



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 465**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01975290 .6**

86 Fecha de presentación : **17.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1317451**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54

Título: **Compuestos heterocíclicos de unión a los receptores de la quimioquina.**

30

Prioridad: **15.09.2000 US 232891 P**
15.09.2000 US 233087 P
22.09.2000 US 234510 P
22.09.2000 US 234816 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73

Titular/es: **ANORMED Inc.**
nº 200, 20353-64th Avenue
Langley, British Columbia V2Y 1N5, CA

72

Inventor/es: **Bridger, Gary;**
Skerlj, Renato;
Kaller, Al;
Harwig, Curtis;
Bogucki, David;
Wilson, Trevor, R.;
Crawford, Jason;
McEachern, Ernest, J.;
Atsma, Bem;
Nan, Siqiao;
Zhou, Yuanxi;
Schols, Dominique;
Smith, Christopher, Dennis y
Di Fluri, Rosaria, Maria

74

Agente: **Gil Vega, Víctor**

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 heterocíclicos de unión a los receptores de la quimioquina.

La presente solicitud reivindica prioridad a tenor de lo dispuesto por 35 U.S.C. 119(e) con respecto a la Solicitud Provisional 60/323,891 presentada el 15 de septiembre de 2000; la 60/234,510 presentada el 22 de septiembre de 2000; la Solicitud 0/233,087 presentada el 15 de septiembre de 2000 y la Solicitud 60/234,816 presentada el 22 de septiembre de 2000. En el presente documento se incluye el contenido de dichas solicitudes a modo de consulta.

Campo técnico

En general, la presente invención se refiere a nuevos compuestos, a nuevas composiciones farmacéuticas y a su utilización. La presente invención se refiere más específicamente a nuevos compuestos heterocíclicos que se unen a los receptores de quimioquina, entre los que se incluyen CXCR4 y el CCR5, y que presentan efectos protectores frente a la infección de células diana por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Antecedentes de la invención

Se han descrito aproximadamente 40 quimioquinas humanas que funcionan, al menos en parte, modulando un complejo y solapando conjuntos de actividades biológicas importantes para el movimiento de células linfoides y la extravasación e infiltración tisular de leucocitos en respuesta a agentes incitantes (Véase, por ejemplo: P. Pontath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7:1-18, 1998; Bagglioni, M. *Nature* 392, 565-568 (1998); Locati y col. *Annu. Rev. Med.* 50, 425-40 (1999)). Estas citoquinas quimiotácticas o quimioquinas constituyen una familia de proteínas, con un tamaño de aproximadamente 8-10 kDa. Las quimioquinas parecen compartir un motivo estructural común, están constituidas por 4 cisteínas conservadas implicadas en el mantenimiento de la estructura terciaria. Existen dos subfamilias fundamentales de quimioquinas: las "CC" o β -quimioquinas y las "CXC" o α -quimioquinas. Los receptores de estas quimioquinas se clasifican según la quimioquina que constituye el ligando natural del receptor. Los receptores de las β -quimioquinas se denominan "CCR", mientras que los de las α -quimioquinas se denominan "CXCR".

Las quimioquinas son consideradas como los mediadores principales de la iniciación y el mantenimiento de la inflamación (véase *Chemokines in Disease* publicado por Humana Press (1999), Editado por C. Herbert; Murdoch y col. *Blood* 95, 3032-3043 (2000)). Más específicamente, se ha descubierto que las quimioquinas juegan un papel importante en la regulación de la función celular endotelial, incluyendo en la proliferación, migración y diferenciación durante la angiogénesis y en la reendotelialización después de sufrir heridas (Gupta y col., *J. Biol. Chem.*, 7: 4282-4287 (1998); Volin y col. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 242, 46-53 (1998)). Se ha comprobado que existen dos quimioquinas específicas implicadas en la etiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En la mayoría de los ejemplos, el VIH inicialmente se une vía su proteína de envoltura gp120 al receptor CD4 de la célula diana. Parece producirse un cambio conformacional en la proteína gp 120 que ocasiona su posterior unión a un receptor de quimioquina, tal como CCR5 (Wyatt y col., *Science*, 280: 1884-1888 (1998); Rizzuto y col. *Science*, 280: 1949-1953 (1998); Berger y col. *Annu. Rev. Immunol.* 17:657-700 (1999)). El VIH-1 se aísla al presentarse posteriormente en la unión de la infección al receptor de quimioquina CXCR4.

Después de la unión inicial mediante el VIH al CD4, se obtiene como resultado la fusión de la célula vírica, que es mediada por los miembros de la familia de los receptores de la quimioquina, diferentes miembros de ésta sirven como cofactores de fusión para el macrófago-trópico (M-trópico) y la línea celular trópica T (T-trópico) se aísla del VIH-1 (Carroll y col., *Science*, 276: 273-276 1997; Feng y col., *Science* 272, 872-877 (1996); Bleul y col., *Nature* 382, 829-833 (1996); Oberlin y col. *Nature* 382, 833-835 (1996); Cocchi y col. *Science* 270, 1811-1815 (1995); Dragic y col., *Nature* 381, 667-673 (1996); Deng y col., *Nature* 381, 661-666 (1996); Alkhatib y col., *Science* 272, 1955-1958, 1996). Durante el curso de la infección en un paciente, resulta que la mayoría de las partículas de VIH se desplazan desde el M-trópico al fenotipo viral T-trópico más patógeno (Blaak y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 1269-1274 (2000); Miedema y col., *Immune. Rev.*, 140: 35 (1994); Simmonds y col., *J. Virol.* 70, 8355-8360 (1996); Tersmette y col. *J. Virol.* 62, 2026-2032, (1988); Connor, R.I., Ho, D.D. *J. Virol.* 68, 4400-4408 (1994); Schuitemaker y col. *J. Virol.* 66, 1354-1360 (1992)). El fenotipo viral M-trópico se correlaciona con la capacidad del virus para entrar en la célula después de la unión del receptor CCR5, mientras que el fenotipo viral T-trópico se correlaciona con la entrada viral en la célula después de la unión y de la fusión de la membrana con el receptor CXCR4. Estudios clínicos sugieren que los pacientes que poseen mutaciones genéticas en CCR5 parecen resistentes o menos susceptibles a la infección por VIH (Liu y col., *Cell* 86, 367-377 (1996); Samson y col. *Nature* 382, 722-725 (1996); Michael y col., *Nature Med.* 3, 338-340 (1997); Michael y col., *J. Virol.* 72, 6040-6047 (1998); Obrien y col. *Lancet* 349, 1219 (1997); Zhang y col., *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 13, 1357-1366 (1997); Rana y col. *J. Virol.* 71, 3219-3227 (1997); Theodorou y col., *Lancet* 349, 1219-1220 (1997)). A pesar del número de receptores de quimioquina que se sabe que median en la entrada del VIH en las células, CCR5 y CXCR4 parecen ser los únicos co-receptores fisiológicamente importantes utilizados por una amplia variedad de cepas clínicas primarias de VIH-1 (Zhang y col. *J. Virol.* 72, 9307-9312 (1998); Zhang y col. *J. Virol.* 73, 3443-3448 (1999); Simmonds y col. *J. Virol.* 72, 8453-8457 (1988)). La fusión y entrada de los virus T-trópicos que usan el CXCR4 son inhibidos por el factor-I derivado del estroma celular de la quimioquina-CXC natural, mientras que la fusión y entrada de los virus M-trópicos que usa el CCR5 son inhibidos por las quimioquinas-CC naturales, concretamente por las células T normales reguladas en activación expresadas y secretadas (Regulated

on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted - RANTES) y proteínas inflamatorias macrófagas (Macrophage Inflammatory Proteins, MIP-1 alfa y beta).

- Recientemente se ha sugerido que la interacción directa de gp120 asociada al virus con el CXCR4 además de servir de cofactor para la entrada del VIH puede ser una posible causa de apoptosis celular de CD8⁺ T y de la demencia relacionada con el VIH vía inducción de apoptosis en células neuronales (Hesselgesser y col. *Curr. Biol.* 8, 595-598 (1998); Hesselgesser y col. *Curr. Biol.* 7, 112-121 (1997); Hesselgesser y col. "Chemokines and Chemokine receptors in the Brain" en *Chemokines in Disease*, publicado por Humana Press (1999), Editada por C. Herbert; Herbein y col. *Nature* 395, 189-194 (1998); Buttini y col. *Nature Med.* 4, 441-446 (1998); Ohagen y col. *J. Virol.* 73, 897-906 (1999); Biard-Piechaczyk y col. *Virology* 268, 329-344 (2000); Sanders y col. *J. Neuroscience Res.* 59, 671-679 (2000); Bajetto y col. *J. Neurochem.* 73, 2348-2357 (1999); Zheng y col. *J. Virol.* 73, 8256-8267 (1999)).

- No obstante, la unión de los receptores de quimioquina a sus ligandos naturales parece desempeñar un papel más evolutivo y fundamental que el de únicamente como mediadores de la infección por VIH. La unión del ligando natural, el factor de estimulación de crecimiento de la precélula-B/factor derivado estromal celular (PBSF/SDF-1) al receptor de quimioquina CXCR4 proporciona un mecanismo de señalización importante: ratones genéticamente deficientes en CXCR4 o SCF-1 presentan anomalías cerebelares, cardíacas y en el tracto gastrointestinal y mueren *in utero* (Zou y col., *Nature* 393, 591-594 (1998); Tachibana y col. *Nature* 393:591-594 (1998); Nagasawa y col., *Nature* 382, 635-638 (1996)). Los ratones genéticamente deficientes en CXCR4 también presentan defectos hematopoyéticos (Nagasawa y col. *Nature* 382, 635-638 (1996)); la migración de leucocitos que expresan CXCR4 y de los progenitores hematopoyéticos a SDF-1 parece ser importante para el mantenimiento del alineamiento de las células B y la localización de las células progenitoras CD34⁺ en la médula ósea (Bleul y col. *J. Exp. Med.* 187, 753-762 (1998); Viardot y col. *Ann. Hematol.* 77, 195-197 (1998); Auiti y col. *J. Exp. Med.* 185, 111-120 (1997); Peled y col. *Science* 283, 845-848 (1999); Qing y col. *Immunity* 10, 463-471 (1999); Lataillade y col. *Blood* 95, 756-768 (1999); Ishii y col. *J. Immunol.* 163, 3612-3620 (1999); Maekawa y col. *Internal Medicine* 39, 90-100 (2000); Fedyk y col. *J. Leukocyte Biol.* 66, 667-673 (1999); Peled y col. *Blood* 95, 3289-3296 (2000)).

- La señal proporcionada por SDF-1 al unirse a CXCR4 también puede desempeñar un papel importante en la proliferación de las células tumorales y en la regulación de la angiogénesis asociada al crecimiento tumoral. (Véase "Chemokines and Cancer" publicado por Humana Press (1999); Editado por B. J. Rollins; Arenburg y col. *J. Leukocyte Biol.* 62, 554-562 (1997); Moore y col. *J. Invest. Med.* 46, 113-120 (1998); Moore y col. *Trends cardiovasc. Med* 8, 51-58 (1998); Seghal y col. *J. Surg. Oncol.* 69, 99-104 (1998)); los factores de crecimiento angiogénico conocidos VEGF y bFGF sobre regulan los niveles de CXCR4 en células endoteliales, y SDF-1 puede inducir la neovascularización *in vivo* (Salcedo y col. *Am J. Pathol.* 154, 1125-1135 (1999)); las células leucémicas que expresan CXCR4 migran y se adhieren a los ganglios linfáticos y a las células estromales de la médula ósea que expresan SDF-1 (Burger y col. *Blood* 94, 3658-3667 (1999); Arai y col. *Eur. J Haematol.* 64, 323-332 (2000); Bradstock y col. *Leukemia* 14, 882-888 (2000)).

- La unión de SDF-1 a CXCR4 también se ve involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis (Abi-Younes y col. *Circ. Res.* 86, 131-138 (2000)), del rechazo alógeno renal (Eitner y col. *Transplantation* 66, 1551-1557 (1998)), del asma y la inflamación alérgica de las vías aéreas (Yssel y col. *Clinical and Experimental Allergy* 28, 104-109 (1998); *J. Immunol.* 164, 5935-5943 (2000); Gonzalo y col., *J. Immunol.* 165, 499-508 (2000)), de la enfermedad de Alzheimer (Xia y col. *J. Neurovirology* 5, 32-41 (1999)) y la artritis (Nanki y col. *J. Immunol.* 164, 5010-5014 (2000)).

- Para tratar de entender mejor la relación entre las quimioquinas y sus receptores, recientemente se han llevado a cabo experimentos para bloquear la fusión, entrada y replicación del VIH vía el receptor de quimioquina CXCR4 utilizando anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas, lo que parece sugerir que se trata de una estrategia terapéutica muy útil (Schols y col. *J. Exp. Med.* 186, 1383-1388 (1997); Schols y col. *Antiviral Research* 35: 147-156 (1997); Bridger y col. *J. Med. Chem.* 42, 3971-3981 (1999); Bridger y col. "Bicyclam Derivatives as HIV Inhibitors", Volumen 3 de *Advances in Antiviral Drug Design*, páginas 161-229, Publicado por JAI press (1999), Editado por E. De Clercq). Pequeñas moléculas tales como las biciclams, parecen unirse específicamente a CXCR4 y no a CCR5 (Donzella y col. *Nature Medicine*, 4:72-77 (1998)). Dichos experimentos demostraron la interferencia con la entrada del VIH y la fusión de la membrana en la célula diana *in vitro*. Más recientemente, se mostró que las biciclams inhiben la fusión y replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF), que utiliza el CXCR4 para su entrada (Egberink y col. *J. Virol.* 73, 6346-6352 (1999)).

- Otros experimentos han demostrado que la biciclama inhibe, de manera dependiente de la dosis, la unión de SDF-1 marcado con 125-I a CXCR4 y la transducción de señales (indicado por un aumento del calcio intracelular) en respuesta a SDF-1. Por tanto, la biciclama también funcionó como antagonista de la transducción de señales resultante de la unión del factor derivado estromal o SDF-1 α , la quimioquina natural a CXCR4. Las biciclams también inhibieron la apoptosis (envoltura)-inducida de gp120 del VIH en células no infectadas por VIH (Blanco y col. *Antimicrobial Agents and Chemother.* 44, 51-56 (2000)).

- Las patentes US 5,583,131; 5,698,546; 5,817,807; 5,021,409 y 6,001,826 describen compuestos cíclicos que son activos frente al VIH-1 y VIH-2 en ensayos *in vitro*. Posteriormente se descubrió, y además se describió en la solitud de patente codependiente U.S 6,506,770 y WO 01/44229, que estos compuestos presentan actividad anti-VIH mediante su unión al receptor de quimioquina CXCR4 expresado en la superficie de determinadas células del sistema inmunológico. Esta unión competitiva protege así tales células diana de la infección por VIH, que utiliza el receptor

CXCR4 para su entrada. Además, estos compuestos antagonizan la unión, señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado estromal de quimioquina 1 α (SDF-1). Nosotros además describimos que estos nuevos compuestos demuestran tener efectos protectores frente a la infección por VIH de células diana mediante su unión *in vitro* al receptor CCR5.

El documento WO 00/56729 describe compuestos que tienen como resultado efectos protectores frente a la infección por VIH a través de la unión a los receptores de quimioquina, incluyendo CXCR4 y CCR5. Estos compuestos se basan en N-(5,6,7,8-tetrahidroquinolil)-N-imidazolilmetil)-N'-(bencil o piridilmetil)-1,4-bencenodimetanoaminas. Sin embargo, los compuestos allí descritos son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención.

Además, en el documento US 6,365,583 hemos revelado que estos agentes antivirales de poliamina cíclica descritos en las patentes mencionadas anteriormente tienen el efecto de mejorar la producción de glóbulos blancos así como de presentar propiedades antivirales. Por tanto, dichos agentes son útiles para controlar los efectos secundarios de la quimioterapia, mejoran el éxito del trasplante de médula ósea, mejoran la cicatrización de heridas y el tratamiento de quemaduras, así como combaten las infecciones bacterianas en la leucemia.

Más recientemente, en el documento U.S 6,750,348 revelamos una serie de compuestos heterocíclicos que presentan actividad anti-VIH mediante su unión a los receptores de quimioquina CXCR4 y CCR5 expresados en la superficie de determinadas células del sistema inmunológico. Esta unión competitiva protege así las células diana de la infección con VIH, que utiliza el receptor CXCR4 para su entrada. Además, estos compuestos antagonizan la unión, señalización y efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado estromal de la quimioquina 1 α (SDF-1) y/o el ligando natural para CCR5, la quimioquina RANTES.

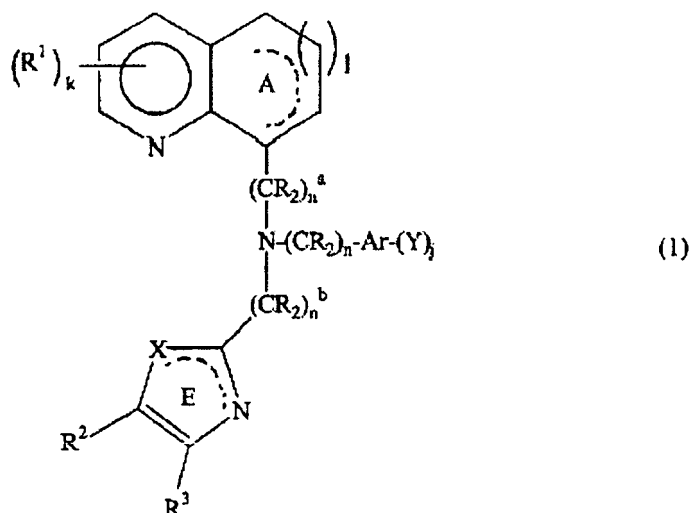
Aquí, revelamos nuevos compuestos que presentan efectos protectores frente a la infección por VIH en células diana mediante su unión a los receptores de quimioquina CXCR4 o CCR5 de manera similar a los compuestos macrocíclicos descritos anteriormente. Además, estos compuestos antagonizan la unión, señalización y efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado estromal de la quimioquina 1 α (SDF) y/o el ligando natural para CCR5, la quimioquina RANTES.

La mención de los documentos anteriores no pretende ser un reconocimiento de que cualquiera de las anteriores guarda relación con el estado anterior de la técnica. Todas las declaraciones con respecto a la fecha o a la representación en cuanto al contenido de estos documentos están basadas en la información puesta a disposición de los solicitantes y no constituye reconocimiento alguno en cuanto a la corrección de las fechas o contenido de dichos documentos. Además, todos los documentos aludidos en toda la solicitud se incorporan así en la presente, en su totalidad, a modo de referencia.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que se unen a los receptores de quimioquina e interfieren en la unión del ligando natural. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que muestran efectos protectores sobre las células diana frente a la infección por VIH. Otras realizaciones de la presente invención son compuestos que actúan como antagonistas de los receptores de quimioquina, así como otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de dichos compuestos para inhibir la unión de las quimioquinas a sus receptores.

Los compuestos de la invención tienen la Fórmula (1), incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula (1) son:



ES 2 269 465 T3

donde

- el anillo A contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;
 - las líneas de puntos representan instauraciones opcionales;
 - R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, tiol sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido o R^2 y R^3 pueden formar juntos un anillo benzo;
 - k es 0-4;
 - l es 0, 1 o 2;
 - X es C o N sustituido o no sustituido; o es O o S;
 - Ar es el residuo de un grupo aromático o heteroaromático;
 - cada n es independientemente 0-2;
 - cada R es independientemente H o alquilo de 1 a 6 carbonos
 - j es 0-3; y
 - cada Y se selecciona, independientemente, de entre el grupo formado por: halógeno; OR; SH; SO; SO₂
- $-(CR_2)_mCN$;
 $-(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNRR^4$;
 $-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNRR^4$;
 $-(CR_2)_mCO(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNRR^4$;
 $-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR(CR_2)_mNR^5_2$;
 $-(CR_2)_mNROH$;
 $-(CR_2)_mCONROH$;
 $-(CR_2)_mCR=NOH$;
 guanidino;
 NHNHR;
 $-CH=N-Z$; y
 amidino;

donde R es H o alquilo de 1 a 6 carbonos, cada m es independientemente 0-4 y cada R⁴ y cada R⁵ son, independientemente, H, alquilo (1-6C), alqueniilo (2-6C), alquinilo (2-6C) o acilo (1-6C), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) no aromáticos, no heterocíclicos; y

donde Z es un grupo aromático o heterocíclico que contiene de 5-12 miembros de anillo.

Los sustituyentes opcionales se definen *infra*.

La invención incluye aquellas composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (1), métodos para tratar enfermedades del cuerpo humano o de otros mamíferos que comprenden la administración de tales composiciones farmacéuticas y un método para bloquear o interferir en la unión de un receptor de quimioquina con su ligando natural, comprendiendo el contacto de dicho receptor de quimioquina con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (1).

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (1) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en la que bloquear o interferir la unión de un receptor de quimioquina a su ligando natural es ventajoso, dicho método puede comprender la formulación de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (1). La invención también proporciona un método para proteger las células diana que poseen receptores de quimioquina, la unión a las cuales de un agente patógeno tiene como resultado una enfermedad o patología, comprendiendo la administración a un sujeto mamífero de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (1).

“Los pro-medicamentos” pueden dar lugar a compuestos de Fórmula I o a sus sales farmacéuticamente aceptables después de su administración al paciente. Los pro-medicamentos son formas protegidas de los compuestos que liberan el compuesto después de su administración al paciente. Por ejemplo, el compuesto puede portar un grupo protector que se separa de éste por hidrólisis en los líquidos corporales, por ejemplo en la sangre, liberando así el compuesto activo o se oxida o reduce en los líquidos corporales para liberar el compuesto. En “Introduction to the Principles of Drug Design” de Smith y Williams, H.J. Smith, Wright, Segunda Edición, Londres 1988, aparece una discusión sobre los pro-medicamentos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales con base inorgánica, con base orgánica, sales con ácido inorgánico, con ácido orgánico, sales aminoácidas o básicas, etc. están también incluidas en la presente invención.

Como ejemplos de sales con base inorgánica se citan sales de metales alcalinos (por ejemplo de sodio, potasio, etc.), de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio, magnesio, etc.), de aluminio, de amonio, etc. Como ejemplos de sales con base orgánica se citan: sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc. Como ejemplos de sales con ácidos inorgánicos se citan sales con ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, etc. Como ejemplos de sales con ácidos orgánicos se citan sales con ácido fórmico, oxálico, acético, tartárico, metanosulfónico, bencenosulfónico, maleico, *p*-toluensulfónico, etc. Como ejemplos de sales con aminoácidos básicos se citan sales con arginina, lisina, ornitina, etc. Como ejemplos de sales con aminoácidos ácidos se citan sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc. En el presente contexto, se ha de considerar no tóxico con relación al pronóstico de un paciente infectado sin tratamiento.

Modos de llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (1) que pueden actuar como agentes que modulan la actividad de los receptores de quimioquina. Entre dichos receptores de quimioquina están, aunque no únicamente: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5, preferentemente CXCR4 y/o CCR5.

Los compuestos afectan a la unión de un ligando natural o de la quimioquina a un receptor tal como CXCR4 y/o CCR5 de una célula diana.

Por tanto los compuestos afectan a receptores de quimioquina como CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5, donde dichos receptores de la quimioquina se han correlacionado como importantes mediadores de muchas enfermedades inflamatorias humanas así como de enfermedades inmunoregulatorias y cáncer, y modulan la actividad de dichos receptores de quimioquina de modo que sean útiles para el tratamiento o la prevención de tales enfermedades.

En particular, los compuestos de Fórmula 1 tienen efectos protectores sobre las células dianas frente a la infección por VIH de modo que se unen específicamente al receptor de la quimioquina.

