dolastatina 10, maitansina, rizoxina, paclitaxel, derivados de paclitaxel, tiocolchicina, cisteína de tritilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, epotilona A, epotilona, discodermolida, estramustina, nocodazol y MAP4.

ES 2 284 686 T3

25. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la elaboración de un medicamento en una terapia de combinación para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, donde se administran dicho compuesto y por lo menos un inhibidor de la transducción de señal en forma concurrente o sucesiva.

- 5 26. El uso de la reivindicación 25, donde dicho inhibidor de la transducción de señal se selecciona de inhibidor bcr/abl Gleevec, los inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico Iressa y OSI-774, Imclone C225 y Abgenix ABX-EGF, y el inhibidor de receptor her-2/neu Herceptin.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65