El término “moduladores” tal como se utiliza en la presente engloba: antagonista, agonista, antagonista parcial y/o agonista parcial, inhibidores y activadores. En la realización preferente de la presente invención, los compuestos de Fórmula 1 muestran efectos protectores frente a la infección por VIH al inhibir la unión del VIH a un receptor de la quimioquina tal como CXCR4 y/o CCR5 de una célula diana. La invención incluye un método que comprende poner en contacto la célula diana con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir la unión al receptor de la quimioquina.

El término “cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico” alude a la cantidad del compuesto en cuestión que provocará una respuesta médica o biológica en una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano que esté siendo explorado por el investigador, veterinario, doctor u otro clínico.

El término “administración” y/o “administrar” el compuesto en cuestión se debe entender como proporcionar un compuesto de la invención, incluyendo un pro-medicamento de un compuesto de la invención, al individuo que necesite el tratamiento.

5 Los compuestos de la invención que inhiben los receptores de la quimioquina se pueden utilizar para el tratamiento tanto profiláctico como terapéutico de enfermedades asociadas a la hematopoyesis, incluyendo, aunque no únicamente, el control de los efectos secundarios de la quimioterapia, la mejora en el éxito de los trasplantes de médula ósea, la cicatrización de heridas y tratamiento de quemaduras, así como para combatir las infecciones bacterianas en la leucemia.

10 Los compuestos de la invención que inhiben la actividad y función de los receptores de la quimioquina se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la inflamación, entre las que se incluyen pero no únicamente, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonía hipersensible, neumonía eosinofílica, hipersensibilidad retardada, enfermedad intersticial del pulmón (ILD) 15 (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociada a la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilosis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas hipersensibles, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, artritis sorbiática, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, diabetes juvenil, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo de trasplantes incluido el rechazo alógeno o enfermedad trasplante-versus-huésped, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; espondiloartritis; escleroderma; psoriasis (incluida la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczemas, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria, vasculitis (por ejemplo vasculitis necrótica, cutánea y por hipersensibilidad), miosis eosinofílica, fascitis eosinofílica y cánceres.

25 Los compuestos de la invención que activan o promueven la función de los receptores de la quimioquina se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la inmunosupresión, tales como quimioterapias individuales, radioterapia, cicatrización de heridas y quemaduras, terapia de enfermedades autoinmunes u otras quimioterapias (por ejemplo terapia corticoesteroide) o una combinación de medicamentos convencionales utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes, que causan inmunosupresión; inmunosupresión 30 debida a deficiencias congénitas en la función de los receptores u otras causas; y enfermedades infecciosas tales como enfermedades parasitarias, entre las que se incluyen, aunque no únicamente, infecciones helmínticas como por nemátodos (gusanos cilíndricos); Tricuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostomiasis, Estrongiloidiasis, Triquinosis, Filariasis; trematodos; gusanos viscerales, larva migratoria visceral (por ejemplo Taxocara), gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo: *Anisaki spp.*, *Phocanema spp.*), larva migratoria cutánea (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*), *Plasmodium vivax* protozoo causante de la malaria, citomegalovirus humano, *Herpesvirus saimiri*, y herpesvirus de Sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus humano 8 y poxvirus *Moluscum contagiosum*.

40 Se pueden utilizar uno o más compuestos de Fórmula 1 en combinación con cualquier otra composición farmacéutica, dicha terapia combinada modula la actividad de los receptores la de quimioquina y de este modo previene y trata enfermedades asociadas a la hematopoyesis, la inflamación, enfermedades autoinmunes, dermatosis inflamatoria, cánceres, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos inmunorregulatorios.

También se contempla que la presente invención se pueda utilizar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento del VIH. Como ejemplos de dichos agentes se citan:

- (1) Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina todoxil, etc.;
- 50 (2) Inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidante tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, etc.; y
- (3) Inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.

El alcance de las combinaciones de los compuestos de Fórmula 1 con agentes VIH no está limitado a (1), (2) y/o (3), sino que en principio incluye cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del VIH. Además en dichas combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes VIH se pueden 60 administrar por separado o en conjunto. También, la administración de un elemento puede darse antes, simultánea o posteriormente a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de Fórmula (1) se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante) por vía inhalatoria, nasal, vaginal, rectal, sublingual o por vías de administración tópica y se pueden formular solos o juntos, en formulaciones de unidades de dosificación apropiadas que contengan vehículos no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración.

Los compuestos de Fórmula 1 son todos activos y se utilizan para tratar animales, entre los que se incluyen aunque no únicamente ratones, ratas, caballos, reses, ovejas, perros, gatos y monos. Los compuestos de la invención son también eficaces para su uso en humanos.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden formar hidratos o solvatos. Tales compuestos de Fórmula 1 pueden existir como regioisómeros, isómeros configuracionales, conformeros o formas diastereoisómeras pueden darse como mezclas de dichas formas. Para aislar los isómeros individuales se pueden tratar las mezclas utilizando métodos conocidos de separación y purificación, si así se desea. Por ejemplo, cuando el compuesto de Fórmula 1 es un racemato, se puede separar en el compuesto-(S) y el -(R) por resolución óptica. En el alcance de la presente invención se incluyen los isómeros ópticos individuales y sus mezclas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula 1. El compuesto de Fórmula 1 se puede administrar solo o en una mezcla con un portador vehículos farmacéuticamente aceptable (por ejemplo: formulaciones sólidas como pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.) y se pueden administrarse vía oral o no. Como ejemplos de formulaciones no orales se citan inyecciones, gotas, supositorios y pesarios.

En el tratamiento o prevención de las condiciones que requieren modulación de receptores de la quimioquina, en general la dosis apropiada será de entre aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg de peso paciente y día, y puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, la dosis estará comprendida entre aproximadamente 0,1 y 250 mg/kg por día. Se entiende que la dosis específica y la frecuencia de administración de la misma para cada paciente individual puede variar y dependerá de una serie de factores entre los que se incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de medicamentos, la gravedad del estado individual y la terapia a la que el paciente está siendo sometido.

Además, la presente invención proporciona nuevos compuestos que se unen a los receptores de la quimioquina e interfieren en su unión al ligando natural. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que muestran efectos protectores frente a la infección por VIH en células diana. Los compuestos de la presente invención también son útiles como antagonistas o agonistas de los receptores de quimioquina, así como de otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de dichos compuestos para inhibir la unión de las quimioquinas a sus receptores.

Otra definición de los sustituyentes

En los compuestos de Fórmula 1, R puede ser un alquilo de cadena lineal o ramificada o puede ser cíclico y opcionalmente puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo y alcoxi. Preferentemente cada R es H o alquilo de cadena lineal inferior (1-4C), en especial metilo.

Ar es el residuo de un grupo aromático o heteroaromático que contiene un sistema anular simple o condensado y de 5 a 6 miembros en el sistema monocíclico y de 9 a 12 miembros en el sistema anular condensado. Opcionalmente el residuo puede estar sustituido. Como ejemplos de grupos aromáticos y heteroaromáticos opcionalmente sustituidos se citan: benceno, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, bencimidazol, azabencimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, imidazol, tetrahidroquilonina, tetrahidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxiadiazol, tiadiazol, imidazolina y benzopirano. En la presente invención también se incluyen óxidos de nitrógeno y de azufre que contienen anillos heteroaromáticos. Formas particularmente preferentes de Ar son fenileno, piridileno o piridinileno.

Cuando los compuestos con Fórmula 1 contienen elementos que están "opcionalmente sustituidos", estos sustituyentes son preferentemente halógeno, nitro, ciano, ácido carboxílico, grupos alquilo, alqueno o cicloalquilo opcionalmente sustituidos, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, carboxilato opcionalmente sustituido, un grupo carbamato, carboxamida o sulfonamida o un grupo aromático o heterocíclico opcionalmente sustituido.

Como ejemplos de halógenos se citan fluorina, clorina, bromina, iodina, etc., preferentemente fluorina y clorina.

Como ejemplos de alquilo opcionalmente sustituidos se citan alquilo(C₁₋₁₀), incluyendo metilo, etilo, propilo, etc.; ejemplos de alquenos opcionalmente sustituidos son alqueno(C₂₋₁₀) como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc.; y ejemplos de grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos son cicloalquilo(C₃₋₁₀) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. En estos casos son preferentes alquilo(C₁₋₆), alqueno y cicloalquilo. El sustituyente opcional también puede ser un aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo: alquil(C₁₋₄)/fenilo) o heteroalquilo, por ejemplo fenilmetilo (bencilo), feniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, etc. El grupo heterocíclico puede ser un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos.

Como ejemplos de grupos hidroxilo y tiol opcionalmente sustituidos se incluyen aquellos en los que el sustituyente es un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo: alquilo(C₁₋₁₀)) como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, etc.; preferentemente alquilo(C₁₋₆); un cicloalquilo opcionalmente sustituido

(por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₇), etc. como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); un aralquilo opcionalmente sustituido (como fenilalquilo(C₁₋₄), por ejemplo bencilo, fenetilo, etc.). Cuando hay dos sustituyentes hidroxilo o tiol adyacentes, los heteroátomos se pueden conectar por medio de un grupo alquileno tal como O(CH₂)_nO y S(CH₂)_nS, siendo n=1-5. Ejemplos incluyen metilendioxi, etilendioxi, etc. Los óxidos de grupos tioéter tales como sulfoxidas y sulfonas están también incluidos.

Otros ejemplos de grupos hidroxilos opcionalmente sustituidos incluyen un alcanofilo(C₂₋₄) opcionalmente sustituido (por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), alquil(C₁₋₄)sulfonilo (por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) y un grupo carbonilo aromático y heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo benzoílo, piridincarbonilo, etc.

Los sustituyentes en los grupos amino opcionalmente sustituidos pueden unirse unos a otros para formar un grupo amino cíclico (por ejemplo amino cíclico de 5-6 miembros, etc. como tetrahidropirrol, piperazina, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, pirrol, imidazol, etc.). Dichos grupos amino cíclicos pueden tener un sustituyente y entre dichos sustituyentes por ejemplo están halógenos (por ejemplo florina, clorina, bromina, iodina, etc.), nitro, ciano, grupo hidroxilo, grupo triol, grupo amino, grupo carboxilo, un alquilo(C₁₋₄) opcionalmente halogenado (por ejemplo trifluorometilo, metilo, etilo, etc.), un alcoxi(C₁₋₄) opcionalmente halogenado (por ejemplo metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, etc.), alcanofilo(C₂₋₄) (por ejemplo acetilo, propionilo, etc.), alquilsulfonilo(C₁₋₄) (por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), el número de sustituyentes preferentes es de 1 a 3.

El grupo amino puede estar también sustituido de 1 a 2 veces (para formar una amina secundaria o terciaria) con grupos tales como alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo alquilo(C₁₋₁₀) (como metilo, etilo, propilo, etc.); grupo alquenilo opcionalmente sustituido como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc.; un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo. En estos casos son preferentes alquilo(C₁₋₆), alquenilo y cicloalquilo. El grupo amino también puede estar opcionalmente sustituido con un grupo aromático o heterocíclico, aralquilo (por ejemplo: fenilalquilo(C₁₋₄)), o heteroalquilo, por ejemplo: fenilo, piridina, fenilmetilo (bencilo), fenetil, piridinilmetilo, piridiniletilo, etc. El grupo heterocíclico puede ser un anillo de 5-6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes opcionales de los grupos amino opcionalmente sustituidos son los mismos que los definidos anteriormente para “el grupo amino cíclico opcionalmente sustituido”.

El grupo amino puede estar sustituido con un alcanofilo(C₂₋₄) opcionalmente sustituido, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc., o con un alquilsulfonilo(C₁₋₄) (por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.) o con un anillo aromático o heterocíclico sustituido con carbonilo o sulfonilo, por ejemplo bencenosulfonilo, benzoílo, piridinsulfonilo, piridincarbonilo, etc. Los heterociclos son como los definidos anteriormente.

Ejemplos de grupos acilo opcionalmente sustituidos incluyen un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo o sulfonilo que se une a hidrógeno; o a un alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo un alquilo(C₁₋₁₀) tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.; preferentemente alquilo(C₁₋₆) inferior, etc.); un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₇), etc. tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); un alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquenilo(C₂₋₁₀) como alilo, crotilo, 2-pentenilo, etc. preferentemente alquenilo(C₂₋₆) inferior, etc.); un cicloalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquenilo(C₃₋₇), etc. como 2-ciclo-pentenilo, 2-ciclohexenilo, 2-ciclopentenilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, etc.); un grupo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, piridilo, etc.).

Ejemplos de grupos carboxilato opcionalmente sustituidos (grupos éster) incluyen alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquilo(C₁₋₁₀) como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. preferentemente alquilo(C₁₋₆) inferior, etc.); cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₇), etc. como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo alquenilo(C₂₋₁₀) como alilo, crotilo, 2-pentenilo, 3-hexenilo, etc., preferentemente alquenilo(C₂₋₆) inferior, etc.); cicloalquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo cicloalquenilo(C₃₋₇), etc., como 2-ciclohexenilmetilo, etc.); arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, naftilo, etc.) y arilo(C₁₋₄), por ejemplo bencilo, fenetilo, etc. También están incluidos grupos tales como metoximetilo, metoxietilo, etc.

Ejemplos de grupos carboxamida y sulfonamida opcionalmente sustituidos son idénticos en términos de la definición de amina como “grupo amino opcionalmente sustituido” precisado anteriormente.

Ejemplos de grupos aromáticos o heterocíclicos opcionalmente sustituidos son fenilo, naftilo, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contenga 1-4 heteroátomos. Los sustituyentes opcionales son esencialmente idénticos a los citados anteriormente.

Los sustituyentes no interferentes R¹, R² y R³ son idénticos a los presentados como “sustituyentes opcionales”. R¹ se selecciona preferentemente de entre los sutituyentes opcionales citados arriba, preferiblemente halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, tiol sustituido o no sustituido y acilo sustituido o no sustituido. K es preferentemente 0-2, en especial 0-1 y en particular 0.

ES 2 269 465 T3

Los sustituyentes R^2 y R^3 se seleccionan preferentemente de entre las realizaciones preferente de R^1 enumeradas inmediatamente arriba, en especial se unen para formar un sistema de anillo saturado o insaturado, preferentemente un sistema de anillo benzo.

En la Fórmula 1 anterior, ejemplos de sistema anular opcionalmente sustituido que contiene un anillo A son dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, piranopiridina, dihidropiranopiridina, tiapiranopiridina, dihidrotiapiranopiridina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina. Óxidos de azufre que contienen heterociclos también están incluidos en la presente invención. En el sistema anular anterior que contiene un Anillo A, el átomo de nitrógeno opcional puede estar sustituido con hidrógeno, alquilo sustituido, alquenilo, grupo cicloalquilo o arilo o puede ser el átomo de nitrógeno de una carboxamida, carbamato o sulfonamida. Para l es preferente l=1, preferentemente el anillo A es saturado. La combinación preferida es tetrahydroquinolina.

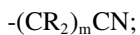
En la Fórmula 1 anterior, X puede ser CH (pirrol), O (oxazol), S (tiazol), NH o NR (imidazol), siendo R un grupo alquilo (C_{1-6}) o un grupo acilo o sulfonilo. En la Fórmula 1, dos R^1 y/o R^2 y R^3 adyacentes se puede juntar para formar un anillo de 5-7 miembros condensado opcionalmente sustituido. Ejemplos de sistemas de anillos condensados son, aunque no únicamente, indol, tetrahydroindol, bencimidazol, tetrahydrobencimidazol, azabencimidazol, benzoxazol, tetrahydrobenzoxazol, benzotiazol, tetrahydrobenzotiazol. Sistemas de anillo preferentes derivados de R^2 y R^3 son aquellos que dan como resultado benzotiazol y benzoimidazol.

En los compuestos de Fórmula 1, es preferente que uno de los enlazantes $(CR_2)_n$ entre el sistema de anillo que contiene un anillo A y un anillo E sea tal que $n = 0$, es decir, el enlace es meramente un enlace covalente. En este contexto, etileno o metileno, en particular metileno, son también realizaciones preferentes de $(CR_2)_n$. En las realizaciones preferentes, la unión entre el nitrógeno mostrado en la Fórmula 1 y el anillo A es un enlace y la unión entre el nitrógeno mostrado y el anillo E es CH_2 . Tal como se muestra, el anillo E se puede acoplar al enlazante en cualquier posición, preferentemente en la posición 2, 4 o 5, en particular en la posición 2.

En los compuestos de Fórmula 1, los valores preferentes de j son 0-2; en especial de 1-2. Las realizaciones de Y pueden ser muy variadas, siempre y cuando Y no contenga nitrógeno. Por tanto, Y puede ser halógeno, OH, SH, SO, SO_2 y similares, o un sustituyente de 1 a 20 carbonos, opcionalmente conteniendo como sustituyente de uno o más carbonos un heteroátomo como O o S. Entre las realizaciones preferentes en las que N no está presente, Y incluye halo, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo opcionalmente sustituido, tiol opcionalmente sustituido, carboxilato opcionalmente sustituido y un anillo saturado o insaturado. Estos sustituyentes se han descrito anteriormente. Cuando N está incluido en Y, Y se selecciona de entre los grupos presentados aquí anteriormente. En estos sustituyentes, "Z" es un residuo aromático o heteroaromático que contiene de 5-12 miembros de anillo. Por consiguiente, Y puede incluir un anillo simple o condensado. Ejemplos de las formas preferentes de "Z" son aquellos presentados con relación al grupo aromático "Ar" descrito anteriormente, pero son monovalentes.

Tal como se muestra, en determinadas realizaciones, R, definido como H o alquilo (1-6C), es reemplazado por R^4 o R^5 , que tienen definiciones más amplias y pueden incluir las realizaciones de R así como de alquenilo, acilo y similares opcionalmente sustituidos tal como se ha expuesto arriba. Entre las formas preferente de R^4 y R^5 se incluyen las tipificadas por R y alquenilo opcionalmente sustituido. También son preferentes las realizaciones en las que dos R^5 se unen para formar una amina cíclica, incluyendo aquellas que contienen uno o más heteroátomos adicionales tales como N, O y/o S.

Formas preferentes de Y cuando Y contiene N son aquellas en las q R es en todos los casos H o metilo, preferentemente H y aquellas en las que dos R^5 están acoplados. Son especialmente preferentes aquellas de fórmula



y aquellas en las que Y comprende guanidino o $NHNHR$ o amidino; especialmente aquellas donde $(CR_2)_m$ es CH_2 , CH_2CH_2 , o $CH_2CH_2CH_2$ o donde m es 0, y aquellas donde R^4 o R^5 es H o alquilo inferior, alquenilo o hidrógeno o donde ambos R^5 son idénticos.

Son especialmente preferentes $-CH_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CONH_2$, $-CONMe_2$ y similares.

Z(s) preferentes son residuos opcionalmente sustituidos de benceno, oxazol, imidazol, tiazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, indol, tiofeno, tetrazina, pirimidina, piridina y similares.

Los nuevos compuestos de Fórmula 1 de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas que se pueden administrar vía tópica, percutánea, incluyendo intravenosa, oral y por otras vías normales de administración farmacéutica, a sujetos mamíferos, según la práctica clínica de rutina determina.

- 5 Habiendo ya descrito la invención de forma general, ésta se entenderá más fácilmente en base a los siguientes ejemplos descritos a modo ilustrativo y que limitan la presente invención, a menos que así se especifique. Los ejemplos 24-29, 31, 32, 34, 35, 42-45, 48, 51, 56, 57, 59-61, 64, 67, 68, 72 y 88-150 no son ejemplos de la presente invención y se incluyen como referencia.

10 Fase experimental

- Se prepararon los intermedios 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 8-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolina de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger y col. US 6,750,348. El intermedio N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanoamina se preparó tal y como se describe en Bridger y col. WO 02/22600 y WO 02/34725. El intermedio 1-N-tert-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol se preparó como se describe en An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R.H.; Cook, P.D., *Tetrahedron* **1998**, 54, 3999-4012.

Procedimientos Generales

- 20 *Procedimiento general para la N-alquilación de (1-tert-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina con mesilatos o cloruros de alquilo*

- Se añadió un mesilato o un cloruro de alquilo (tal como 1-N-tert-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol) (1-1,4 equivalentes) a una solución de (1-tert-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (o amina) (1-1,4 equivalentes), N,N-diisopropiletilamina (o K_2CO_3) (1,5-2 equivalentes) en CH_3CN (concentración ~ 0,1-0,2M) y se agitó la mezcla a 50/70°C durante 3-25 horas, tal como se monitorizó mediante cromatografía analítica en capa fina. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml/mmol de amina) y se vertió en una disolución de $NaHCO_3$ acuosa saturada o de salmuera (10 ml/mmol de alcohol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4 o $MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto por cromatografía para obtener el producto N-alquilado deseado.

Procedimiento General A

- 35 *Aminación Reductora Directa con $NaBH_3CN$*

- Se añadió el compuesto carbonilo (~ 1-2 equivalentes) a una solución agitada de la amina (1 equivalente) en metanol anhidro (concentración ~ 0,1M), a temperatura ambiente, de una sola vez. Una vez disuelto el carbonilo (~ 5 minutos), se añadió $NaBH_3CN$ (~ 2-4 equivalentes) de una sola vez y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo CH_2Cl_2 (20 ml/mmol de amina) y salmuera o $NaOH$ 1,0M acuosa (10 ml/mmol de amina). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto por cromatografía.

- 45 *Procedimiento General B*

Aminación Reductora Directa con $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_4$

- Se añadió el compuesto carbonilo (~ 1-2 equivalentes), ácido acético glacial (0-2 equivalentes) y $NaBH(OAc)_3$ (~ 1,5-3 equivalentes) a una solución agitada de la amina (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (concentración ~ 0,2M) a temperatura ambiente y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de la reacción en una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ o de $NaOH$ 1,0M acuosa (10 ml/mmol de amina). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto por cromatografía.

- 55 De igual modo se añadió el compuesto carbonilo (1 equivalente) a una solución agitada de la amina (1 equivalente) en $MeOH$ anhidro (concentración ~ 0,1M) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente o se calentó a reflujo durante 4-24 horas. Se añadió $NaBH_4$ (1-2 equivalentes) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante ~ 20 minutos. Se concentró la mezcla de la reacción, se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó consecutivamente con una disolución saturada de $NaHCO_3$ acuosa y de $NaCl$ acuosa saturada. Se extrajeron las capas acuosas con CH_2Cl_2 (2x), se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se concentraron.

Procedimiento General C

- 65 *Reacción de Alcoholes con Cloruro de Metanosulfonilo*

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (~ 1,5 equivalentes) a una solución agitada de alcohol (1 equivalente) y Et_3N (~ 1,5-2 equivalentes) en CH_2Cl_2 (o THF) (concentración ~ 0,1M) a temperatura ambiente (o 0°C) y se agitó la reac-

ES 2 269 465 T3

ción a temperatura ambiente durante 0,5-1 h. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO_3 acuosa o en una disolución saturada de NH_4Cl (10 ml/mmol de alcohol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml/mmol de amina). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía o se utilizó sin más purificación en la etapa de N-alquilación.

Procedimiento General D

Formación de Sales utilizando HBr(g) saturado en ácido acético

Se añadió una disolución saturada de HBr(g) en ácido acético (2 ml) a una solución de base libre en ácido acético glacial (2 ml). A continuación se añadió un gran volumen de éter (25 ml) para precipitar un sólido, al que se dejó asentar en el fondo de un matraz y se decantó la solución sobrenadante. Se lavó el sólido por decantación con éter (3 x 25 ml) y se eliminaron a vacío las trazas remanentes del disolvente. Para su purificación adicional se disolvió el sólido en metanol y se volvió a precipitar con un gran volumen de éter. El lavado del sólido con éter por decantación seguido de secado del sólido a vacío (0,1 Torr) condujo al compuesto deseado.

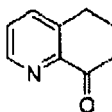
Intermedios

Preparación de 4-hidroximetilbenzaldehído

En un hidrogenador se combinaron tereftaldicarboxaldehído (30,02 g, 224 mmol), metanol (200 ml), paladio en carbón activado (10%, 3,02 g) y 2-(aminometil)piridina (2,3 ml, 22 mol, 0,01 equiv. mol) y se sacudió la mezcla de reacción en un hidrogenador Parr durante 2,5 horas a 40 psi de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de celita, se lavó la torta con metanol y se eliminó el disolvente del eluyente a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/Hexanos , 1:1) dieron 23,8 g, (78%) del compuesto del título como sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,80 (s, 2H); 7,53 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 10,00 (s, 1H).

Preparación de 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona



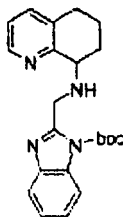
Se añadió dióxido de manganeso activado (85% pureza, 82,22 g, 804 mmol) a una solución agitada de 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (13,96 g, 93,6 mmol) en 400 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se agitó la mezcla heterogénea resultante durante 18 horas, a continuación se filtró la suspensión acuosa espesa negra a través de una torta de celita y se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se concentraron los lavados combinados dando 11,27 g (82%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, que se utilizó en reacciones posteriores sin más purificación.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,17-2,25 (m, 2H), 2,82 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,04 (t, 2H, $J = 6$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz); 7,66 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz); 8,71 (dd, 1H, $J = 6,1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 22,2; 28,6; 39,2; 126,6; 137,3; 140,5; 147,6; 148,6; 196,5

ES-MS m/z 148 ($\text{M} + \text{H}$).

Preparación de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina



Utilizando el Procedimiento General de N-Alquilación: Se añadió 1-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-clorometilbenzimidazol (13,22 g; 49,6 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (15,5 ml, 89,2 mmol) y yoduro de potasio (0,41 g; 8,2 mmol) a una solución agitada de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (7,34 g; 49,6 mmol) en CH_3CN anhidro (250 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3,5 horas. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 seguida de 97:3 y 96:4) dieron la amina intermedia (6,38 g, 34%) como un aceite pegajoso naranja.

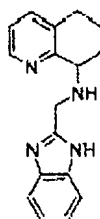
ES 2 269 465 T3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,76 (s, 9H); 1,81-2,10 (m, 2H); 2,25-2,37 (m, 1H); 2,72-2,89 (m, 2H); 3,77-3,84 (m, 1H); 4,39 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 4,56 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 7,00-7,06 (m, 1H); 7,27-7,37 (m, 1H); 7,64-7,74 (m, 1H); 7,90-7,96 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 8,34 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20,13; 28,48; 29,00; 29,20; 47,15; 56,89; 86,20; 115,32; 120,28; 122,06; 124,43; 124,85; 132,77; 133,74; 137,01; 142,44; 147,10; 149,22; 154,90; 157,72

ES-MS m/z 279 (M + H-boc)

Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

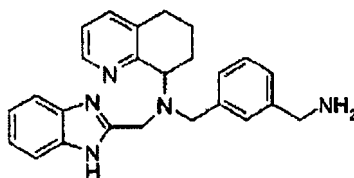


Se añadió 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (3,99 g, 27,1 mmol) a una solución agitada de hidrato de diclorhidrato de (2-aminometil)bencimidazol (5,96 g, 27,1 mmol) en 225 ml de MeOH seco y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 69 horas. Se añadió borohidruro de sodio (2,06 g, 54,2 mmol) a la solución resultante en 2 veces y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se diluyó con 150 ml de CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con 200 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 seguida de 98:2 y 96:4) dieron la amina intermedia (3,59 g, 50%) como una espuma amarilla.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,90 (m, 3H); 1,91-2,00 (m, 1H); 2,00-2,17 (m, 1H); 2,33-2,69 (ancho m, 1H); 3,88-3,96 (m, 1H); 4,37 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 7,18-7,26 (m, 4H); 7,48 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 7,58-7,78 (ancho m, 1H); 8,55-8,58 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 19,66; 29,12; 30,24; 46,62; 57,28; 122,21; 122,83; 133,55; 138,07; 146,98; 156,17; 157,73

Ejemplo 1



AMD9679: Preparación de N'-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,3-bencenodimetanamina

Se añadió 3-cianobenzaldehído (5,69 g, 43 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (17,0 g, 80 mmol) a una solución agitada de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (6,43 g, 43 mmol) en 450 ml de CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se desactivó rápidamente la reacción con 200 ml de NaOH 1N y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida, dando 11,7 g de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía de flash en gel de sílice (97:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$), obteniéndose 9,10 g (81%) de N-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-3-cianobencilamina como un sólido amarillo pálido.

Utilizando el Procedimiento General de N-Alquilación: Se hizo reaccionar N-(tert-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (4,22 g, 5,8 mmol) (preparado como se describe en An, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R.H.; Cook, P.D.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 3999-4012) con una solución del material anterior (4,17 g, 15,8 mmol), yoduro de potasio (130 mg, 0,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,2 ml, 30 mmol) en 160 ml de CH_3CN . La purificación del producto bruto por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$, 1:1) condujo al producto alquilado (6,86 g, 88%) como una espuma amarilla.

Se añadió aproximadamente 1 g de níquel Raney a una solución del material anterior (6,86 g, 13,9 mmol) en 100 ml de metanol saturado de NH_3 en una botella Parr y se hidrogenó la mezcla a 50 psi de hidrógeno en un hidrogenador Parr durante 17 horas. Se filtró la mezcla a través de Celita 521 y se eliminó a vacío el disolvente del eluyente. La purificación del producto bruto por cromatografía flash en gel de sílice (5% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 19:1:0 seguida de 18:1:1) condujo a AMD9679 (4,36 g, 79%) como un sólido espumoso amarillo.

ES 2 269 465 T3

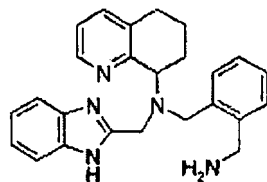
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58-1,75 (m, 1H); 1,96-2,09 (m, 2H); 2,24-2,30 (m, 1H); 2,70-2,94 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,94-4,20 (m, 3H); 7,07 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,15-7,21 (m, 4H); 7,30 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,36 (s, 1H); 7,43 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,47 (s ancho, 2H); 8,67 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,77; 23,70; 29,65; 46,47; 49,12; 54,51; 60,78; 121,93 (2); 122,65; 126,45; 127,61; 127,98; 128,83; 135,23; 137,70; 140,08; 142,72; 147,27; 156,35; 157,72

ES-MS m/z 398 (M + H)

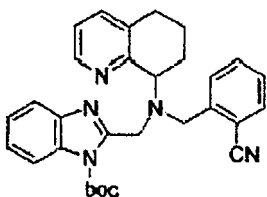
Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O} \cdot 0,23\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 69,65; H 6,82; N 16,10 Encontrado: C 69,57; H 6,91; N 16,30

Ejemplo 2



AMD9720: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(2-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de [1-(tert-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(2-cianobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina



A una solución de [1-(tert-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (197 mg, 0,523 mmol) y 2-cianobenzaldehído (91,2 mg, 0,695 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 se añadió, siguiendo el Procedimiento General B, $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (240 mg, 1,13 mmol) y se agitó la mezcla toda la noche. La purificación del aceite resultante por cromatografía flash (15 g de sílice, 50:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) condujo al intermedio deseado (167 mg, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72 (s, 9H); 1,91-2,15 (m, 2H); 2,31-2,42 (m, 1H); 2,62-2,86 (m, 2H); 4,12 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,29 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz); 4,38 (dd, 1H, $J = 9,6, 6,1$ Hz); 4,64 (s, 2H); 6,93 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,00 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,7$ Hz); 7,14-7,32 (m, 5H); 7,58-7,69 (m, 3H); 8,44 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz)

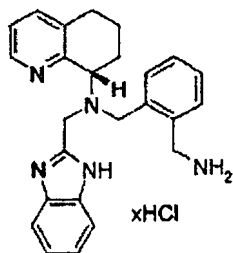
A una solución del material anterior (101 mg, 0,204 mmol) en 4 ml de CH_3OH saturado de NH_3 se añadieron 200 mg de níquel Raney en un frasco Parr y se hidrógeno la mezcla a 50 psi de hidrógeno en un hidrogenador Parr durante 16 horas. Se filtró la mezcla del producto a través de celita y se eliminó a vacío el disolvente del diluyente. La purificación del producto bruto por cromatografía flash (12 g de sílice, 50:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) condujo a la base desprotegida (30 mg, 37%).

Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (30 mg) a sal bromhidrato dio AMD9720 (39 mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,80-1,97 (m, 1H); 2,17-2,37 (m, 2H); 2,42-2,54 (m, 1H); 2,99-3,08 (m, 2H); 3,91 (d, 1H, $J = 13,0$ Hz); 4,16 (d, 2H, $J = 13,7$ Hz); 4,32-4,41 (m, 2H); 4,54 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz); 6,89-7,00 (m, 2H); 7,15 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,41 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,48-7,61 (m, 4H); 7,88 (dd, 1H, $J = 7,7, 5,9$ Hz); 8,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 8,71 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,46; 20,90; 27,92; 40,14; 48,91; 53,45; 62,31; 113,93 (2 carbonos); 126,12; 126,79 (2 carbonos); 129,35; 129,84; 129,98; 130,67; 131,52; 131,94; 135,10; 140,10; 141,02; 148,08 (2 carbonos); 150,57; 150,88. ES-MS m/z 398 (M + H) Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,9\text{H}_2\text{O}$: C 44,52; H 5,05; N 10,38; Br 35,54. Encontrado: C 44,42; H 4,97; N 10,15; Br 35,86

Ejemplo 3



AMD11090: Preparación de (2-aminometilbencil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal clorhidrato)

Preparación de 2-(ftalamidometil)benzaldehído

A una solución agitada y enfriada a 0°C de 2-cianobenzaldehído (10,4 g, 79,0 mmol) en 320 ml de THF anhidro se añadió LAH (14,3 g, 377 mmol) poco a poco. Se agitó la suspensión acuosa espesa con N₂ a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfrió lentamente con 15 ml de agua destilada la reacción, a continuación con 15 ml de NaOH al 15% (w/v) seguido de 45 ml con de agua destilada. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se diluyó con 200 ml de dietil éter y se eliminó el precipitado esponjoso blanco por filtración. Se secó el filtrado (MgSO₄) y se concentró a vacío. En la siguiente reacción se utilizó el amino alcohol resultante (12,6 g) sin más purificación.

Se agitó a reflujo durante 19 horas una solución del alcohol anterior (supuestos 79 mmol) y anhídrido ftálico (12,3 g, 83 mmol) en 20 ml de MeOH/CHCl₃ (20%). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía flash (8 cm id., 300 g de gel de sílice, eluidos con 1% de MeOH/CH₂Cl₂) seguida de recristalización en diclorometano caliente para dar el alcohol deseado como un sólido rosa pálido (7,11 g, 34% en dos etapas).

A una suspensión acuosa espesa agitada de TPAP (465 mg, 1,3 mmol), NMO (4,7 g, 40 mmol) y cedazo molecular 3 Å (14 g) en 220 ml de CH₂Cl₂ se añadió gota a gota una solución del alcohol anterior (7,11 g, 27 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ durante 30 minutos. Se agitó la solución acuosa espesa negra bajo N₂ durante 40 minutos después de la adición, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash (8 cm id., 300 g de gel de sílice, eluidos con EtOAc) para dar el compuesto del título puro como un sólido blanco (5,75 g, 82%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,38 (s, 2H); 7,24-7,28 (m, 1H); 7,44-7,54 (m, 2H); 7,74-7,78 (m, 2H); 7,85-7,92 (m, 3H); 10,35 (s, 1H)

Preparación de (2-aminometilbencil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal clorhidrato) (AMD11090)

Utilizando el Procedimiento General B el 2-(ftalamidometil)benzaldehído anterior (5,44 g, 20,5 mmol) se hizo reaccionar con S-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (3,34 g, 22,6 mmol) y NaBH(OAc)₃ (21,2 g, 100 mmol) en 2,0 l de diclorometano. La cromatografía flash (8 cm id., 250 g de gel de sílice, eluidos con 5% de MeOH/CH₂Cl₂) dio la segunda amina pura como una espuma blanca (6,83 g, 84%).

A una solución de la amina anterior (6,83 g, 17 mmol) en 170 ml de acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (4,5 ml, 26 mmol), 1-boc-2-clorometilbencimidazol (5,0 g, 19 mmol) y yoduro de potasio (145 mg, 0,86 mmol). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de N₂ a 60°C durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se dividió el residuo entre 200 ml de diclorometano y 100 ml de salmuera. Se secó la capa orgánica separada (MgSO₄), se concentró y purificó por cromatografía flash (8 cm id., 300 g de gel de sílice, eluidos con CH₂Cl₂ para eliminar el cloruro sin reaccionar, luego con 2% de MeOH/CH₂Cl₂ para retirar el producto deseado) para dar la amina pura deseada (7,6 g, 70%).

Una solución de la amina anterior (4,44 g, 7,1 mmol) en 35 ml de etanol y diclorometano (2 ml para solubilidad) se trató con monohidrato de hidrazina (2,2 g, 44 mmol) y se agitó durante 16 horas. A continuación se concentró la mezcla a vacío y se purificó por cromatografía flash (5 cm id., 80 g de gel de sílice, eluidos con 3% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar la amina desprotegida como un sólido espumoso blanco (2,05 g, 73%).

Se burbujeó gas HCl a través de una solución de la amina anterior (2,05 g, 5,2 mmol) en 20 ml de ácido acético glacial durante 10 minutos agitando. Se permitió que la solución adquiriera temperatura ambiente 5 minutos, a continuación se vertió sobre 200 ml de dietil éter agitando enérgicamente. Se filtró por succión la suspensión acuosa espesa resultante a través de un embudo con placa porosa, se lavó la torta filtrada con dietil éter (5 x 50 ml), se secó en un horno a vacío a 40°C durante 60 horas para dar AMD11090 como un sólido blanco (2,71 g, 96%).

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,79-1,97 (m, 1H); 2,17-2,35 (m, 2H); 2,44-2,49 (m, 1H); 3,00-3,05 (m, 2H); 3,89 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 4,15 (d, 2H, *J* = 14,1 Hz); 4,30-4,40 (m, 2H); 4,52 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz); 4,73-4,78 (m, 1H); 6,87-6,98 (m, 2H); 7,12 (td, 1H, *J* = 1,2 Hz, 7,5); 7,38 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,47-7,52 (m, 2H); 7,54-7,60 (m, 2H); 7,85-7,90 (m, 1H); 8,36 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,71 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,44; 20,86; 27,91; 40,16; 48,88; 53,52; 62,31; 113,91 (2 carbonos); 126,15; 126,80 (2 carbonos); 129,33; 129,78; 129,89; 130,58; 131,54; 131,96; 135,01; 140,03; 141,08; 148,19; 150,45; 150,82

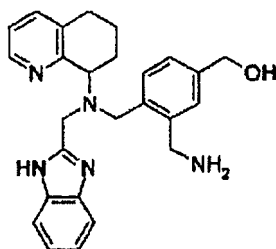
ES-MS *m/z* 398 (M + H) Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅ · 3 HCl · 2H₂O · 0,1CH₃COOH: C 55,14; H 6,32; N 12,76; Cl 19,38. Encontrado: C 55,47; H 6,50; N 12,38; Cl 19,26

Se determinó que la pureza enantiomérica de AMD11090 era del 100% mediante HPLC quiral utilizando las siguientes condiciones: Instrumentos: Hewlett Packard 1100 HPLC (VWD4); Columna: ChiralCel OD, 0,46 x 25 cm; Fases Móviles: A: 95:5 hexanos/metanol con 0,1% DEA, B: hexanos; Isocrático: 80% A, 20% B; Tiempo de Proceso Total: 45 minutos; Caudal 0,5 ml/min; Temperatura: 40°C; Detector: UV@270nm; Volumen de Inyección: 10 μl.

Tiempo de retención del enantiómero *S* = 28,7min

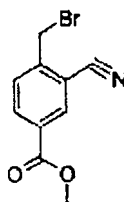
Tiempo de retención del enantiómero *R* = 32,6min

Ejemplo 4



AMD11083: Preparación de (3-aminometil-4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil)metanol

Preparación de 4-bromometil-3-cianobenzoato de metilo



Se añadió 1,2-dibromoetano (0,016 ml, 0,19 mmol) a una suspensión de polvo de zinc (288 mg, 4,41 mmol) en 1 ml de THF y se calentó la mezcla a 70°C durante 10 minutos. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió TMSCl (0,016 ml, 0,13 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a 0°C, se añadió una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (842 mg, 3,68 mmol) en 4 ml de THF durante 2 horas y se continuó agitando a 0°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a -78°C, se añadió una solución de cianuro de tosilato (571 mg, 3,15 mmol) en 4 ml de THF, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se dividió el residuo entre 20 ml de CH₂Cl₂ y 20 ml de NaHCO₃ (ac) saturado. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) dio 379 ml de cristales incoloros. Se determinó por ¹H-NMR que este material era una mezcla de 3-ciano-4-metilbenzoato de metilo y un derivado no identificado y se utilizó en la etapa siguiente más purificación.

Se calentó a reflujo durante 4 días una mezcla del nitrilo anterior (379 mg), NBS (400 mg, 2,25 mmol) y AIBN (53 mg, 0,32 mmol) en 11 ml de CCl₄ y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (5% EtOAc/hexanos) dio 100 mg (12%) de cristales incoloros.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,96 (s, 3H); 4,66 (s, 2H); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,23 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,5 Hz); 8,33 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz)

ES 2 269 465 T3

Se calentó a 60°C durante 16 horas una mezcla de 2-[(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (175 mg, 0,462 mmol), 4-bromometil-3-cianobenzoato de metilo (98 mg, 0,39 mmol), yoduro de potasio (4 mg, 0,02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) en 4,0 ml de acetonitrilo. Se añadieron 15 ml de NaHCO₃ (ac) saturado y se extrajo la mezcla (3 x 10 ml) con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos orgánicos (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del material bruto en gel de sílice (500:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio un aceite amarillo (213 mg, 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,73 (m, 10H); 2,01 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 2,76 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,17 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,29 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,37 (m, 1H); 4,58 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 4,69 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 7,01 (dd, 1H, *J* = 7,5, 4,5 Hz); 7,18 (m, 2H); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,58 (m, 2H); 7,76 (d, 2H, *J* = 1,2 Hz); 7,87 (s, 1H); 8,44 (m, 1H)

Se agitó una solución de 2-[(2-ciano-4-metoxicarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (213 mg, 0,386 mmol) en NH₃(g)/MeOH saturado (10 ml) a temperatura ambiente con una suspensión de níquel Raney® (1,5 g) bajo atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 17 horas. Se eliminó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a vacío para dar 195 mg de una espuma verde.

Se añadió dicarbonato di-*t*-butilo (220 mg, 1,01 mmol) a una solución de la amina bruta anterior (195 mg) en 4 ml de THF y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la solución a vacío, se filtró el residuo a través de gel de sílice (600:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) para dar 130 mg de una espuma amarilla.

Se añadió LiAlH₄ (1,0M/THF, 020 ml, 0,20 mmol) a una solución del éster bruto anterior (130 mg) en 2 ml de THF a 0°C y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió 1 ml de metanol seguido de HCl(aq) al 10% (1 ml). Se basificó la mezcla con NaHCO₃(aq) (30 ml) saturado y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 12 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO₄), se concentraron a vacío para dar una espuma amarilla (116 mg).

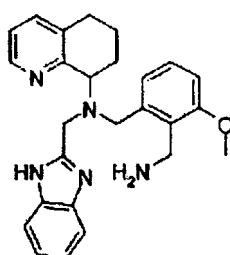
Se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos una solución del alcohol bruto anterior (116 mg) en 3:1 TFA/CH₂Cl₂ (4 ml) y luego se concentró a vacío. Se dividió el residuo entre 10 ml de CH₂Cl₂ y 15 ml de NaOH(ac) 1N y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (200:5:1-50:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio AMD11083 como una espuma amarilla (25 mg, 12%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (m, 1H); 1,93 (m, 2H); 2,19 (m, 1H); 2,57-2,80 (m, 2H); 3,52-3,88 (m, 7H); 4,54 (s, 2H); 6,93 (m, 1H); 7,04 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,15 (m, 4H); 7,25 (m, 1H); 7,54(m, 2H); 8,39 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,77; 21,94; 29,47; 46,14; 49,34; 53,99; 59,72; 64,62; 115,42; 122,27; 122,36; 126,33; 129,10; 131,52; 135,04; 135,66; 137,51; 141,25; 142,14; 147,24; 154,27; 156,94

ES-MS *m/z* 428 (M + H) Anal. Calc. para C₂₆H₂₉N₅O · 0,2H₂O · 1,2CH₂Cl₂; C 61,29; H 6,01; N 13,14. Encontrado: C 61,36; H 6,02; N 12,84

Ejemplo 5



sal HBr

AMD11120: Preparación de (2-aminometil-3-metoxibencil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Se añadió LiAlH₄ (0,467 g, 12,31 mmol) a una solución de 2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo (1,23 g, 6,33 mmol) en 58 ml de dietil éter seco y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se trató la mezcla sucesivamente con agua (0,45 ml), NaOH al 15% acuoso (0,45 ml) y agua (1,35 ml). Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta con éter (200 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para dar 0,96 g (99%) de 2-metoxi-6-metilbencil alcohol como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,27 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz); 2,39 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,75 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz); 6,76 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 6,81 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,17 (dd, 1H, *J* = 7,8, 8,4 Hz)

ES 2 269 465 T3

Se añadió trietilamina (2 ml, 14,35 mmol) a una solución de 2-metoxi-6-metilbencil alcohol (0,96 g, 6,32 mmol) en 35 ml de CH_2Cl_2 seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,90 ml, 11,63 mmol), se calentó la solución resultante a 40°C durante 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con 35 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró para dar un sólido amarillo pálido. Se disolvió el sólido (1,12 g) en DMF (35 ml), se trató con ftalamida de potasio (2,62 g, 14,15 mmol) y se calentó a 80°C toda la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (70 ml), salmuera (35 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaOH 1,0N (6 x 10 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se concentró para dar un sólido amarillo pálido. Se enjuagó dicho sólido con hexanos (3 x 10 ml) para dar 1,18 g (66%) de (2-metoxi-6-metilbencil)ftalamida como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,53 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); 4,89 (s, 2H); 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J = 7,5, 8,4$ Hz); 7,66-7,68 (m, 2H); 7,76-7,80 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20,27; 34,95; 55,90; 108,61; 122,38; 123,17; 123,41; 128,97; 132,60; 134,07; 139,55; 158,70; 168,36

Se añadió *N*-bromosuccinimida recristalizada (0,177 g, 0,99 mmol) a una solución de (2-metoxi-6-metilbencil)ftalamida (0,286 g, 1,02 mmol) en 25 ml de CCl_4 seguida de peróxido de benzoílo (28 mg, 0,11 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (25 ml), se filtró a través de papel de filtro y se concentró el filtrado. La purificación del material bruto por cromatografía de columna (3:1 hexanos-EtOAc) produjo 0,31 g (86%) de (6-(bromometil)-2-metoxibencil)ftalamida como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H), 4,90 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 6,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,98 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,5 (dd, 1H, $J = 7,2, 8,4$ Hz); 7,67-7,69 (m, 2H); 7,78-7,81 (m, 2H)

ES-MS m/z 3,82 (M + Na), 3,84 (M + Na)

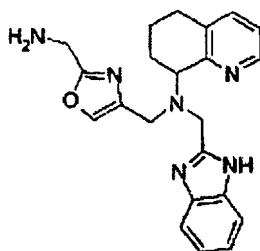
Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,202 g, 0,53 mmol) en 5 ml de CH_3CN seguida de una suspensión de (6-(bromometil)-2-metoxibencil)ftalamida (0,30 g, 0,83 mmol) en 5 ml de CH_3CN . Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 18 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se dividió el residuo entre 40 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (50:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH) produjo 0,212 g (60%) de un sólido blanco.

Se disolvió el sólido anterior (0,21 g) en 6 ml de etanol, se trató con monohidrato de hidrazina (0,31 ml, 6,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla y se añadió CH_2Cl_2 (50 ml) al residuo. Se filtró la suspensión resultante a través de Celite® y se lavó la torta con 50 ml de CH_2Cl_2 . Se concentró el filtrado a presión reducida y se dividió el residuo entre 40 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de NaOH 1,0N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) produjo 30 mg (22%) de la base libre del compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el Procedimiento General D: la conversión del sólido anterior (30 mg, 0,071 mmol) en sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol-éter dio AMD11120 (34 mg, 67%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,91-1,99 (m, 1H); 2,20-2,38 (m, 2H); 2,46-2,50 (m, 1H); 3,05-3,13 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,90 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,11 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,16 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,29 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,34 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,54 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,74-4,79 (m, 1H, solapado HOD); 6,50 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,21 (dd, 1H, $J = 7,8, 8,4$ Hz); 7,52-7,61 (m, 4H); 7,94 (dd, 1H, $J = 6,0, 7,8$ Hz); 8,42 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,77 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz) $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,44; 20,98; 27,93; 35,25; 48,97; 53,77; 55,72; 62,69; 111,43; 113,85; 119,53; 124,35; 126,25; 126,89; 130,42; 131,20; 136,39; 139,95; 141,28; 148,39; 150,35; 151,05; 157,88

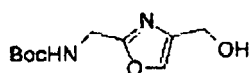
ES-MS m/z 428 (M + H) Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O} \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,08\text{H}_2\text{O}$: C 43,33; H 5,26; N 9,72; Br 33,26. Encontrado: C 43,47; H 5,14; N 9,61; Br 33,00

Ejemplo 6



AMD9903: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(aminometil)benzoxazol-3-ilmetil]amina (sal bromhidrato)

Preparación de 1-[N-(t-butoxicarbonil)aminometil]-3-hidroximetiloxazol



Utilizando el procedimiento de P. Wipf y col. (A.J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M.J. Reno y D.R. Williams *Org. Lett.* **2000**, 2(8), 1165-1168), se trató con trifloruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,125 ml, 0,77 mmol) una solución a -20°C de N-(t-butoxicarbonil)-Gly-Ser-OMe (170 mg, 0,615 mmol) en 5 ml de diclorometano. Luego se agitó la solución resultante a -20°C durante 30 minutos y se añadió bromotriclorometano (0,212 ml, 2,21 mmol) seguido de DBU (0,330 ml, 2,21 mmol). Se dejó calentar la reacción a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 5 horas, luego se añadió cloruro de amonio acuoso (5 ml). Después de la separación de las capas acuosas y orgánicas se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Luego se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2% metanol en diclorometano) dio 1-[N-(t-butoxicarbonil)aminometil]oxazol-3-carboxilato de metilo como un aceite (123 mg, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 9H); 3,88 (s, 3H); 4,51 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz); 5,22 (ancho s, 1H); 8,19 (s, 1H)

Se trató el éster (178 mg, 0,695 mmol) en 8 ml de diclorometano de 0°C con DIBAL-H (1M en diclorometano, 2,08 ml, 2,08 mmol). Luego se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas antes de tratarla con 8 ml de tartrato de sodio y potasio al 5% acuoso. Se agitó rápidamente la mezcla durante 30 minutos (hasta que se clarificaron las capas orgánicas y acuosas) y luego se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. A continuación se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5% metanol en diclorometano) dio 1-[N-(t-butoxicarbonil)aminometil]-3-hidroximetiloxazol como un aceite (45 mg, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 9H); 4,43 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz); 4,56 (s, 2H); 5,37 (s, 1H); 7,54 (s, 1H)

Se añadió trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol) a una solución agitada de 1-[N-(t-butoxicarbonil)aminometil]-3-hidroximetiloxazol (45 mg, 0,197 mmol) en 5 ml de diclorometano, seguida de cloruro de metanosulfonilo (0,023 ml, 0,3 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser tratada con una solución de cloruro de amonio saturado acuoso (5 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. A continuación se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron para dar el mesilato deseado, que se utilizó directamente e inmediatamente en la siguiente reacción más purificación.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 9H); 3,07 (s, 3H); 4,43 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz); 5,15 (s, 2H); 7,73 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General de N-Alquilación: se agitó O-metanosulfonil-1-[N-(t-butoxicarbonil)aminometil]-3-hidroximetiloxazol (0,197 mmol) en 5 ml de acetonitrilo a 60°C durante 4 horas con diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,295 mmol) y (1H-N-t-butoxicarbonil)benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (95 mg, 0,25 mmol). Luego se enfrió la reacción y se concentró. Se suspendió el residuo en diclorometano y se extrajo con cloruro de amonio acuoso; se secó, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 diclorometano:metanol) para dar [N-(t-butoxicarbonil)benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-{[1-N-(t-butoxicarbonil)aminometil] benzoxazol-3-ilmetil}amina (23 mg, 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (s, 9H); 1,63 (s, 9H); 1,91 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,24 (dq, 1H, $J = 6,8$, 2,1 Hz); 2,51 (m, 1H); 2,61-2,78 (m, 2H); 4,27 (m, 1H); 4,43 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz); 4,49 (s, 2H); 4,73 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 5,09 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 5,15 (m, 1H); 6,88 (dd, 1H, $J = 7,1$, 5,4 Hz); 7,13 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz); 7,24 (m, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 8,23 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz)

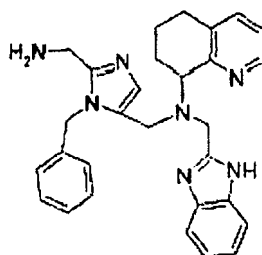
ES 2 269 465 T3

Se suspendió [*N*-(*t*-butoxicarbonil)bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[[1-*N*-(*t*-butoxicarbonil)aminometil]benzoxazol-3-ilmetil]amina (23 mg, 0,039 mmol) en 1 ml de ácido acético, al que se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Luego se agitó la mezcla, se precipitó, se aisló siguiendo el Procedimiento D para dar AMD9903 como un sólido cristalino blanco (14 mg).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,84 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 2,21 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 3,72 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz); 3,92 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz); 3,99 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 4,39 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,58 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,72 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,86 (m, 1H); 8,33 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,67 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz) ¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,35; 20,57; 27,62; 35,70; 46,40; 48,16; 60,94; 114,15 (2C); 125,95; 127,06 (2C); 139,57; 140,46; 148,03; 151,23; 154,96

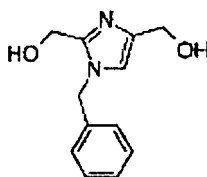
ES-MS *m/z* 389 (M + H) Anal. Calc. para C₂₂H₂₄N₆O · 4HBr · 2,6H₂O C 34,82; H 4,41; N 11,07; Br 42,11. Encontrado: C 35,10; H 4,44; N 10,73; Br 41,80.

Ejemplo 7



AMD9986: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(1-bencil-2-aminometil)imidazol-5-ilmetil]amina

Preparación de 2,5-bis(hidroximetil)-N-bencilimidazol



Utilizando el procedimiento de S. Zimmerman y col. (S.C. Zimmerman, K.D. Cramer y A.A. Galan *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1256-1264) se trató N-bencilimidazol (15 g, 95 mmol) con formaldehído (60 ml de una solución acuosa al 37%), a lo que se añadió ácido acético glacial (8 ml) y acetato de sodio (10,5 g). Se agitó la mezcla resultante hasta que fue homogénea, luego se transfirió a un tubo de vidrio de paredes gruesas que se selló y colocó en un baño de aceite a 140°C durante 12 horas. A continuación se enfrió el tubo, se concentró, se basificó con NaOH 10N y se extrajo dos veces con una mezcla de isopropanol: cloroformo (10:1). Luego se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (7% metanol en diclorometano) dio 2,5-bis(hidroximetil)-N-bencilimidazol como un sólido cristalino blanco (4,9 g, 24%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,41 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 5,36 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,28 (m, 3H)

Se añadió trietilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) y anhídrido acético (0,19 ml, 2,0 mmol) a una solución de 2,5-bis(hidroximetil)-N-bencilimidazol (436 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de diclorometano. Luego se agitó la mezcla toda la noche (16 horas) a temperatura ambiente. A continuación se lavó la reacción con cloruro de amonio acuoso y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Luego se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5% de metanol en diclorometano) dio el monoacetato, 2-acetoximetil-5-hidroximetil-N-bencilimidazol, como un polvo blanco (30 mg, 58%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,83 (s, 3H); 4,49 (s, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,33 (s, 2H); 6,97 (m, 2H); 7,28 (m, 3H)

Se añadió trietilamina (0,104 ml, 0,75 mmol) a una solución agitada de 2-acetoximetil-5-hidroximetil-N-bencilimidazol (130 mg, 0,05 mmol) en 5 ml de diclorometano, seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,046 ml, 0,6 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser tratada con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (5 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Luego se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro dando el mesilato deseado, que se utiliza directa e inmediatamente en la siguiente reacción sin más purificación.

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,86 (s, 3H); 4,44 (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,29 (s, 2H); 6,97 (m, 2H); 7,33 (m, 3H)

Utilizando el Procedimiento General de N-Alquilación: se agitó *O*-metanosulfonil-2-acetoximetil-5-hidroximetil-N-bencilimidazol (0,5 mmol) en 5 ml de acetonitrilo a 60°C durante 4 horas con diisopropiletilamina (0,130 ml, 0,75 mmol) y (1*H*-*N*-*t*-butoxicarbonilbencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (226 mg, 0,6 mmol). Se enfrió la reacción y se concentró. Se suspendió el residuo en diclorometano y se extrajo con cloruro de amonio acuoso, se secó, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 diclorometano:metanol) para dar [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-acetoximetil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina junto con el producto resultante de la separación del grupo acetato (mezcla, 138 mg).

Se trató la mezcla de productos anterior (138 mg) con carbonato potásico (100 mg) en 5 ml de metanol y se agitó la suspensión durante 8 horas a temperatura ambiente. Luego se filtró la mezcla y se concentró, se purificó el residuo por cromatografía flash con gel de sílice utilizando una mezcla 20:1 diclorometano:metanol como un eluyente para dar [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-hidroximetil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina como una espuma amarilla pálida (100 mg, 43% para 2 etapas).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,61 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 3,56 (d, 1H, *J* = 15,1 Hz); 3,68 (d, 1H, *J* = 15,1 Hz); 4,00 (s, 2H); 4,01 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 5,28 (s, 2H); 6,64 (m, 2H); 6,88 (s, 1H); 7,07 (m, 4H); 7,17 (m, 2H); 7,34 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,54 (ancho s, 1H); 8,45 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz)

Se añadió trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) a una solución de [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-hidroximetil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina (81 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de diclorometano seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,040 ml, 0,5 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser tratada con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (5 ml). Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano. Luego se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron para dar el mesilato deseado, que se utilizó directa e inmediatamente en la siguiente reacción sin más purificación.

Se añadió azida de sodio (33 mg, 0,51 mmol) a una solución del mesilato (0,17 mmol) en DMF (2 ml) y diclorometano (2 ml). Luego se calentó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Después de enfriarse, se lavó la solución con NaOH 1N (5 ml), y se extrajo repetidas veces con diclorometano. A continuación se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, se purificaron por cromatografía flash con gel de sílice utilizando una mezcla de 20:1 diclorometano:metanol como un eluyente para dar [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-azametil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina como una espuma blanca (34 mg, 40% para 2 etapas).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (m, 1H); 1,95 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 2,88 (m, 2H); 2,64 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 3,79 (s, 2H); 4,09 (m, 1H); 4,11 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz); 4,18 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz); 4,49 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz); 5,71 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 6,70 (m, 2H); 6,90 (m, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,58 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,81 (m, 1H); 8,09 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz)

Se añadió 5% de paladio en carbonato cálcico (catalizador Lindlar, 30 mg) a una solución de [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-azametil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina (34 mg, 0,068 mmol) en 10 ml de metanol. Luego se puso la suspensión a una presión de gas hidrógeno de 1 atm y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró la mezcla, se concentró el filtrado para dar [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-aminometil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina (23 mg, 71%) como una espuma blanca.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,64 (m, 2H); 3,48 (ancho s, 2H, NH₂); 3,80 (m, 2H); 3,87 (s, 2H); 4,01 (m, 1H); 4,16 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 4,51 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 5,26 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 5,73 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 6,71 (m, 2H); 6,94 (m, 2H); 7,16 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,66 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 8,08 (d, 1H, *J* = 4,8, Hz)

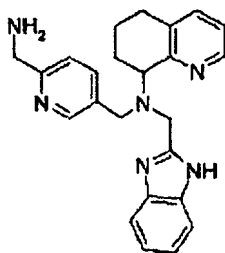
Se suspendió en 1 ml de ácido acético [1*H*-bencilimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[(2-aminometil-N-bencilimidazol-5-il)metil]amina (23 mg, 0,048 mmol), a lo que se añadió una solución saturada de HBr en ácido acético (1 ml). Luego se agitó la mezcla, se precipitó e aisló siguiendo el Procedimiento D y se obtuvo AMD9986 como un sólido cristalino blanco (19 mg).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,77 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 3,53 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz); 4,00 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz); 4,29 (m, 2H); 4,41 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 4,53 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 4,58 (m, 1H); 5,30 (m, 2H); 6,76 (m, 2H); 7,19 (m, 4H); 7,51 (s, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,82 (m, 2H); 8,28 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,63 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,01; 20,19; 27,69; 33,06; 33,81; 45,27; 48,21; 48,74; 59,46; 114,36; 125,27; 125,72; 125,89; 126,09; 127,24; 129,02; 129,71; 130,91; 130,99; 133,72; 138,88; 140,95; 141,29; 148,26; 149,94

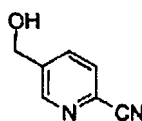
ES-MS *m/z* 478 (M + H) Anal. Calc. Para C₂₂H₂₄N₆O · 4HBr · 2,5H₂O · 0,7HOAc C 41,10; H 4,86; N 11,04; Br 35,98. Encontrado: C 41,16; H 4,82; N 11,04; Br 36,06

Ejemplo 8



AMD9813: Preparación de 6-aminometilpiridin-3-ilmetil-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Preparación de 3-hidroximetil-6-cianopiridina



Se añadió NaHB₄ (1,00 g, 26,4 mmol) a una solución de 6-cianonicotinato de etilo (preparado de acuerdo con T. Sakamoto, S. Kaneda, S. Nishimura y H. Yamakana, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 565) (1,58 g, 8,97 mmol) en 40 ml de MeOH y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de eliminar el disolvente, se suspendió el residuo en NaOH al 15% (5 ml) y se agitó durante 20 minutos. Luego se extrajo la mezcla repetidas veces con CH₂Cl₂ y se secaron las fracciones orgánicas combinadas (NaSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) dio 3-hidroximetil-6-cianopiridina (414 mg, 34%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,16 (s, 2H); 7,69 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,84 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,71 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,022 ml, 0,289 mmol) y trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) a una solución de 3-hidroximetil-6-cianopiridina (30 mg, 0,222 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla durante 60 minutos a temperatura ambiente. La purificación del producto bruto por cromatografía en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio el mesilato deseado como un sólido amarillo pálido (22 mg, 47%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,14 (s, 3H); 5,32 (s, 2H); 7,75 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 7,91 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,75 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General de N-Alquilación: Se añadió (1-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (60 mg, 0,156 mmol) a una solución del mesilato anterior (22 mg, 0,104 mmol), yoduro potásico (3 mg, 0,015 mmol) y carbonato potásico (22 mg, 0,156 mmol) en 3 ml de CH₃CN y se calentó la mezcla a 70°C durante 4 días. La purificación del producto bruto por cromatografía en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio 6-cianopiridin-3-il-(1H-*N*-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (32 mg, 63%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (s, 9H); 1,91-2,04 (m, 2H); 2,22 (m, 1H); 2,72-2,79 (m, 2H); 3,80 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 3,98 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,31 (dd, 1H, *J* = 12,1, 6,2 Hz); 4,58 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 4,76 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 7,02 (m, 2H); 7,24-7,31 (m, 3H); 7,61-7,63 (m, 3H); 8,44 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz); 8,53 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz)

Se añadió Níquel Raney (65 mg de una suspensión acuosa espesa en agua al 65%) a una solución de 6-cianopiridin-3-il-(1H-*N*-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (32 mg, 0,065 mmol) en 2 ml de MeOH y se saturó la solución con amoníaco anhidro. Se hidrógeno la mezcla en un frasco de Parr a 50 psi durante 6 horas y se filtró la mezcla a través de celita, lavando la torta con MeOH. Se eliminó el disolvente del eluyente a presión reducida y se purificó el material bruto resultante por cromatografía en gel de sílice (85% CH₂Cl₂, 12% MeOH, 3% NH₄OH) para dar 6-aminometilpiridin-3-il-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina como una espuma blanca (18 mg, 70%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62 (m, 1H); 1,94-2,08 (m, 2H); 2,25-2,31 (m, 1H); 2,70-2,92 (m, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,85 (ancho s, 2H, (NH)); 4,00 (d, 2H, *J* = 16,5 Hz); 4,08 (dd, 1H, *J* = 12,1, 8,3 Hz); 4,13 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 7,10-7,22 (m, 5H); 7,43 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,53 (m, 2H); 7,69 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,58 (s, 1H); 8,66 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz)

Siguiendo El Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (18 mg, 0,45 mmol) a la sal bromhidrato dio AMD9813 como un sólido blanco (28 mg).

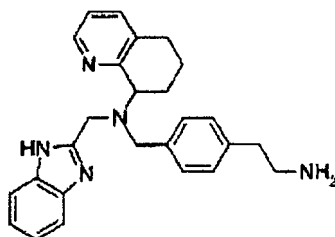
ES 2 269 465 T3

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,86 (m, 1H); 2,23 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 3,69 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz); 3,76 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz); 3,93 (q, 2H, $J = 13,4$ Hz); 4,46 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,67 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,78 (m, 1H); 7,06 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,55 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,69 (dd, 1H, $J = 8,1, 6,0$ Hz); 8,35 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 8,44 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,77 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,38; 20,83; 27,84; 42,67; 49,63; 53,93; 62,71; 114,05 (2C); 122,99; 126,22; 127,03 (2C); 130,50; 132,87; 133,10; 139,87 (2C); 141,14; 148,41; 149,98; 150,49; 151,44; 154,29

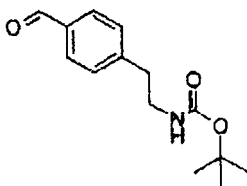
ES-MS m/z 399 (M + H): Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 3,8\text{HBr} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O} = \text{C } 38,66; \text{H } 4,62; \text{N } 11,27; \text{Br } 40,72$.
Encontrado: C 39,98; H 4,68; N 10,97; Br 40,63

Ejemplo 9



AMD9739: Preparación de [4-(2-aminoetil)bencil]-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina (sal bromhidrato)

Preparación de [2-(4-formilfenil)etil]carbamato de tert-butilo



Se calentó a reflujo durante 5 horas una mezcla de 4-(bromometil)benzoato (10,09 g, 44,05 mmol), cianuro sódico (6,42 g, 131 mmol) y bromuro cetiltrimetilamonio (1,59 g, 4,36 mmol) en benceno/agua (2:1, 187,5 ml) y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (35% EtOAc/hexanos) dio 4-cianometilbenzoato de metilo como un sólido incoloro (4,64 g, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,82 (s, 2H); 3,93 (s, 3H); 7,42 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 8,06 (d, 2H, $J = 9$ Hz)

Se añadió níquel Raney (5 g) en un frasco Parr a una solución del nitrilo anterior (1,57 g, 8,96 mmol) en 30 ml de CH_3OH saturado en NH_3 y se hidrógeno la mezcla a 45 psi de hidrógeno en un hidrogenador Parr durante 67 horas. Se filtró la mezcla a través de celita, se eliminó el disolvente del eluyente a vacío dando un líquido verde (1,30 g). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del líquido verde (1,29 g) y dicarbonato de di-*t*-butilo (1,90 g, 8,71 mmol) en 24 ml de THF y luego se concentró. La purificación del material bruto en gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) dio 4-(2-*tert*-buxicarbonilaminoetil)benzoato de metilo en forma de cristales incoloros.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (s, 9H); 2,86 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 4,53 (ancho s, 1H); 7,26 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,98 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0M/THF, 13 ml, 13 mmol) a una solución del éster anterior (606 mg, 2,17 mmol) en 4 ml de THF a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió agua seguida de HCl al 10% acuoso hasta que era ácida (pH 1-2). Se hizo que la mezcla fuera ácida con 1N NaOH(aq) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secaron los extractos orgánicos (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (30% EtOAc/hexanos) dio el [2-(4-hidroxiimtilfenil)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de cristales incoloros.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H); 2,80 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 4,53 (ancho s, 1H); 4,68 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz); 7,19 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,32 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz)

Se añadió MnO_2 activado (814 mg, 7,96 mmol) a una solución del alcohol anterior (200 mg, 7,96 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 69 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de

ES 2 269 465 T3

Celita y se lavó la torta con CH_2Cl_2 . Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida dando el aldehído deseado en forma de cristales incoloros (175 mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (s, 9H); 2,89 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 4,55 (ancho s, 1H); 7,37 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,83 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 9,99 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió ácido acético (0,017 ml, 0,30 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (187 mg, 0,882 mmol) a una solución de [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina (102 mg, 0,27 mmol) y [2-(4-formilfenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (81 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de THF y se agitó la mezcla durante 46 horas. La purificación del aceite amarillo bruto por cromatografía en gel de sílice (300:5:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio una espuma incolora (153 mg).

Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución de la espuma incolora en ácido trifluoroacético/ CH_2Cl_2 1:1 (4 ml) y luego se concentró. Se dividió el residuo entre 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de NaHCO_3 saturado acuoso y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (100:5:1 EtOAc/MeOH/ NH_4OH) dio un aceite incoloro (38 mg, 35%).

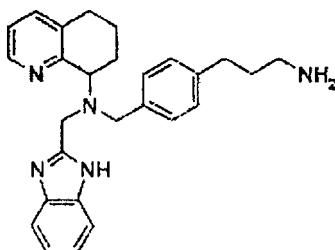
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite incoloro anterior (38 mg, 0,092 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9739 (50 mg, 35%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,94 (m, 1H); 2,26 (m, 2H); 2,43-2,60 (m, 5H); 3,03 (m, 2H); 3,74 (d, 1H, $J = 13$ Hz); 3,82 (d, 1H, $J = 13$ Hz); 4,42 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 4,60 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 4,79 (m, 1H); 6,85 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,14 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,47-7,59 (m, 4H); 7,91 (m, 1H); 8,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,75 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

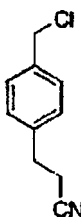
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 18,88; 19,33; 26,26; 30,88; 38,90; 48,70; 55,03; 61,59; 112,23; 124,34; 124,75; 127,27; 128,98; 129,38; 133,59; 135,32; 138,18; 139,18; 146,31; 149,49; 150,55

ES-MS m/z 412 (M + H) Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,8\text{H}_2\text{O}$: C 45,48; H 5,23; N 10,20; Br 34,91. Encontrado: C 45,45; H 5,13; N 9,95; Br 34,94

Ejemplo 10



AMD9756: Preparación de [4-(3-aminopropil)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina (sal bromhidrato)



Preparación de 3-(4-clorometilfenil)propionitrilo

Se añadió acetonitrilo (0, 30 ml, 5,7 mmol) a una solución de *n*-butillitio (2,4M en hexanos, 1,96 ml, 4,7 mmol) en 5 ml de THF seco a -78°C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió una solución de α,α' -dicloro-*p*-xileno (2,485 g, 14,2 mmol) en THF seco a -78°C dando una solución turbia amarilla. Se agitó la mezcla a -78°C durante una hora más y se enfrió rápidamente con NaCl saturado acuoso (30 ml) antes de calentar a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se concentró hasta obtener un sólido blanco (2,45 g). Se purificó el producto por cromatografía de columna en gel de sílice (10:1 EtOAc:Hex) dando el nitrilo deseado (1,49 g, 60%) como un jarabe amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,37 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,24 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 4,58 (s, 2H); 2,96 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 2,62 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz)

ES 2 269 465 T3

Utilizando el procedimiento general de Alquilación C: Se añadió KI (2,6 mg, 0,016 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmol) a una solución agitada de 3-(4-clorometilfenil)propinitrilo (63 mg, 0,35 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (121 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de CH₃CN y se calentó la mezcla a 60°C durante 24 horas. Se purificó el producto por cromatografía de columna en gel de sílice (200:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) dando el producto acoplado deseado (128 mg, 77%) como un jarabe amarillo.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8,46 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 7,65-7,61 (m, 1H); 7,55-7,51 (m, 1H); 7,28 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz); 7,20-7,15 (m, 4H); 7,04-7,00 (m, 1H); 6,77 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 4,74 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz); 4,66 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz); 4,36-4,30 (m, 1H); 3,87 (d, 1H, *J* = 14,7 Hz); 3,73 (d, 2H, *J* = 14,7 Hz); 2,77-2,63 (m, 4H); 2,30-2,25 (m, 3H); 2,02-1,94 (m, 2H); 1,74-1,71 (m, 10H)

Se saturó con NH₃ una solución de 2-[[[4-(2-cianoetil)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (128 mg, 0,24 mmol) en 10 ml de MeOH. Se enjuagó (~ 2 g, en exceso) con MeOH (3x), se transfirió a un recipiente de hidrogenación que contenía el nitrilo y se hidrógeno la mezcla a 45 psi durante 16 horas. Se diluyó la mezcla del producto con MeOH (100 ml), se filtró a través de celita y se eliminó el disolvente del eluyente a vacío. Se purificó el producto por cromatografía de columna en gel de sílice (100:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para dar la amina deseada (51 mg, 50%) como una espuma blanca.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 7,59 (ancho s, 2H); 7,42 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,20-7,15 (m, 3H); 7,04 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 4,17 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 4,12-4,06 (m, 1H); 3,97 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 3,71 (s, 2H); 2,86-2,74 (m, 2H); 2,66 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz); 2,56 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); 2,33-2,24 (m, 1H); 2,09-1,98 (m, 2H); 1,73-1,64 (m, 3H)

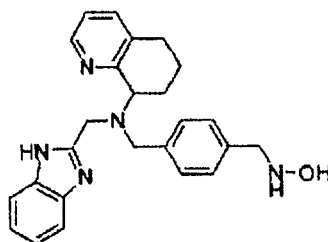
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (51 mg) a la sal bromhidrato dio AMD9756.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ: 8,75 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,93 (dd, 1H, *J* = 7,8, 5,7 Hz); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,11 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 6,83 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 4,78-4,73 (m, 1H); 4,62 (d, 2H, *J* = 16,5 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 3,82 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,75 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,06-3,03 (m, 2H); 2,76 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); 2,46-2,43 (m, 1H); 2,34-2,17 (m, 4H); 2,97-1,91 (m, 1H); 1,46-1,35 (m, 2H)

¹³C-NMR (75,5 MHz, D₂O) δ: 153,8; 152,7; 150,0; 143,1; 142,7; 141,4; 135,8; 132,3; 132,2; 130,3; 128,4; 127,9; 115,7; 65,0; 58,4; 52,1; 41,2; 33,3; 30,4; 29,7; 22,7; 22,3

ES-MS *m/z* 426,3 (M + H) Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₅ · 2,9HBr · 1,9H₂O: C 46,70; H 5,47; N 10,08; Br 33,37. Encontrado: C 46,69; H 5,14; N 10,03; Br 34,43

Ejemplo 11



AMD9768: Preparación de N-(4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)bencil) hidroxilamina

Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución de 4-[[[1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzaldehído (350 mg, 0,883 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 1,44 mmol) en 3 ml de MeOH y luego se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre NaHCO₃(ac) saturado (15 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron, concentraron a vacío para dar un sólido amarillo (363 mg).

Se añadió NaBH₄ (19 mg, 0,50 mmol) a una solución de la oxima bruta anterior (90 mg, 0,22 mmol) en 6:1 MeOH/THF (2,2 ml) y se ajustó la solución a pH 4 con HCl/1,4-dioxano saturado. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió más NaBH₄ (19 mg, 0,50 mmol) y se ajustó la solución a pH 4. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, luego se basificó con NaOH(ac) 1N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio AMD9768 (67 mg, 68%) como una espuma incolora.

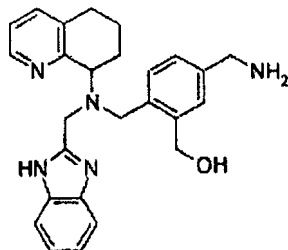
ES 2 269 465 T3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66 (m, 1H); 1,99 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,67-2,90 (m, 2H); 3,71 (s, 2H); 3,94 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 3,94 (s, 2H); 4,07 (m, 1H); 4,14 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 7,17 (m, 5H); 7,38 (m, 3H); 7,55 (m, 2H); 8,66 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,34; 23,30; 29,18; 48,50; 53,81; 57,91; 60,37; 121,87; 122,36; 128,80; 129,06; 134,94; 136,13; 137,55; 138,46; 146,72; 155,89; 157,15

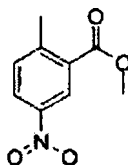
ES-MS m/z 414 ($M + H$). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O} \cdot 0,36\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 67,76; H 6,35; N 15,58. Encontrado: C 67,85; H 6,39; N 15,51

Ejemplo 12



AMD11088: Preparación de (5-aminometil-2-[[1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil)metanol

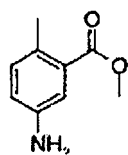
Preparación de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo



Se calentó a reflujo durante 17 horas una solución de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (1,51 g, 8,34 mmol) y H_2SO_4 (catalítico) en 20 ml de MeOH, luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 40 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (30 ml), luego se secó (MgSO_4), concentró a vacío, para dar cristales amarillos (1,62 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,72 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 7,44 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 8,24 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,7$ Hz); 8,78 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz)

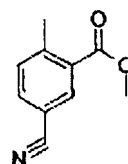
Preparación de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo



Se sacudió a temperatura ambiente una solución de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (1,96 g, 10,0 mmol) en MeOH/EtOAc 4:1 (25 ml) con una suspensión al 10% de Pd/C (200 mg, 0,19 mmol) bajo atmósfera de hidrógeno (35 psi) durante 2 horas. Se eliminó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a vacío dando un aceite naranja (1,64 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,47 (s, 3H); 3,62 (ancho s, 2H); 3,87 (s, 3H); 6,75 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,7$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,25 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz)

Preparación de 5-ciano-2-metilbenzoato de metilo



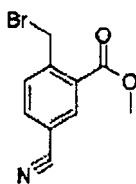
ES 2 269 465 T3

Se añadió lentamente HCl concentrado (1,5 ml) a una suspensión agitada de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 6,05 mmol) en 1,5 ml de H₂O a temperatura ambiente. Se añadió más H₂O (7 ml) y se agitó la mezcla a 0°C mientras se añadía gota a gota una solución de NaNO₂ (459 mg, 6,65 mmol) en H₂O (1 ml). Después de haberse disuelto totalmente la amina, se añadió lentamente K₂CO₃(s) a 0°C hasta que se neutralizó la solución.

Se disolvió cianuro de cobre (651 mg, 7,27 mmol) en una solución de NaCN (712 mg, 14,5 mmol) en 2,2 ml de H₂O y se calentó la solución a 60°C. Se añadió gota a gota la solución de sal de diazonio neutralizada fría a la solución de cianuro enérgicamente agitada a 60°C. Se calentó la mezcla a 110°C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃(ac) saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 12 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío. Se filtró el material bruto a través de gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) dando cristales amarillos (896 mg, 85%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,68 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,37 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,66 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,8 Hz); 8,22 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz)

Preparación de 2-bromometil-5-cianobenzoato de metilo



Se calentó a reflujo durante 3 días una mezcla de 5-ciano-2-metilbenzoato de metilo (894 mg, 5,10 mmol), NBS (1,00 g, 5,62 mmol) y AIBN (125 mg, 0,761 mmol) en 20 ml de CCl₄ y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (5% de EtOAc/hexanos) dio cristales amarillos (800 mg, 62%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,99 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,77 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,8 Hz); 8,27 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz)

Se calentó a 60°C durante 18 horas una mezcla de 2-[(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (253 mg, 0,668 mmol), 2-bromometil-5-cianobenzoato de metilo (170 mg, 0,669 mmol), yoduro de potasio (6 mg, 0,04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) en 6,7 ml de acetonitrilo. Se añadió NaHCO₃(ac) saturado (15 ml) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron los extractos (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto en gel de sílice (500:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio una espuma amarilla (360 mg, 98%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,74 (m, 10H); 1,99 (m, 2H); 2,29 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,22 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,33 (m, 1H); 4,36 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,59 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 4,65 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 6,98 (dd, 1H, *J* = 8,0, 4,7 Hz); 7,25 (m, 3H); 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,8 Hz); 7,50 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 8,11 (d, 1H, *J* = 8,1, Hz); 8,41 (m, 1H)

Se sacudió a temperatura ambiente una solución de 2-[(4-ciano-2-metoxycarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (356 mg, 0,645 mmol) en 20 ml de NH₃(g)/MeOH con una suspensión de níquel Raney (1,5 g) bajo atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 20 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se filtró el material bruto a través de gel de sílice (100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dando un aceite amarillo (203 mg, 69%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 3,69 (ancho s, 2H); 3,90 (m, 5H); 4,10 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,15 (m, 1H); 4,53 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 7,19 (m, 4H); 7,41 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,68 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,62 (m, 1H)

Se añadió LiAlH₄ (1,0M/THF, 0,42 ml, 0,42 mmol) a una solución de 5-aminometil-2-[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]benzoato de metilo (1,92 mg, 0,421 mmol) en 4,2 ml de THF a 0°C y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla H₂O (0,016 ml) seguido de NaOH(ac) al 15% (0,016 ml) y H₂O (0,048 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, luego se filtró y concentró a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio AMD11088 como una espuma incolora (29 mg, 15%).

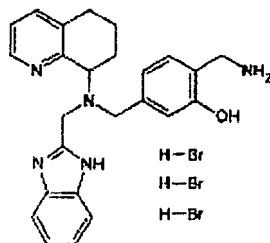
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (m, 1H); 2,04 (m, 2H); 2,36 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,78-4,07 (m, 5H); 4,52 (d, 1H, *J* = 12 Hz); 4,62 (d, 1H, *J* = 12 Hz); 6,97 (dd, 2H, *J* = 7,5, 1,5 Hz); 7,13 (m, 4H); 7,29 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 7,44 (m, 3H); 8,46 (m, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,09; 21,41; 29,05; 45,95; 49,53; 55,39; 61,07; 62,90; 121,81; 122,28; 126,35; 130,44; 131,20; 134,88; 135,67; 137,72; 140,42; 143,53; 146,80; 153,73; 156,25

ES 2 269 465 T3

ES-MS m/z 428 (M + H); Anal. Calc. para $C_{26}H_{29}N_3O \cdot 0,4H_2O \cdot 0,3CH_2Cl_2$: C 68,64; H 6,66; N 15,22. Encontrado: C 68,67; H 6,67; N 15,25

Ejemplo 13



AMD11071: Preparación de 2-aminometil-5-[[1H-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenol (sal bromhidrato)

Se preparó 2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo siguiendo una modificación del procedimiento divulgado por Makoto Adachi y Tsutomu Sugawara (*Synthetic Communications* **1990**, 20, 71-84). Se añadió *m*-cresol (1,00 ml, 9,56 mmol) a una solución fría (0°C) de BCl_3 (1,0 M en heptano, 12,0 ml, 12,0 mmol) en 1,2-dicloroetano seguido de CH_3SCN (0,80 ml, 12,1 mmol) y $AlCl_3$ (1,38 g, 10,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se calentó a 80°C la mezcla resultante durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaOH 4N (35 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 45 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl 6N (30 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 ml). Se secaron los extractos de éter combinados ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (20:1 CH_2Cl_2 -EtOAc) dio 1,16 g (91%) de 2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo como un sólido blanco.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,36 (s, 3H); 6,20 (ancho s, 1H); 6-7,9-6,81 (m, 2H); 7,38 (d, 1H, $J = 9$ Hz)

Se añadió anhídrido acético (0,60 ml, 6,36 mmol) a una solución de 2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo (0,563 g, 4,23 mmol) en 21 ml de CH_2Cl_2 seguido de trietilamina (1,20 ml, 8,61 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (60 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se concentró dando 0,72 g (97%) de acetato de 2-ciano-5-metilfenilo como un sólido blanco.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,38 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 7,08 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 9$ Hz)

Se añadió *N*-bromosuccinimida recristalizada (0,767 g, 4,11 mmol) a una solución de acetato de 2-ciano-5-metilfenilo (0,72 g, 4,11 mmol) en 10 ml de CCl_4 seguido de peróxido de benzofilo (56 mg, 0,23 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2,5 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (50 ml), se filtró a través de papel de filtro y se concentró el filtrado. La purificación del material bruto por cromatografía de columna (6:1 hexanos-EtOAc) dio 0,31 g (30%) de acetato de 5-bromometil-2-cianofenilo como un aceite incoloro.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,40 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,35 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7,65 (d, 1H, $J = 9$ Hz)

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,00 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,375 g, 0,99 mmol) en CH_3CN (5 ml), después una solución de acetato de 5-bromometil-2-cianofenilo (0,318 g, 1,25 mmol) en CH_3CN (5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 15 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se dividió el residuo entre 40 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($NaSO_4$) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (20:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 2:1 hexanos/EtOAc) dio 0,28 g (51%) de una espuma de color tostado.

Se disolvió en 10 ml de metanol saturado en NH_3 la espuma anterior (0,28 g, 0,51 mmol), se trató con níquel Raney (140 mg) y se colocó a 50 psi de H_2 en un agitador Parr durante 17 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta con metanol. Se concentró el eluyente a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (20:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) dio 76 mg (33%) de una base libre del compuesto del título como una espuma amarilla.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (72 mg, 0,16 mmol) en sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD11071 (73 mg, 65%) como un sólido blanco.

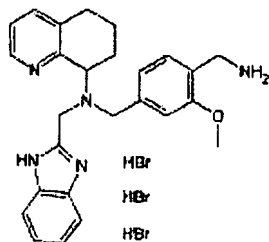
ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,83-1,95 (m, 1H); 2,19-2,30 (m, 2H); 2,40-2,45 (m, 1H); 3,02-3,04 (m, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,72 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,77 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,62 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,72-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,61 (s, 1H); 6,72 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 6,90 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,50-7,55 (m, 2H); 7,58-7,62 (m, 2H); 7,92 (dd, 1H, *J* = 6,0, 7,8 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,74 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,44; 20,88; 27,83; 38,85; 50,52; 56,74; 63,17; 113,86; 116,57; 118,99; 122,04; 126,07; 126,69; 130,58; 131,10; 136,63; 139,66; 140,96; 148,21; 150,83; 151,77; 154,96

ES-MS *m/z* 414 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅O · 3,1HBr · 2,5H₂O: C 42,33; H 4,99; N 9,87; Br 34,92. Encontrado: C 42,26; H 4,94; N 9,87; Br 35,06

Ejemplo 14



AMD11077: Preparación de (4-aminometil-3-metoxibencil)-[1H-bencimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,292 g, 6,95 mmol) a una solución de 2-hidroxi-4-metilbenzonitrilo (0,46 g, 3,46 mmol) en 17 ml de THF seguido de sulfato de dimetilo (0,50 ml, 5,28 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y concentró. La purificación del material bruto por cromatografía de columna (4:1 hexanos-EtOAc) dio 0,456 g (90%) de 2-metoxi-4-metilbenzonitrilo como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,41 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 6,77 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, *J* = 6 Hz)

ES-MS *m/z* 148 (M + H)

Se añadió *N*-bromosuccinimida recristalizada (0,544 g, 3,05 mmol) a una solución de 2-metoxi-4-metilbenzonitrilo (0,438 g, 2,98 mmol) en 6 ml de CCl₄ seguido de peróxido de benzoílo (47 mg, 0,19 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 45 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (30 ml), se filtró a través de papel de filtro y se concentró el filtrado. La purificación del material bruto por cromatografía de columna (6:1 hexanos-EtOAc) produjo 0,46 g (68%) de 4-(bromometil)-2-metoxibenzonitrilo como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,96 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,99 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 7,53 (d, 1H, *J* = 9 Hz)

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,00 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,386 g, 1,60 mmol) en 10 ml de CH₃CN seguido de 4-(bromometil)-2-metoxibenzonitrilo (0,363 g, 1,60 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 15 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se dividió el residuo entre 40 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (20:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 2:1 hexanos/EtOAc) produjo 0,30 g (56%) de una espuma blanca.

Se disolvió en 15 ml de metanol saturado en NH₃ la espuma anterior (0,29 g, 0,55 mmol), se trató con níquel Raney (300 mg) y se colocó a 50 psi de H₂ en un agitador Parr durante 7 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta con metanol. Se concentró el eluyente a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) dio 0,197 mg (83%) de una base libre del compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido anterior (183 mg, 0,43 mmol) en sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD11077 (268 mg, 88%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,84-1,97 (m, 1H); 2,20-2,31 (m, 2H); 2,43-2,50 (m, 1H); 3,03-3,06 (m, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,82 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,88 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,45 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,72-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,75 (s, 1H); 6,83 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,99 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,50-7,54 (m,

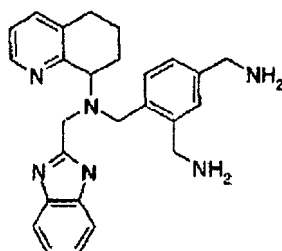
ES 2 269 465 T3

2H); 7,57-7,61 (m, 2H); 7,93 (dd, 1H, $J = 6,0, 7,5$ Hz); 8,40 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz);

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,46; 20,94; 27,86; 39,08; 50,07; 55,62; 57,24; 63,25; 112,27; 113,78; 120,28; 122,61; 126,16; 126,82; 130,47; 131,11; 139,65; 140,03; 141,06; 148,30; 150,77; 151,78; 157,51

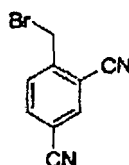
ES-MS m/z 428 ($\text{M} + \text{H}$): Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O} \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,4\text{H}_2\text{O}$: C 43,77; H 5,20; N 9,82; Br 33,60. Encontrado: C 43,61; H 5,18; N 9,45; Br 33,88

Ejemplo 15



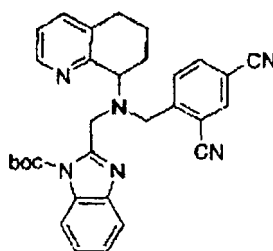
AMD9923: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(2,4-bis-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-bromometilisofalonnitrilo



Se añadió *N*-bromosuccinimida (1,25 g, 7,0 mmol) a una solución agitada de 4-metilisofalonnitrilo (500 mg, 3,52 mmol) (preparado tal como describe Klement I. Lennick K. Tucker C.E., Knochel P., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4623-4626) en 4 ml de CCl_4 seguido de peróxido de benzoílo (8 mg, 0,04 mmol). Se calentó a reflujo durante 8 horas la mezcla resultante, se enfrió a temperatura ambiente y concentró al vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 4:1 hexanos-EtOAc) dando 457 mg de una mezcla de 4-metilisofalonnitrilo y 4-bromometilisofalonnitrilo en una relación molar 3:1 respectivamente. El 4-bromometilisofalonnitrilo mostró ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,04 (s, 2H); 7,70-7,74 (m, 1H); 7,86-7,74 (m, 1H); 7,96 (s, 1H).

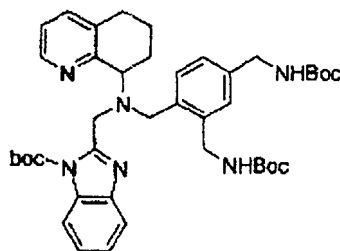
Preparación de 2-[(2,4-dicianobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



Seguendo el Procedimiento General de *N*-Alquilación: Se convirtió la mezcla de 4-metilisofalonnitrilo y 4-bromometilisofalonnitrilo 3:1 obtenida de la etapa anterior (457 mg) y (1*H*-*N*-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (257 mg, 0,68 mmol) en el producto de alquilación correspondiente utilizando las siguientes cantidades de reactivos y disolventes: disopropiletilamina (237 μl , 1,36 mmol), CH_3CN (5 ml). En este caso el tiempo de reacción fue de 3 días, mientras la temperatura de reacción fue de 40°C. Se purificó el material bruto resultante por cromatografía flash (gel de sílice, 20:1:1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) dando 326 mg (93%) de 2-[(2,4-dicianobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,73 (s, 9H); 1,75-2,20 (m, 3H); 2,38-2,50 (m, 1H); 2,65-2,90 (m, 2H); 4,18 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 4,30-4,40 (m, 1H); 4,53 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 4,70 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 7,02-7,04 (m, 1H); 7,23-7,26 (m, 2H); 7,30-7,32 (m, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,52-7,70 (m, 2H); 7,85 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 8,45-8,50 (m, 1H)

Preparación de 2-[[[2,4-bis(*tert*-butoxicarbonilaminometil)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se cargó un recipiente de hidrogenación con un 50% de una suspensión espesa de níquel en agua (300 mg), el cual luego se lavó con metanol (3 x 10 ml). Luego se añadió una solución de 2-[[[2,4-dicianobencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y se burbujeó gas NH_3 a través de la solución durante 5 minutos. Se hidrógeno la mezcla heterogénea resultante (50 psi) en un agitador Parr durante 18 horas; en ese momento se filtró la mezcla bruta a través de celita, se lavó con MeOH (3 x 20 ml) y se concentró a vacío. La cromatografía flash (gel de sílice, 20:2:1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH , luego 10:1 MeOH- NH_4OH) del material resultante dio 124 mg (46%) de la base libre de AMD9923 como un sólido blanco; sin embargo el análisis de combustión puso de manifiesto que este material estaba contaminado con gel de sílice y la filtración y cromatografía repetidas (celita, florisil, gel de sílice, alúmina básica) no eliminaron el contaminante. Por tanto se suspendió este compuesto (60 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de THF (5 ml), MeOH (1 ml) y agua (3 gotas), luego se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (92 mg, 0,42 mmol). Se agitó la solución resultante 2 horas, en este punto se añadió bicarbonato sódico saturado acuoso (5 ml), y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), luego se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación del material bruto así obtenido por cromatografía radial (gel de sílice, placa de 1 mm, 50:1:1 CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH) dio 71 mg (69%) de 2-[[[2,4-bis(*tert*-butoxicarbonilaminometil)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 18H); 1,53-1,54 (m, 1H); 1,69 (s, 9H); 1,99-2,04 (m, 1H); 2,17-2,29 (m, 2H); 2,49-2,54 (m, 1H); 2,72-2,83 (m, 1H); 3,84-3,94 (m, 2H); 4,19 (d, 2H, $J = 5$ Hz); 4,28-4,54 (m, 6H); 4,68 (ancho s, 1H); 6,63 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz); 6,70 (dd, 1H, $J = 18,8$ Hz); 7,17-7,24 (m, 3H); 7,36 (s, 1H); 7,52-7,55 (m, 1H); 7,67-7,70 (m, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 8,80 (ancho s, 1H)

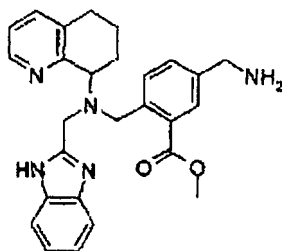
Siguiendo el Procedimiento General D para la desprotección BOC concomitante y la formación de sales HBr, el tratamiento del aceite de la fase anterior (71 mg, 0,10 mmol) con ácido acético HBr-saturado (1 ml) dio 48 mg (60%) de sal HBr de AMD9923 como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,48-1,59 (m, 1H); 2,07-2,14 (m, 2H); 2,29-2,30 (m, 1H); 2,63 (ancho d, 1H, $J = 17$ Hz); 2,78-2,89 (m, 1H); 3,76 (d, 1H, $J = 14$ Hz); 3,74-4,08 (m, 7H); 4,16 (d, 1H, $J = 13$ Hz); 6,99 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz); 7,16-7,20 (m, 2H); 7,34-7,39 (m, 3H); 7,54-7,57 (m, 2H); 7,65 (s, 1H); 8,31 (d, 1H, $J = 5$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 21,3; 22,6; 22,8; 41,8; 43,6; 48,6; 55,7; 60,9; 115,9; 123,4; 123,8; 130,9; 133,2; 134,2; 135,0; 135,8; 136,4; 138,9; 140,2; 147,5; 152,8; 156,6

ES-MS m/z 427 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6 \cdot 4\text{HBr} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,7\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$: C 40,17; H 4,90; N 10,26; Br 39,01. Encontrado: C 40,13; H 5,15; N 10,20; Br 39,08

Ejemplo 16



15 AMD11038: Preparación de 5-aminometil-2-[[1H-benzoimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoato de metilo (sal bromhidrato)

Se agitó a temperatura ambiente con una suspensión de níquel Raney® (1,2 g) una solución de 2-[[4-ciano-2-metoxycarbonilbencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (710 mg, 1,29 mmol) en NH₃(g)/MeOH saturado (25 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 17 horas. Se eliminó el catalizador por filtración con celita y se concentró el filtrado a vacío. Se filtró el material bruto a través de gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) dando una espuma blanca (416 mg, 71%).

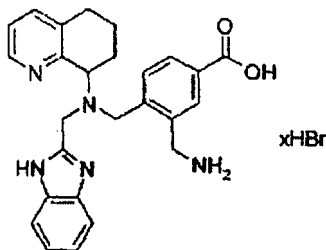
25 Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma blanca anterior (46 mg, 0,10 mmol) a la sal bromhidrato seguida de la precipitación del sólido intermedio en metanol-éter dio AMD11138 (51 mg, 69%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,85-1,99 (m, 1H); 2,17-2,37 (m, 2H); 2,40-2,49 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 3,63 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 3,75 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz); 3,94 (s, 3H); 4,10 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,35 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,55 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,26 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,8 Hz); 7,42 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,50-7,61 (m, 5H); 7,92 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6,0 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,77 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,52; 20,95; 27,80; 42,02; 49,21; 53,44; 54,23; 63,26; 113,88; 126,10; 126,89; 130,46; 130,70; 131,45; 132,75; 133,22; 133,67; 138,50; 139,66; 140,83; 148,14; 150,33; 151,34; 168,79

35 ES-MS *m/z* 456 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₉N₅O₂ · 3,0HBr · 2,2H₂O: C 43,95; H 4,97; N 9,49; Br 32,48. Encontrado: C 43,86; H 4,97; N 9,35; Br 32,77

Ejemplo 17



55 AMD11163: Preparación de bromhidrato del ácido 3-aminometil-4-[[1H-benzimidazol-2-ilmetil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico

Se añadió una solución de AMD11140 (77 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de THF a una solución agitada de LiOH (41 mg, 1,7 mmol) en 2 ml de agua desionizada. Se calentó la mezcla a 50°C, se agitó durante 15 horas, se concentró para eliminar el THF. Se añadió lentamente HCl 1N (1,7 ml) y se extrajo la solución acuosa con CHCl₃ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el sólido amarillo pálido (75 mg) por cromatografía de columna flash (1,5 cm i.d., 7 g gel de sílice, eluido con 10% NH₄OH/10% MeOH/CHCl₃) dando el aminoácido deseado como un sólido blanco (32 mg).

65 Se añadió gota a gota una solución saturada de HBr en ácido acético (0,5 ml) a una solución agitada del aminoácido anterior (30 mg, 0,068 mmol) en 0,5 ml de ácido acético y se siguió agitando durante 1 hora. Se añadió rápidamente dietil éter (25 ml) y se dejó asentar el precipitado blanco resultante. Se decantó el éter, se lavó repetidas veces el sólido blanco con dietil éter (5 x 25 ml) y se eliminó el éter residual a vacío. Se secó el residuo en un horno a vacío a 50°C durante 85 horas para dar AMD11163 como un sólido blanco (35 mg, 28% para 2 etapas).

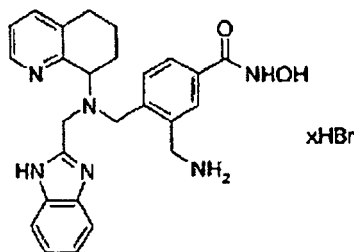
ES 2 269 465 T3

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,81-2,01 (m, 1H); 2,20-2,35 (m, 2H); 2,43-2,54 (m, 1H); 3,00-3,08 (m, 2H); 3,96 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 4,19-4,56 (m, 5H); 4,76-4,92 (m, 1H, solapado con HOD); 7,42-7,55 (m, 6H); 7,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,91 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz); 8,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 8,75 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,44; 21,15; 27,94; 40,03; 49,09; 53,60; 63,12; 113,83 (2 carbonos); 126,23; 127,06 (2 carbonos); 130,39; 130,53; 130,93; 131,85; 132,33; 140,23; 140,38; 141,18; 148,22; 150,33; 150,58; 169,92

ES-MS m/z 442 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C 42,82; H 4,84; N 9,60; Br 32,87. Encontrado: C 42,74; H 4,55; N 9,51; Br 32,53

Ejemplo 18



AMD11177: Preparación de la sal bromhidrato de 3-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-N-hidroxibenzamida

Se añadió lentamente una solución de AMD11140 (159 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1,1 mmol) en 6 ml de metanol anhidro a una solución agitada de sodio metal (42 mg, 1,8 mmol) en 6 ml de metanol anhidro. Se calentó a reflujo la mezcla agitándola bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas se concentró la solución y se dividió el residuo resultante entre 15 ml de CHCl_3 y 10 ml de H_2O desionizada. Se extrajo la capa acuosa con 10 ml de CHCl_3 , se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el sólido amarillo (185 mg) por cromatografía de columna flash (3 cm i.d., 15 g de gel de sílice, eluido con 10% $\text{NH}_4\text{OH}/10\%$ $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) seguida de cromatografía radial (1mm placa, eluido con 50:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dando la hidroxiamida deseada como un sólido blanco (63 mg).

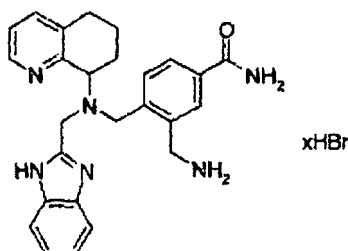
Se añadió gota a gota una solución saturada de HBr en ácido acético (3 ml) a una solución agitada de la hidroxiamida anterior (63 mg, 0,11 mmol) en 3 ml de ácido acético y se siguió agitando durante 10 minutos. Se añadió rápidamente dietil éter (50 ml) y se dejó asentar el precipitado blanco resultante. Se decantó el éter, se lavó repetidas veces el sólido blanco con dietil éter (5 x 50 ml) y se eliminó el éter residual a vacío. Se secó el residuo en un horno a vacío a 50°C durante 42 horas para ar AMD11177 como un sólido blanco (80 mg, 28% para 2 etapas).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,74-1,86 (m, 1H); 2,11-2,30 (m, 2H); 2,35-2,44 (m, 1H); 2,85-2,93 (m, 2H); 3,96 (d, 1H, $J = 15$ Hz); 4,12-4,39 (m, 5H); 4,57-4,62 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,38-7,43 (m, 3H); 7,48-7,52 (m, 3H); 7,59-7,64 (m, 1H); 8,03 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 8,56 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,73; 21,28; 28,23; 40,14; 48,90; 54,08; 62,97; 114,15 (2 carbonos); 124,98; 125,90 (2 carbonos); 127,60; 128,81; 132,42; 132,82; 139,26; 140,89; 142,38; 144,62

ES-MS m/z 457 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 3,2\text{HBr} \cdot 3,0\text{H}_2\text{O} \cdot 0,17\text{NH}_4\text{Br}$: C 39,72; H 4,86; N 10,99; Br 34,25. Encontrado: C 39,34; H 4,78; N 11,36; Br 34,51

Ejemplo 19



AMD11180: Preparación de la sal bromhidrato de 3-aminometil-4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida

Preparación de 3-ciano-4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida

Se añadió una solución de 2-[[*(2*-ciano-4-metoxicarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (273 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de THF a una solución de LiOH (120 g, 5,0 mmol) en 5 ml de agua desionizada. Se calentó la mezcla a 50°C y se agitó durante 17 horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se concentró para eliminar el THF y se neutralizó con HCl 1N. Se extrajo la solución acuosa con CHCl₃ (3 x 25 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se concentraron a vacío para dar el ácido deseado como un sólido amarillo (224 mg).

Se trató con cloruro de oxalilo (0,41 ml, 0,82 mmol) una solución agitada del ácido anterior (220 mg, 0,41 mmol) en 1,6 ml de CH₂Cl₂ y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente la solución roja, luego se burbujó gas amoníaco a través de la solución agitada durante 10 minutos. Se vertió la mezcla bruta en una solución de NaHCO₃ saturada, se extrajo con CHCl₃ (5 x 10 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó la espuma naranja (200 mg) por cromatografía de columna flash (2 cm i.d., 10 g de sílice, eluida con 5% NH₄OH/5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título como una espuma naranja (106 mg, 50% para 2 etapas).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70-1,93 (m ancho, 1H); 1,99-2,11 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,74-2,88 (m, 2H); 3,88-3,99 (m, 2H); 4,13-4,28 (m, 3H); 5,70 (s ancho, 1H); 6,05 (s ancho, 1H); 7,17-7,22 (m, 3H); 7,46 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,50-7,68 (m ancho, 2H); 7,79-7,95 (m, 3H); 8,64 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz)

Preparación de la sal bromhidrato de 3-aminometil-4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida (AMD11180)

Se trató con níquel Raney (50 mg, catalizador) una solución de 3-ciano-4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida (105 mg, 0,24 mmol) en 10 ml de MeOH y se colocó a 50 psi de H₂ en un agitador durante 3,5 horas. Se filtró la suspensión espesa, se filtró a través tierra diatomea, se concentró a vacío, se purificó por cromatografía de columna flash (3 cm i.d., 20 g de sílice, eluida con 5% NH₄OH/5% MeOH/CH₂Cl₂) dando la amida deseada (35 ml).

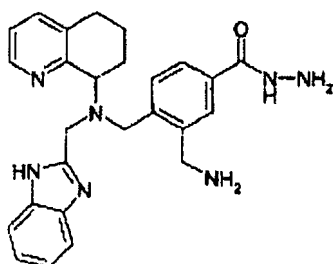
Se añadió gota a gota una solución saturada de HBr en ácido acético (2 ml) a una solución agitada de la amida anterior (35 mg, 0,079 mmol) en 2 ml de ácido acético y se siguió agitando durante 10 minutos. Se añadió rápidamente dietil éter (50 ml) y se dejó asentar el precipitado blanco resultante. Se decantó el éter, se lavó repetidas veces el sólido blanco con dietil éter (5 x 50 ml) y se eliminó el éter residual a vacío. Se secó el residuo en un horno a vacío a 50°C durante 17 horas para dar AMD11180 como un sólido blanco (49 mg, 25% para 2 etapas).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,84-2,00 (m, 1H); 2,19-2,35 (m, 2H); 2,46-2,54 (m, 1H); 3,00-3,08 (m, 2H); 3,97 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,21-4,58 (m, 5H); 4,75-4,92 (m, 1H, solapado con HOD); 7,40 (s, 1H); 7,44-7,55 (m, 6H); 7,93 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 8,77 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,43; 21,17; 27,94; 40,12; 49,11; 53,67; 63,17; 113,83 (2 carbonos); 126,33; 127,19 (2 carbonos); 128,29; 129,24; 130,38; 132,10; 132,51; 132,66; 139,96; 140,12; 141,33; 148,49; 150,15; 150,57; 170,44

ES-MS *m/z* 441 (M + H); Anal. Calc. para C₂₆H₂₈N₆O · 3,3HBr · 2,4H₂O · 0,7NH₄Br: C 38,11; H 4,79; N 11,45; Br 39,01. Encontrado: C 37,73; H 4,64; N 11,56; Br 39,27

Ejemplo 20



ES 2 269 465 T3

AMD11190: Preparación de hidrazida del ácido 3-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzoico (sal bromhidrato)

Preparación de (2-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)-5-hidrazinocar-bonilbencil)carbamato de tert-butilo

Se añadió hidrato de hidrazina (0,25 ml, 10,31 mmol) a una solución de 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}-3-(tert-butoxicarbonilaminometil)benzoato de metilo (100 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de metanol. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C toda la noche. Luego se enfrió rápidamente con bicarbonato sódico saturado (2 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (4 x 5 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron, concentraron, se secaron a vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, utilizando CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂; 1:1:98 y luego 2:1:97) dio el producto como un sólido blanco bruto (60 mg) que se utilizó sin volverse a purificar.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55 (s, 9H); 1,61-1,71 (m, 1H); 1,89-1,96 (m, 1H); 2,27 (ancho s, 3H); 2,35 (ancho m, 1H); 2,69-2,90 (m, 2H); 3,80 (q, 2H, J = 15 Hz); 3,92-4,04 (m, 4H); 4,41 (ancho m, 1H); 7,11-7,18 (m, 3H); 7,18 (s, 1H); 7,28-7,42 (m, 3H); 7,60-7,61 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,66 (d, 1H, J = 3,7 Hz)

ES-MS m/z 557 [M + H]⁺

Preparación de hidrazida del ácido 3-aminometil-4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzoico (sal bromhidrato)

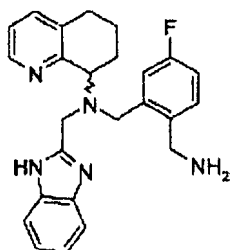
Se añadió una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (0,5 ml) a una solución del sólido anterior (30 mg, 0,054 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Luego se añadió dietil éter hasta precipitación de AMD11190 como un sólido blanco (35 mg, 77%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,90-2,00 (m, 1H); 2,23-2,34 (m, 2H); 2,48-2,52 (m, 1H); 3,04 (ancho s, 2H); 3,98 (d, 1H, J = 13,8 Hz); 4,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,29 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 4,38 (s, 1H); 4,45 (s, 1H); 4,51 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 4,57 (s, 1H); 7,43-7,54 (m, 7H); 7,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,75 (d, 1H, J = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,40; 21,09; 27,91; 39,99; 48,94; 53,55; 62,94; 113,90; 126,31; 127,04; 128,04; 129,15; 130,45; 132,47; 140,11; 140,65; 141,31; 148,47; 150,13; 150,53

ES-MS m/z 456 [M + H]⁺; Anal. Calc. para C₂₆H₂₉N₇O · 4,0HBr · 3,6H₂O: C 37,00; H 4,80; N 11,62; Br 37,87. Encontrado: C 37,18; H 4,64; N 11,31; Br 37,91

Ejemplo 21



AMD11175: Preparación de (2-aminometil-5-fluorobencil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo

Se calentó a 60°C una solución de CuCN (4,45 g, 50,0 mmol) y NaCN (3,91 g, 80,0 mmol) en 15 ml de H₂O. Se acidificó una suspensión de 4-fluoro-2-metilnitrilo (5,16 g, 41,2 mmol) en 20 ml de H₂O con HCl concentrado (10 ml). Se añadieron aproximadamente 50 ml más de H₂O hasta que se agitaba libremente la suspensión resultante y se enfrió la mezcla por debajo de 0°C con un baño de agua helada-salada. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (3,19 g, 46,12 mmol) en 8 ml de H₂O junto con hielo machacado, asegurándose de que el hielo estaba siempre presente en la solución de la sal de diazonio. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, luego se añadió K₂CO₃ en polvo (6,62 g, 47,9 mmol) poco a poco para neutralizar la solución. A continuación se añadió poco a poco la solución naranja brillante resultante a la solución de cianuro a 60°C durante aproximadamente 40 minutos. Se calentó la suspensión verde resultante a 110°C durante 45 minutos y una vez se hubo enfriado a temperatura ambiente se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (80 ml). La extracción de esta solución negra espesa con CH₂Cl₂ no dio ningún material deseado.

Se enjuagó con CH₂Cl₂ (100 ml) un sólido naranja que se había sublimado en el condensador durante la etapa de reflujo de la reacción y se lavó con 50 ml de H₂O. Se extrajo la solución acuosa con CH₂Cl₂ (25 ml x 2) y se secó la

ES 2 269 465 T3

solución orgánica combinada (MgSO_4), se filtró, se concentró a presión reducida para dar el nitrilo como un sólido amarillo (3,00 g, 22,2 mmol, 54%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,55 (s, 3H); 6,94-7,04 (m, 2H); 7,60 (dd, 1H, J = 8,6, 5,6 Hz)

5 IR (lámina delgada, KBr); ν 2223 cm^{-1} .

Se añadió NBS (1,33 g, 7,47 mmol) y AIBN (153 mg, 0,93 mmol) a una solución de *o*-toluennitrilo (1,62 g, 12,0 mmol) en 80 ml de benceno. Se calentó a reflujo la solución bajo nitrógeno durante 3 horas y se añadió una segunda parte de NBS (1,25 g, 7,02 mmol) y AIBN (10 mg, 0,91 mmol). Se calentó a reflujo la reacción durante 2 horas y cuando se hubo enfriado se lavó la solución con H_2O (80 ml x 2) y salmuera (80 ml). Se secó la solución orgánica (MgSO_4), se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9) dio el bromuro como un sólido naranja (721 mg, 3,37 mmol, 28%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,60 (s, 2H); 7,13 (td, 1H, J = 8,2, 2,5 Hz); 7,28 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 8,6, 5,3 Hz)

Preparación de 2-[(2-ciano-5-fluorobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencimidazol-1-carboxilato de tert-butilo

20 Se agitó una solución de bromuro de bencilo (263 mg, 1,23 mmol), (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (381 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y KI (10 mg, 0,06 mmol) en 7 ml de CH_3CN a 60°C bajo nitrógeno durante 17 horas. Cuando se hubo enfriado a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). Se secó la solución orgánica combinada (MgSO_4), se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:1) dio la amina terciaria como una espuma amarilla pálida (411 mg, 0,80 mmol, 80%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,75 (s, 9H); 1,85-2,11 (m, 3H); 2,31-2,41 (m, 1H); 2,64-2,92 (m, 2H); 4,03 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 4,18 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 4,34 (dd, 1H, J = 10,2, 5,7 Hz); 4,62 (d, 1H, J = 14,1 Hz); 4,74 (d, 1H, J = 14,1 Hz); 6,55 (td, 1H, J = 8,1, 2,7 Hz); 7,00 (dd, 1H, J = 7,7, 4,7 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 8,4, 5,4 Hz); 7,20 (dd, 2H, J = 6,2, 3,2 Hz); 7,23-7,31 (m, 1H); 7,56-7,66 (m, 3H); 8,44 (dd, 1H, J = 4,5, 1,2 Hz)

*Preparación de 2-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}-4-fluorobenzonitrilo*

35 Se añadió H_2O (2 ml) a $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 1,2 mmol) y Pd/C al 10% (39 mg, 0,04 mmol) en un matraz redondo de 50 ml lavado abundantemente con nitrógeno. Se añadió una solución del nitrilo (201 mg, 0,39 mmol) en 6 ml de dioxano seguido de Níquel Raney (0,07 ml, 0,6 mmol) como una suspensión en H_2O (como describe Klenke, B, I.H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2480-2483). Se lavó abundantemente con H_2 el matraz y se calentó a 45°C durante 15 horas. Cuando se hubo enfriado a temperatura ambiente y lavado abundantemente con nitrógeno, se filtró la mezcla a través de Celita, lavando con EtOAc. Se concentró el filtrado a presión reducida, se suspendió el residuo en NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3.). Se secó la solución orgánica (MgSO_4), se filtró y evaporó a presión reducida dando el bencimidazol deseado como un sólido amarillo pálido (153 mg, 0,37 mmol, 95%).

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,63-1,78 (m, 1H); 1,93-2,13 (m, 3H); 2,30-2,42 (m, 1H); 2,69-2,90 (m, 2H); 3,88 (d, 1H, J = 14,9 Hz); 3,93 (d, 1H, J = 14,9 Hz); 4,09-4,13 (m, 1H); 4,21 (d, 1H, J = 16,1 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 16,1 Hz); 6,95 (td, 1H, J = 8,3, 2,6 Hz); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,45-7,57 (m, 3H); 7,63-7,67 (m, 2H); 8,67 (dd, 1H, J = 4,8, 1,5 Hz)

Preparación de AMD11175

50 Se hidrógeno el nitrilo (153 mg, 0,37 mmol) en una solución de MeOH saturado con NH_3 (10 ml) sobre Níquel Raney a 50 psi durante 4 horas. Se filtró la mezcla a través de Celita, se lavó con MeOH y se filtró el concentrado a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna flash en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 19:1:0,1 luego 9:1:0,5) dio la amina primaria como un sólido blanco (44 mg, 0,11 mmol, 29%) junto con el nitrilo recuperado (24 mg, 0,06 mmol, 16%).

55 Se añadió una solución saturada de HBr en 0,5 ml de HOAc a la amina (42 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de HOAc glacial y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió Et_2O (5 ml), se dejó asentar el precipitado y se decantó el disolvente. Se lavó el precipitado con Et_2O (1 ml x 5), se secó a 90°C a presión reducida para dar AMD11175 como un sólido beige (66 mg, 0,095%, 95%).

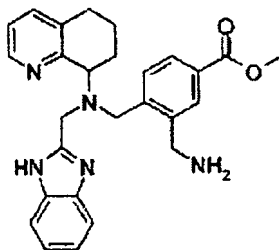
60 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,82-1,97 (m, 1H); 2,17-2,36 (m, 2H); 2,41-2,53 (m, 1H); 2,98-3,08 (m, 2H); 3,91 (d, 1H, J = 13,8 Hz); 4,16 (d, 2H, J = 13,8 Hz); 4,32-4,38 (2 x d, 2H, J = 16,2 y 13,8); 4,54 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 6,68 (td, 1H, J = 8,6, 2,7 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 8,4, 6,0 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 9,9, 2,4 Hz); 7,51-7,55 (m, 2H); 7,60-7,63 (m, 2H); 7,89 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 8,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,72 (d, 1H, J = 5,4 Hz)

65 $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,4; 20,9; 27,9; 39,5; 48,7; 53,3; 62,2; 113,9; 116,1 (d, J = 21,7 Hz); 118,1 (d, J = 22,0 Hz); 126,2; 127,0; 127,6; 130,7; 131,54; 132,5 (d, J = 8,7 Hz); 138,1; 140,2; 141,1; 148,2; 150,5 (d, J = 20,9 Hz)

^{19}F -NMR (D_2O) δ : -35,9

ES-MS m/z 416 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,3\text{H}_2\text{O}$: C 42,92; H 4,84; N 10,01; Br 34,26. Encontrado: C 43,00; H 4,85; N 9,71; Br 34,37

Ejemplo 22



AMD11140: Preparación de 3-aminometil-4-([(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoato de metilo

Preparación de 4-bromometil-3-cianobenzoato de metilo

Se agitó a 70°C durante 10 minutos una suspensión de polvo de cinc (792 mg, 12,12 mmol) y 1,2-dibromoetano (44 μl , 0,51 mmol) en 3 ml de THF. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió clorotrimetilsilano (45 μl , 0,36 mmol). Se enfrió la mezcla a 0°C, se añadió una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,314 g, 10,10 mmol) en 11 ml de THF a 0°C a lo largo de 2 horas y luego se agitó durante 2 horas más a 0°C. Se enfrió la mezcla a -78°C, se añadió una solución de cianuro de tosilo (1,556 g, 8,59 mmol) en 11 ml de THF y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml) y se filtró. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos/ EtOAc , 10:1) dio el nitrilo deseado (973 mg) como una mezcla del producto deseado/derivado 16:1.

Se calentó a reflujo durante 4 días una solución del nitrilo anterior (973 mg), *N*-bromosuccinimida (1,087 g, 6,11 mmol) y AIBN (137 mg, 0,83 mmol) en 18,5 ml de CCl_4 . Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación del jarabe amarillo por cromatografía de columna en gel de sílice (hexanos/ EtOAc , 20:1, luego 40:3) condujo al bromuro deseado (800 mg, 37% para 2 etapas) como un sólido blanco.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,96 (s, 3H); 4,66 (s, 2H); 7,65 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,23 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,8$ Hz); 8,33 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz)

Preparación de 2-([(2-ciano-4-metoxycarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se calentó a 60°C toda la noche una solución de 4-bromometil-3-cianobenzoato de metilo (800 mg, 3,15 mmol), 2-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)metil]bencimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,253 g, 3,15 mmol), KI (26 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,82 ml, 4,72 mmol) en 31,5 ml de CH_3CN . Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el jarabe marrón resultante con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 30 ml de NaCl acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación de la espuma marrón por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) condujo al metil éster deseado (1,74 g, 100%) como una espuma beige.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,69-1,78 (m, 10H); 1,95-2,09 (m, 2H); 2,36-2,41 (m, 1H); 2,63-2,85 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,17 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,20 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 4,35-4,40 (m, 1H); 4,58 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz); 4,69 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz); 7,01 (dd, 1H, $J = 7,8, 4,8$ Hz); 7,13-7,23 (m, 2H); 7,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,55-7,61 (m, 2H); 7,76 (d, 2H, $J = 1,2$ Hz); 7,87 (s, 1H); 8,44 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz)

Se disolvió en MeOH saturado en NH_3 (~ 15 ml) 2-([(2-ciano-4-metoxycarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,23 g, 2,23 mmol), se trató con níquel Raney (en exceso) y se colocó en un recipiente Parr a 45 psi de H_2 durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró a través de Celita. Se lavó la torta con MeOH y se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Se filtró el jarabe resultante a través de un tapón de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:2:1) para dar la amina deseada (720 mg) que se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción.

ES 2 269 465 T3

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de la amina anterior (64 mg) en 1 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el jarabe resultante en H_2O y se basificó con NaOH 1N (pH 8). Se añadió CHCl_3 (75 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CHCl_3 (2 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación de la espuma amarilla por cromatografía radial en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1, luego 200:3:1) condujo a AMD11140 (39 mg, 43% para 2 etapas) como una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55-1,73 (m, 1H); 1,92-2,07 (m, 2H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,63-2,89 (m, 2H); 3,74-4,02 (m, 10H); 7,06 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,8$ Hz); 7,16-7,19 (m, 2H); 7,35 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,47 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,57 (ancho s, 2H); 7,79-7,82 (m, 1H); 7,93 (ancho s, 1H); 8,49 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,75; 22,72; 29,47; 43,47; 49,67; 52,47; 53,72; 60,08; 122,16; 122,49; 128,59; 130,22; 131,01; 131,25; 135,03; 137,53; 142,15; 142,66; 147,34; 154,59; 156,99; 167,19

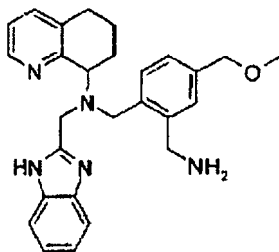
ES-MS m/z 456,4 (M + H): Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C 68,48; H 6,60; N 14,79. Encontrado: C 68,54; H 6,52; N 14,51

Ejemplo 23

20

25

30



AMD11158: Preparación de (2-aminometil-4-metoximetilbencil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Preparación de 2-[[2-(tert-butoxicarbonilaminometil)-4-hidroximetilbencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió en MeOH saturado en NH_3 (~ 15 ml) 2-[[2-(2-aminometil-4-metoxycarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de tert-butilo (1,23 g, 2,23 mmol), se trató con níquel Raney (en exceso) y se colocó en un recipiente Parr a 45 psi de H_2 durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con MeOH y se filtró a través de Celita. Se lavó la torta con MeOH y se concentró el filtrado combinado a presión reducida. Se filtró el jarabe resultante a través de un tapón de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:2:1) para dar la amina deseada (720 mg) que se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción.

Se añadió gota a gota LiAlH_4 (1,0M en THF, 1,80 ml, 1,80 mmol) a una solución de la amina anterior (500 mg) en 7,2 ml de THF enfriada a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió MeOH (2 ml), se concentró la mezcla y se repitió este proceso dos veces más. Se utilizó la espuma amarilla clara (410 mg) en la siguiente reacción sin más purificación.

Se añadió una solución de BOC_2O (205 mg, 0,94 mmol) en 4 ml de THF a una solución del alcohol anterior (330 mg) en 2 ml de THF y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La purificación de la espuma amarilla por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:2:1) dio la amina deseada (230 mg, 30% para 3 etapas) como una espuma amarilla clara.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H); 1,65-1,70 (m, 10H); 1,96-2,08 (m, 1H); 2,16-2,27 (m, 2H); 2,46-2,57 (m, 1H); 2,71-2,85 (m, 1H); 3,86-3,97 (m, 2H); 4,31 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 4,38-4,48 (m, 2H); 4,54-4,59 (m, 4H); 6,63 (dd, 1H, $J = 7,2, 4,5$ Hz); 6,98 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,13-7,24 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,53-7,56 (m, 1H); 7,68-7,71 (m, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz); 8,82-8,87 (m, 1H)

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución de 2-[[2-(tert-butoxicarbonilaminometil)-4-hidroximetilbencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencimidazol-1-carboxilato de tert-butilo (230 mg, 0,37 mmol) en NaH (al 60% en dispersión en aceite mineral, 13,3 mg, 0,56 mmol) en 2,0 ml de DMF. Se añadió yodometano (0,12 ml, 1,85 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró a vacío la mezcla, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 5 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y concentró a presión reducida. La purificación de la espuma amarilla por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 200:1:1, luego 200:2:1) condujo al producto deseado (97 mg) que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

ES 2 269 465 T3

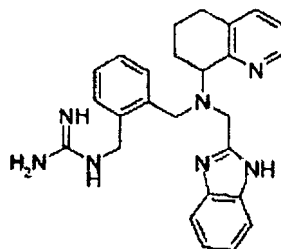
Se añadió 1 ml de TFA a una solución de la amina anterior (96 mg) en 1 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió el jarabe en H_2O y se basificó con NaOH 1N (pH 8). Se añadió CHCl_3 (75 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CHCl_3 (2 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación de la espuma amarilla por cromatografía radial en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1, luego 200:3:1) dio AMD11158 (20,2 mg, 13% para 2 etapas) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52-1,66 (m, 1H); 2,04-2,25 (m, 3H); 2,61-2,71 (m, 1H); 2,82-2,93 (m, 1H); 3,60-3,65 (m, 1H); 3,72-3,75 (m, 4H); 3,81 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,91-3,98 (m, 3H); 4,13 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz); 4,53 (s, 2H); 7,02 (dd, 1H, $J = 7,5, 4,5$ Hz); 7,14-7,27 (m, 4H); 7,33-7,40 (m, 3H); 7,54-7,56 (m, 1H); 8,32-8,36 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ : 23,27; 23,34; 30,59; 31,18; 44,23; 48,33; 55,77; 60,96; 65,21; 111,37; 119,67; 123,44; 123,69; 124,30; 127,17; 130,03; 132,72; 136,74; 136,87; 138,48; 142,81; 143,24; 148,08; 153,81; 158,22

ES-MS m/z 442,4 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,2\text{CH}_4\text{O} \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 68,63; H 7,34; N 14,09. Encontrado: C 69,03; H 7,09; N 13,79

Ejemplo 24



AMD9852: Preparación de *N*-(2-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)bencil) guanidina

Se añadió *N,N'*-di-*t*-butoxicarbonilpirazol-1-carboxamidina (60 mg, 0,187 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol) a una solución de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (véase AMD9720) (50 mg, 0,125 mmol) en 5 ml de THF y se agitó la mezcla toda la noche. Se diluyó la reacción con NH_4Cl acuoso (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar el producto deseado como una espuma pálida (51 mg, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (s, 9H); 1,48 (s, 9H); 1,81 (m, 1H); 2,00 (m, 2H); 2,26 (m, 2H); 2,71-2,88 (m, 2H); 3,89-4,05 (m, 5H); 4,73 (dd, 1H, $J = 15,5, 5,1$ Hz); 4,96 (dd, 1H, $J = 15,5, 5,7$ Hz); 7,12 (m, 7H); 7,36-7,44 (m, 3H); 7,55 (ancho s, 1H (NH)); 8,55 (m, 1H (NH)); 8,66 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz)

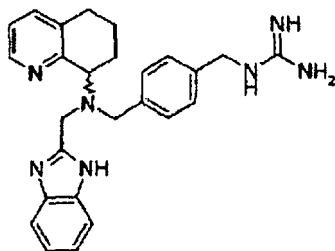
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (51 mg, 0,08 mmol) a la sal bromhidrato dio AMD9852 (108 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,88 (m, 1H); 2,21 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 3,81 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz); 4,01 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz); 4,34 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,38 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz); 4,44 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz); 4,55 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,78 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,10 (dt, 1H, $J = 7,2, 1,2$ Hz); 7,40 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,55 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,87 (dd, 1H, $J = 7,8, 5,7$ Hz); 8,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,68 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 18,03; 18,26; 25,51; 40,78; 46,69; 50,49; 59,14; 111,69 (2C); 123,74; 124,50 (2C); 126,48; 126,65; 126,74; 128,35; 128,98; 132,04; 137,48; 138,22; 145,85; 150,02

ES-MS m/z 440 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$: C 42,41; H 5,07; N 13,32; Br 32,55. Encontrado: C 42,67; H 5,07; N 13,24; Br 32,77

Ejemplo 25



AMD9596: Preparación de *N*-(4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)bencil)guanidina (sal bromhidrato)

Se añadió *N,N'*-di-*t*-butoxicarbonilpirazol-1-carboxamidina (370 mg, 1,2 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) a una solución de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidroquinolinil)-1,4-bencenodimetanamina (397 mg, 1,01 mmol) en 10 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con NH_4Cl acuoso (15 ml) y se extrajeron la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para dar *N,N'*-di-*t*-butoxicarbonil-*N*-(4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)bencil)guanidina como una espuma pálida (426 mg, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 9H); 1,44 (s, 9H); 1,65 (m, 1H); 1,99 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 2,72-2,79 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,94 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 4,07 (m, 1H); 4,11 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz); 4,51 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz); 7,14 (m, 4H); 7,39 (m, 3H); 7,55 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 8,47 (m, 1H(NH)); 8,66 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz)

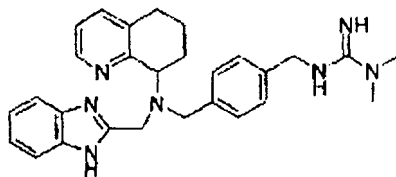
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (106 mg, 0,1 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea de los grupos Boc dio AMD9596 (108 mg) como un sólido cristalino blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,88 (m, 1H); 2,21 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 3,78 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,83 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,89 (s, 2H); 4,45 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,60 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,79 (m, 1H); 6,89 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,15 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,50 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,91 (dd, 1H, $J = 8,1, 6,0$ Hz); 8,39 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,73 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,46; 20,87; 27,83; 43,90; 50,31; 56,69; 63,17; 113,76 (2C); 126,04; 126,62 (2C); 127,03 (2C); 130,52 (2C); 135,98; 136,24; 139,58; 140,92; 148,20; 150,93; 151,86

ES-MS m/z 440 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7 \cdot 3,2\text{HBr} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$: C 42,31; H 5,00; N 13,28; Br 33,64. Encontrado: C 42,48; H 5,05; N 13,15; Br 32,64

Ejemplo 26



AMD9735: Preparación de *N'*-(4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)bencil)-*N,N*-dimetilguanidina (sal bromhidrato)

Preparación de clorhidrato de *N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-carboxamidina

Se añadió HCl (4,0N en 1,4-dioxano, 3,8 ml, 15,2 mmol) a una solución de pirazol (1,01 g, 14,8 mmol) y dimetilcianoamida (1,20 ml, 14,8 mmol) en 15 ml de 1,4-dioxano y se calentó a reflujo durante 3 horas la mezcla resultante. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con éter seco (15 ml) para precipitar un sólido amarillo. Se dejó asentar el precipitado resultante en el fondo del matraz (toda la noche) y se decantó la solución sobrenadante. Se secó el sólido a vacío para dar el compuesto del título (2,01 g, 78%).

ES-MS m/z 139 ($\text{M} + \text{H}$).

Se añadió clorhidrato de *N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (0,250 g, 1,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,02 mmol) a una solución de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-

ES 2 269 465 T3

bencenodimetanoamina (0,221 g, 0,56 mmol) en 1 ml de DMF y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 19 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con 5 ml de agua y 25 ml de CH_2Cl_2 y se ajustó el pH de la fase acuosa a ~4 utilizando HCl acuoso diluido (1N, 3 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se concentró la fase acuosa a presión reducida y se disolvió el aceite incoloro resultante en 4 ml de NaOH 10N. Se extrajo la solución acuosa básica con CH_2Cl_2 (4 x 10 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron. Se purificó el material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 1:1:1 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$) dando un sólido blanco (147 mg).

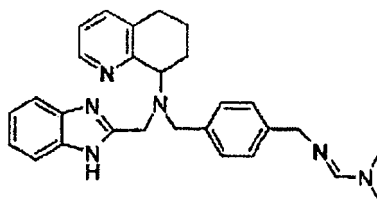
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (124 mg) a sal bromhidrato, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9735 (121 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,84-1,98 (m, 1H); 2,20-2,34 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,99-3,06 (m, 8H); 3,77 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,96 (s, 2H); 4,47 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,65 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,72-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,93 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,18 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,50-7,53 (m, 2H); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,93 (dd, 1H, $J = 6,6, 7,2$ Hz); 8,39 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,77 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,29; 20,70; 27,67; 37,99; 44,33; 50,09; 56,39; 62,91; 113,65; 125,86; 126,39; 126,86; 130,33; 130,36; 135,80; 136,43; 139,47; 140,75; 148,01; 150,75; 151,75; 155,99

ES-MS m/z 468 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7 \cdot 3,2\text{HBr} \cdot 2,6\text{H}_2\text{O} \cdot 1,4\text{NH}_4\text{Br}$: C 36,94; H 5,20; N 12,92; Br 40,37. Encontrado: C 36,94; H 5,06; N 12,88; Br 40,45

Ejemplo 27



AMD9777: Preparación de [4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)aminometilbencil]-N,N-dimetilformamidina (bromhidrato)

Se agitó durante 10 minutos una solución de cloruro de 2-piridinsulfonilo (41 mg, 0,23 mmol) en 0,75 ml de DMF, después de lo cual se añadió una solución de N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (62 mg, 0,16 mmol) en 0,8 ml de DMF y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la reacción a presión reducida y se diluyó con 5 ml de CH_2Cl_2 y 5 ml de K_2CO_3 acuoso saturado. Se separaron las capas y se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró, concentró, purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar la N,N-dimetilformamidina deseada (23 mg, 32%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 2,84 (s, 6H); 3,71 (s, 2H); 3,96 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 4,07 (m, 1H); 4,15 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz); 4,36 (s, 2H); 7,16 (m, 5H); 7,31 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,51 (ancho, 1H); 7,64 (ancho, 1H); 8,68 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz)

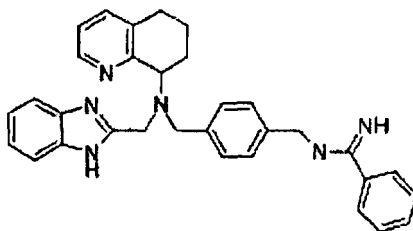
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (23 mg) a sal bromhidrato dio AMD9777 (38 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,91 (ancho m, 1H); 2,26 (m, 2H); 2,45 (ancho m, 1H); 2,97 (s, 3H); 3,03 (ancho m, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,78 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,04 (s, 2H); 4,45 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,63 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,80 (m, 1H); 6,90 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,18 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,52 (dd, 2H, $J = 3,0, 6,3$ Hz); 7,59 (dd, 2H, $J = 3,0, 6,3$ Hz); 7,64 (s, 1H(NCHN)); 7,94 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 8,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,76 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,47; 20,92; 27,85; 36,27; 43,38; 49,66; 50,21; 56,67; 63,21; 113,87 (2C); 126,09; 126,50 (2C); 127,63 (2C); 130,61 (2C); 136,44 (2C); 139,65; 141,01; 148,27 (2C); 150,90; 151,94; 156,35 (2C)

ES-MS m/z 453 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6 \cdot 3,3\text{HB} \cdot 2,3\text{H}_2\text{O}$: C 44,29; H 5,30; N 11,07; Br 34,46. Encontrado: C 44,36; H 5,14; N 10,74; Br 34,44

Ejemplo 28



AMD9783: Preparación de *N*-(4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)bencil) benzamidina (sal bromhidrato)

Preparación de bromhidrato de S-benciltiobencimidato

Se añadió bromuro de bencilo (0,26 ml, 2,19 mmol) a una solución de tiobenzamida (0,307 g, 2,24 mmol) en 11 ml de CH₂Cl₂ y se calentó a reflujo la solución resultante durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente la mezcla y se concentró a presión reducida. Se secó a vacío el sólido amarillo resultante para dar bormhidrato de S-benciltiobencimidato (0,573 g, 85%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,76 (s, 2H); 7,34-7,44 (m, 3H); 7,51-7,54 (m, 2H); 7,61-7,66 (m, 2H); 7,78-7,83 (m, 1H); 7,88-7,91 (m, 2H); 11,92 (ancho s, 1H)

Se añadió bromhidrato de S-benciltiobencimidato (0,100 g, 0,33 mmol) a una solución de N'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (0,130 g, 0,33 mmol) en 2 ml de etanol y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se trató la mezcla con ácido acético saturado en HBr (3 ml). Se añadió éter (50 ml) para precipitar un sólido blanco al que se dejó asentar en el fondo del matraz y se decantó la solución sobrenadante. Se lavó el sólido con éter (3 x 50 ml) y se eliminaron las trazas residuales de éter a presión reducida. Se dividió el sólido entre una solución de NaOH (10N, 5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) dio 50 mg (32%) de la base libre del compuesto del título como un sólido blanco.

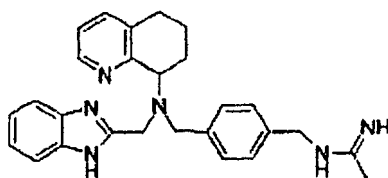
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (50 mg) a sal bromhidrato, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9783 (56 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,83-1,97 (m, 1H); 2,20-2,35 (m, 2H); 2,42-2,48 (m, 1H); 3,04 (ancho s, 2H); 3,79 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,87 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 4,21 (s, 2H); 4,47 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,65 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,74-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 7,02 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,22 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,29 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,54 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,62-7,64 (m, 4H); 7,74-7,78 (m, 1H); 7,91 (dd, 1H, *J* = 6,3, 7,2 Hz); 8,39 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,47; 20,93; 27,86; 45,43; 50,31; 56,67; 63,26; 113,73; 126,07; 126,55; 127,64; 128,09; 128,89; 129,83; 130,50; 130,67; 131,41; 136,54; 139,65; 140,99; 148,23; 150,92; 151,93; 164,65

ES-MS *m/z* 501 (M + H); Anal. Calc. para C₃₂H₃₂N₆ · 3,0HBr · 2,4H₂O: C 48,86; H 5,10; N 10,68; Br 30,47. Encontrado: C 48,97; H 4,89; N 10,62; Br 30,30

Ejemplo 29



AMD9784: Preparación de *N*-(4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)bencil) acetamidina (sal bromhidrato)

Preparación de bromhidrato de S-benciltioacetimidato

Se añadió bromuro de bencilo (0,76 ml, 6,39 mmol) a una solución de tioacetamida (0,478 g, 6,36 mmol) en 16 ml de CHCl₃ y se calentó a reflujo durante 2 horas la solución resultante. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente.

ES 2 269 465 T3

Se añadió éter (50 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de agua helada precipitando un sólido blanco. Se decantó la solución sobrenadante y se lavó el sólido con éter (2 x 50 ml). Se secó a vacío el sólido para dar 1,44 g (92%) de bromhidrato de *S*-benciltioacetimidato como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2,63 (s, 3H); 4,61 (s, 2H); 7,34-7,46 (m, 5H); 11,89 (ancho s, 1H)

Se añadió bromhidrato de *S*-benciltioacetimidato (0,099 g, 0,40 mmol) a una solución de N'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (0,154 g, 0,39 mmol) en 2 ml de etanol y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente toda la noche. Se trató la mezcla con ácido acético saturado en HBr (3 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida y se dividió el residuo entre una solución de NaOH (10N, 5 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 1:1:1 CH₃CN-CH₃OH-NH₄OH) dio 97 mg (57%) de la base libre del compuesto del título como un sólido blanco.

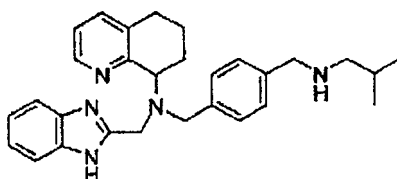
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (97 mg) a sal bromhidrato, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9784 (113 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,83-1,98 (m, 1H); 2,17-2,33 (m, 5H); 2,41-2,47 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 3,78 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,85 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,96 (s, 2H); 4,46 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,64 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,74-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,91 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,18 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,49-7,60 (m, 4H); 7,92 (dd, 1H, *J* = 6,0, 7,8 Hz); 8,39 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,75 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 18,91; 20,47; 20,91; 27,86; 44,99; 50,26; 56,65; 63,18; 113,84; 126,08; 126,63; 127,58; 130,52; 130,60; 134,29; 136,43; 139,64; 140,99; 148,25; 150,91; 151,90; 164,99

ES-MS *m/z* 439 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₆ · 3,1HBr · 2,2H₂O: C 44,48; H 5,18; N 11,53; Br 33,98. Encontrado: C 44,49; H 5,19; N 11,25; Br 34,13

Ejemplo 30



AMD9689: Preparación de N-isobutyl-N'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (sal bromhidrato)

Se condensó con isobutiraldehído (0,1 ml, 1,1 mmol) con N'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (152 mg, 0,382 mmol) en 5 ml de CH₃OH seco durante 17 horas y se redujo la imina resultante con NaBH₄ (81 mg, 2,14 mmol) durante 1 hora (véanse los Procedimientos Generales A y B). La purificación del material bruto por cromatografía radial (placa TLC 2 mm, 50:1:1 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) dio la amina libre (43 mg, 25%).

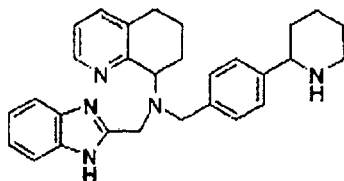
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (43 mg) a sal bromhidrato dio AMD9689 (52 mg, 75%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 0,88 (d, 6H, *J* = 6,1 Hz); 1,92-1,96 (m, 2H); 2,17-2,34 (m, 2H); 2,40-2,50 (m, 1H); 2,63 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz); 3,01-3,08 (m, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,81 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz); 3,88 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz); 4,46 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz); 4,64 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 7,02 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz); 7,51 (dd, 2H, *J* = 6,2, 3,1 Hz); 7,59 (dd, 2H, *J* = 6,0, 3,6 Hz); 7,94 (dd, 1H, *J* = 8,1, 6,0 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-(D₂O) δ: 19,67 (2 carbonos); 20,64; 21,12; 25,95; 28,04; 50,35; 50,67; 54,46; 56,86; 63,38; 114,11 (2 carbonos); 126,30; 126,90 (2 carbonos); 130,35 (2 carbonos); 130,75; 130,93 (2 carbonos); 138,13; 139,87; 141,21; 148,46 (2 carbonos); 151,03; 151,95

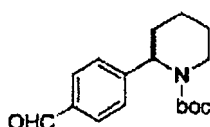
ES-MS *m/z* 454 (M + H); Anal. Calc. para C₂₉H₃₅N₅ · 3,0HBr · 1,9H₂O: C 47,68; H 5,77; N 9,59; Br 32,81. Encontrado: C 47,53; H 5,68; N 9,46; Br 32,94

Ejemplo 31



AMD9776: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-piperidin-2-ilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-[(1-butoxicarbonil)piperidin-2-il]benzaldehído



Se añadió PtO_2 (57 mg, 0,251 mmol) a una solución de 4-piridin-2-ilbenzaldehído (1,036 g, 5,65 mmol) en EtOH (95%, 3,1 ml) y HCl conc. (0,48 ml) en un recipiente de hidrogenación Parr y se hidrogenó la mezcla a 50 psi de H_2 durante 40 horas. Se filtró la mezcla a través de celita, se lavó la torta con MeOH y se eliminó el disolvente del eluyente a presión reducida. Se disolvió el sólido amarillo resultante en NaOH 1N (30 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida dando 1-(hidroximetil)-4-(piperidin-2-il)benceno bruto (0,98 g) como un sólido blanco. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,51 g, 6,92 mmol) a una solución del sólido en THF (25 ml), trietilamina (10 gotas) y agua (10 gotas) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, se suspendió el residuo en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 75 ml). Se secó la fase orgánica (NaSO_4), se filtró y concentró a presión reducida dando 1-(hidroximetil)-4-[(1-butoxicarbonil)piperidin-2-il]benceno bruto (1,87 g) como un aceite.

Se añadió MnO_2 (85%, 5,90 g, 57,7 mmol) a una solución del aceite anterior (1,87 g) en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de celita y se eliminó el disolvente del eluyente a presión reducida. La purificación del producto bruto (1,50 g) por cromatografía flash (38 g de sílice, 99:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH) dio el compuesto del título (0,98 g, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25-1,69 (m, 13H); 1,95 (tt, 1H, $J = 13,4, 4,6$ Hz); 2,31 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 2,77 (td, 1H, $J = 12,4, 4,3$ Hz); 4,09 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz); 5,44 (s, 1H); 7,87 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 10,00 (s, 1H)

Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (219 mg, 1,03 mmol) a una solución de 4-[(1-butoxicarbonil)piperidin-2-il]benzaldehído (189 mg, 0,651 mmol) y [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (138 mg, 0,366 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la reacción toda la noche. La purificación del aceite bruto por cromatografía de columna (12 g de sílice, 40:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) seguida de cromatografía radial (placa TLC de 1 mm, 100:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) condujo a la base libre deseada (59 mg, 29%).

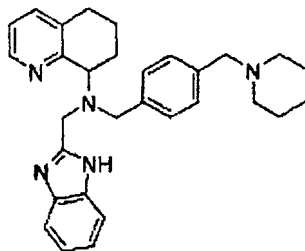
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (59 mg) a sal bromhidrato dio AMD9776 (59 mg, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,07-1,22 (m, 1H); 1,24-1,40 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 2H); 1,81-1,98 (m, 3H); 2,18-2,36 (m, 2H); 2,40-2,51 (m, 1H); 2,95-3,10 (m, 3H); 3,35 (d, 1H, $J = 13,3$ Hz); 3,75-3,92 (m, 3H); 4,48 (dd, 1H, $J = 16,7, 8,7$ Hz); 4,66 (dd, 1H, $J = 16,7, 5,7$ Hz); 7,01 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz); 7,26 (dd, 2H, $J = 7,8, 4,9$ Hz); 7,48-7,54 (m, 2H); 7,55-7,61 (m, 2H); 7,91-7,97 (m, 1H); 8,41 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz); 8,75-8,80 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,48; 20,97; 21,84; 22,29; 27,88; 29,86; 45,87; 50,32; 50,49; 56,61; 60,24; 63,27; 63,37; 113,94 (2 carbonos); 126,14; 126,71 (2 carbonos); 127,06 (2 carbonos); 130,46; 131,03 (2 carbonos); 136,85; 137,48; 139,71; 141,02; 148,30 (2 carbonos); 150,83; 151,88

ES-MS m/z 452 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C 47,69; H 5,52; N 9,59; Br 32,82. Encontrado: C 47,54; H 5,42; N 9,48; Br 33,09

Ejemplo 32



15 **AMD9713: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-piperidin-1-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)**

Utilizando el Procedimiento General A: Se añadió piperidina (0,040 ml, 0,40 mmol) y cianoborohidruro sódico (44 mg, 0,70 mmol) a una solución de 4-{[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (AMD9882) (144 mg, 0,36 mmol) en 5 ml de MeOH y se agitó la mezcla durante 5 horas. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) condujo al aducto deseado (50 mg, 30%) como una espuma blanca.

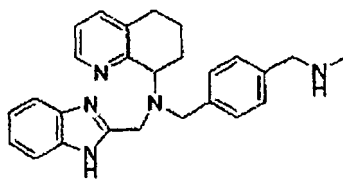
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (25 mg, 0,053 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9713 (40 mg, 98%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,32-1,57 (m, 3H); 1,70-1,93 (m, 4H); 2,22-2,31 (m, 2H); 2,44-2,48 (m, 1H); 2,65 (ancho t, 2H, J = 11,4 Hz); 3,01-3,03 (ancho m, 4H); 3,75 (s, 2H); 3,81 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 3,89 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 4,48 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,67 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,77-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 7,04 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,51 (dd, 2H, J = 6,3, 3 Hz); 7,94 (dd, 1H, J = 7,5, 6,3 Hz); 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,78 (d, 1H, J = 5,4 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,30; 20,82; 21,25; 22,91; 27,71; 50,19; 52,80; 56,58; 59,44; 63,22; 113,70; 125,98; 126,62; 128,69; 130,29; 130,58; 131,14; 138,14; 139,55; 140,92; 148,17; 150,66; 151,68

ES-MS m/z 466 (M + H); Anal. Calc. para C₃₀H₃₅N₅ · 3,2HBr · 1,5H₂O: C 47,94; H 5,53; N 9,32; Br 34,02. Encontrado: C 47,72; H 5,54; N 9,22; Br 34,32

Ejemplo 33



50 **AMD9722: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-metilaminometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)**

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió metilamina (solución 2,0M en metanol, 1 ml, 2,00 mmol) a una solución de 4-{[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (AMD9882) (120 mg, 0,30 mmol) en 2 ml de MeOH y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la solución NaBH₄ sólido (18 mg, 0,48 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) dio la base libre del compuesto del título (74 mg, 59%) como un sólido blanco.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (74 mg) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9722 (111 mg) como un sólido blanco.

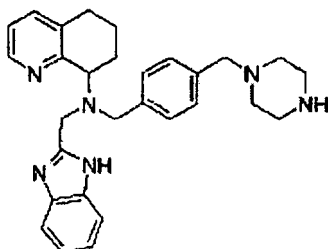
¹H-NMR (D₂O) δ: 1,84-1,97 (m, 1H); 2,21-2,47 (m, 6H); 3,04 (ancho s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,81 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 3,88 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 4,46 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,64 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,77-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 7,01 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,24 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,56-7,60 (m, 2H); 7,93 (dd, 1H, J = 6,0, 7,5 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,76 (d, 1H, J = 5,7 Hz)

ES 2 269 465 T3

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 18,71; 19,20; 26,11; 30,37; 48,50; 49,69; 54,93; 61,49; 112,19; 124,37; 124,95; 128,27; 128,77; 128,84; 129,07; 136,21; 137,94; 139,28; 146,54; 149,08; 150,08

ES-MS m/z 412 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C 45,24; H 5,26; N 10,15; Br 34,73.
Encontrado: C 45,13; H 5,20; N 10,02; Br 34,81

Ejemplo 34



AMD9724: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-piperazin-1-ilmetilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-piperazin-1-iletanona (Xu, D.; Repic, O.; Blacklock, J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 41, 7357-7360):

Se añadió trifluoroacetato de etilo (2,0 ml, 16,8 mmol) a una solución de piperazina (1,444 g, 16,8 mmol) en 10 ml de MeOH y se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Se concentró la reacción, se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) dando el aducto de piperazina monoprotegido deseado (1,77 g, 58%) como un aceite amarillo.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,70 (ancho s, 1H); 2,90-2,94 (m, 4H); 3,56-3,59 (m, 2H); 3,64-3,67 (m, 2H)

Utilizando el Procedimiento General A: Se añadió 2,2,2-trifluoro-1-piperazin-1-iletanona (172 mg, 0,95 mmol) y cianoborohidruro sódico (54 mg, 0,86 mmol) a una solución agitada de 4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (AMD9882) (262 mg, 0,66 mmol) en 10 ml de MeOH y se agitó la mezcla toda la noche. La purificación del producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1) dio el aducto deseado (68 mg, 18%) como una espuma blanca.

Se añadió K_2CO_3 en polvo (55 mg, 0,40 mmol) a una solución del aducto protegido con TFA anterior (68 mg, 0,12 mmol) en 3 ml de MeOH y se agitó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 (30 ml) y agua (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 100:1:1 luego 50:1:1) dio el aducto deseado (54 mg, 97%) como un aceite transparente.

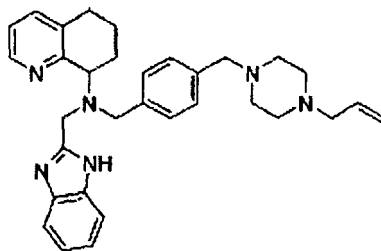
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (23 mg, 0,049 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9724 (35 mg, 85%) como un sólido blanco.

^1H -NMR (D_2O) δ : 1,89-1,93 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 2H); 2,42-2,48 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 3,24-3,28 (m, 4H); 3,42-3,44 (m, 4H); 3,82 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,87 (s, 2H); 3,90 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 4,46 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,65 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,77-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 7,07 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,27 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,51 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz); 7,59 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz); 7,94 (dd, 1H, $J = 7,2, 6,6$ Hz); 8,41 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,78 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,45; 20,97; 27,87; 41,14; 48,19; 50,17; 56,75; 59,92; 63,27; 113,97; 126,15; 126,68; 128,00; 130,53; 130,94; 131,34; 138,82; 139,74; 141,09; 148,33; 150,78; 151,81

ES-MS m/z 467 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6 \cdot 4\text{HBr} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C 41,70; H 5,19; N 10,06; Br 38,26. Encontrado: C 41,72; H 5,16; N 9,82; Br 38,41

Ejemplo 35



AMD9733: Preparación de [4-(4-allylpiperazin-1-ylmethyl)benzyl]-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 1-allylpiperazina

Se añadió bromuro de alilo (0,32 ml, 3,7 mmol) y carbonato potásico en polvo (0,78 g, 5,65 mmol) a una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-piperazin-1-iletanona (515 mg, 8,23 mmol) en 6 ml de CH₃CN seco y se agitó la mezcla toda la noche. Se concentró la reacción a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (30 ml) y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar la piperazina desprotegida bruta (0,554 g) que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

Se añadió K₂CO₃ en polvo (0,689 g, 5,0 mmol) a una solución de la piperazina protegida con TFA anterior (0,554 g) en 10 ml de MeOH y se agitó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas a temperatura ambiente toda la noche. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío dando el compuesto del título (0,132 g, 42%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,96 (ancho s, 1H); 2,39-2,44 (ancho m, 4H); 2,89-2,92 (m, 4H); 2,98 (d, 2H, J = 6 Hz); 5,13-5,21 (m, 2H); 5,79-5,93 (m, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (184 mg, 0,87 mmol) a una solución agitada de 4-[[[(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]metil]benzaldehído (AMD9882) (262 mg, 0,66 mmol) y 1-allylpiperazina (132 mg, 1,05 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 95:4:1) condujo al aducto deseado (267 mg) como un aceite transparente.

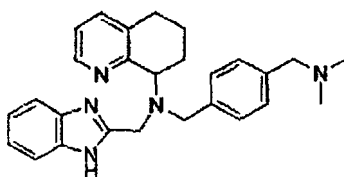
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (233 mg) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9733 (335 mg, 56% para dos etapas) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,89-1,94 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 2H); 2,42-2,46 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 3,30-3,34 (m, 4H); 3,44-3,51 (m, 4H); 3,80-3,90 (m, 6H); 4,47 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,65 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,77-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 5,62 (d, 1H, J = 17,1 Hz); 5,64 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 5,81-5,91 (m, 1H); 7,07 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,50 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz); 7,59 (dd, 2H, J = 6, 3 Hz); 7,95 (dd, 1H, J = 7,8, 6 Hz); 8,42 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,78 (d, 1H, J = 5,5 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,72; 21,26; 28,15; 48,52; 48,64; 50,48; 56,99; 59,47; 59,73; 63,48; 114,29; 125,18; 126,44; 126,97; 127,79; 128,76; 130,70; 131,28; 131,71; 139,20; 140,03; 141,33; 148,62; 150,97; 152,01

ES-MS m/z 507 (M + H); Anal. Calc. para C₃₂H₃₈N₆ · 3,9HBr · 2,7H₂O · 0,4C₄H₁₀O: C 44,81; H 5,74; N 9,33; Br 34,60. Encontrado: C 44,62; H 5,49; N 9,26; Br 34,84

Ejemplo 36



ES 2 269 465 T3

AMD9734: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-dimetilaminometil-bencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: La reacción de 4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (AMD9882) (157 mg, 0,40 mmol) y dimetilamina (2,0M en THF, 0,4 ml, 0,80 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,179 g, 0,84 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ durante toda la noche seguida de purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 50:1:1) condujo a la base libre del compuesto del título (72 mg, 43%) como un aceite incoloro.

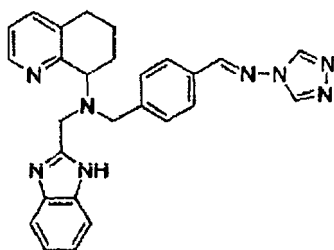
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (72 mg) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9734 (77 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,86-1,98 (m, 1H); 2,20-2,48 (m, 9H); 3,05 (ancho s, 2H); 3,80 (s, 2H); 3,81 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,90 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,50 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,68 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,78-4,83 (m, 1H, solapado con HOD); 7,06 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,28 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,48-7,52 (m, 2H); 7,57-7,61 (m, 2H); 7,95 (dd, 1H, *J* = 6,0, 7,5 Hz); 8,42 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,47; 21,03; 27,90; 42,16; 50,41; 56,77; 60,12; 63,45; 113,98; 126,18; 126,85; 129,16; 130,43; 130,91; 131,12; 138,45; 139,74; 141,11; 148,37; 150,77; 151,99

ES-MS *m/z* 426 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₅ · 3,2HBr · 2,2H₂O: C 44,78; H 5,37; N 9,67; Br 35,31. Encontrado: C 44,76; H 5,27; N 9,52; Br 35,29

Ejemplo 37



AMD9775: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-[4-(1,2,4-triazol-4-ilimino-metil)bencil]amina (bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: La reacción de 4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (AMD9882) (206 mg, 0,52 mmol) y 4-amino-1,2,4-triazol (70 mg, 0,82 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,223 g, 1,05 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ y ácido acético (0,12 ml) durante toda la noche seguida de purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 100:1:1) condujo a la base libre del compuesto del título (87 mg, 36%) como un aceite incoloro.

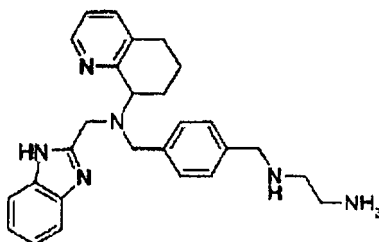
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (87 mg) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9775 (83 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,85-1,99 (m, 1H); 2,20-2,34 (m, 2H); 2,45-2,49 (m, 1H); 3,06 (s, 2H); 3,82 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,91 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,46 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,65 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,79-4,83 (m, 1H, solapado con HOD); 7,27-7,32 (m, 2H); 7,36-7,44 (m, 4H); 7,50-7,56 (m, 2H); 7,95 (dd, 1H, *J* = 6,3, 7,5 Hz); 8,41-8,43 (m, 2H); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz); 9,07 (ancho s, 2H)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,44; 21,04; 27,86; 50,24; 56,96; 63,44; 113,90; 113,97; 126,21; 126,53; 126,82; 129,02; 129,99; 130,44; 130,69; 130,84; 135,15; 139,77; 141,11; 141,88; 144,07; 148,36; 150,67; 151,27; 151,54; 160,78; 195,56

ES-MS *m/z* 463 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₆N₈ · 3,0HBr · 1,8H₂O: C 43,96; H 4,45; N 15,19; Br 32,49. Encontrado: C 43,99; H 4,40; N 14,83; Br 32,61

Ejemplo 38



AMD9671: Preparación de *N'*-(4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)bencil)etano-1,2-diamina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (173 mg, 0,816 mmol) a una solución agitada de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (250 mg, 0,629 mmol) y (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,628 mmol) en 6,3 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 200:5:1) condujo a un aceite incoloro (47 mg).

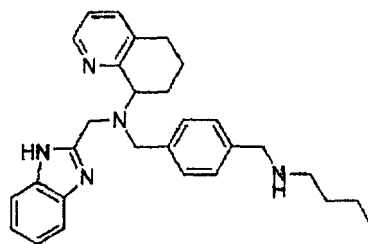
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (47 mg, 0,11 mmol) en la sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9671 (72 mg, 14%) como un sólido incoloro.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,88 (m, 1H); 2,24 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 3,25 (m, 4H); 3,73 (m, 2H); 3,82 (dd, 2H, *J* = 19,12 Hz); 4,40 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 4,59 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 4,75 (m, 1H); 7,03 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,23 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,48 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 7,88 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6,0 Hz); 8,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,73 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,46; 20,91; 27,85; 35,73; 43,93; 50,12; 50,82; 56,63; 63,00; 114,01; 126,02; 126,50; 130,05; 130,86; 138,33; 139,77; 140,88; 148,06; 150,92; 151,74

ES-MS *m/z* 441 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₃₂N₆ · 3,9HBr · 2,5H₂O: C 40,48; H 5,15; N 10,49; Br 38,90. Encontrado: C 40,35; H 4,96; N 10,25; Br 39,04

Ejemplo 39



AMD9701: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(4-butilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

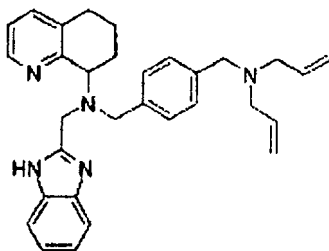
Se calentó a reflujo durante 30 minutos una solución de *N'*-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (165 mg, 0,415 mmol) y butiraldehído (50 mg, 0,69 mmol) en 4 ml de MeOH. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadió Pd/C al 10% (20 mg, 0,019 mmol) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró la mezcla a través de Celita y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 200:5:1) dio AMD9701 (16 mg, 8%) como una espuma incolora.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,87 (m, 3H); 1,24-1,49 (m, 4H); 1,68 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,56 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,97 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,08 (m, 1H); 4,17 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 7,18 (m, 5H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 8,69 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 14,39; 20,84; 21,79; 23,77; 29,63; 32,57; 48,88; 49,53; 54,11; 60,58; 111,30; 119,11; 121,68; 122,04; 122,60; 128,47; 128,99; 135,09; 137,55; 138,30; 139,82; 147,33; 156,73; 157,89

ES-MS *m/z* 454 (M + H); Anal. Calc. para C₂₉H₃₅N₅ · 1,3H₂O: C 73,02; H 7,94; N 14,68. Encontrado: C 73,06; H 7,70; N 14,32

Ejemplo 40



AMD9725: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-dialilaminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina

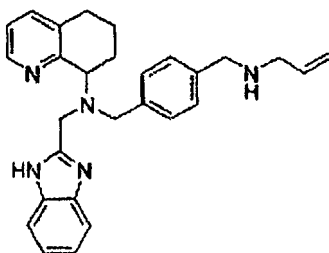
Se añadió N,N-diisopropiletilamina (65 μ l, 0,37 mmol) a una solución de N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (156 mg, 0,39 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 . Se añadió gota a gota bromuro de alilo (35 μ l, 0,40 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 5 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (20 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se concentraron a presión reducida dando una espuma amarilla clara (100 mg). La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 200:1:1 seguida de 100:1:1) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (EtOAc:MeOH: NH_4OH 1.000:1:1) dio AMD9725 (24,5 mg, 14%) como una espuma amarilla clara.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,75 (m, 1H); 1,97-2,08 (m, 2H); 2,22-2,30 (m, 1H); 2,66-2,77 (m, 1H); 2,77-2,92 (m, 1H); 3,01 (d, 4H, $J = 6,3$ Hz); 3,48 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,99 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,07-4,12 (m, 1H); 4,18 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 5,09-5,17 (m, 4H); 5,83 (ddt, 2H, $J = 16,8, 10,2, 6,3$ Hz); 7,15-7,20 (m, 5H); 7,34 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,48-7,56 (m, 1H); 7,60-7,69 (m, 1H); 8,69 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 19,69; 21,65; 27,53; 46,90; 52,08; 54,63; 55,44; 58,47; 109,24; 115,61; 117,04; 119,79; 120,49; 126,67; 127,13; 132,99; 134,17; 135,45; 136,13; 136,56; 145,22; 154,64; 155,80

ES-MS m/z 478,4 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C 76,51; H 7,46; N 14,39. Encontrado: C 76,67; H 7,45; N 14,18

Ejemplo 41



AMD9726: Preparación de (4-alilaminometilbencil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (90 μ l, 0,52 mmol) a una solución de N'-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-bencenodimetanoamina (200 mg, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (~ 0,4 ml). Se disolvió bromuro de alilo (35 μ l, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 (~ 9,6 ml) y se añadió a la mezcla de amina a razón de 5,5 ml/hora. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó consecutivamente con H_2O (5 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (20 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc:MeOH: NH_4OH 200:1:1 seguida de 100:1:1) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (EtOAc:MeOH: NH_4OH 250:1:1) dio AMD9725 (36 mg, 21%) como una espuma amarilla clara.

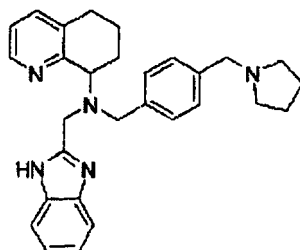
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56-1,75 (m, 1H); 1,97-2,08 (m, 2H); 2,24-2,31 (m, 1H); 2,65-2,77 (m, 1H); 2,77-2,91 (m, 1H); 3,21 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz); 3,69 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,97 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,04-4,16 (m, 1H); 4,17 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 5,07 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz); 5,15 (dd, 1H, $J = 17,1, 1,2$ Hz); 5,88 (ddt, 1H, $J = 17,1, 10,5, 6,0$ Hz); 7,10-7,19 (m, 5H); 7,35 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,45-7,57 (m, 1H); 7,58-7,68 (m, 1H); 8,69 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz)

ES 2 269 465 T3

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 20,83; 22,89; 28,67; 47,95; 51,11; 52,33; 53,17; 59,68; 110,37; 115,39; 118,11; 120,91; 121,66; 127,59; 128,07; 134,13; 136,17; 136,60; 137,48; 138,56; 146,38; 155,80; 156,94

ES-MS m/z 438,3 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$: C 74,40; H 7,27; N 15,49. Encontrado: C 74,36; H 7,25; N 15,31

Ejemplo 42



AMD9754: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(4-pirrolidin-1-ylmethylbenzyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235 mg, 1,11 mmol) a una solución agitada de 4-[[[(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]metil]benzaldehído (150 mg, 0,37 mmol), pirrolidina (30 μl , 0,36 mmol) y AcOH (20 μl , 0,37 mmol) en 4 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La purificación de la espuma blanca bruta (205 mg) por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 100:1:1) dio el producto deseado (160 mg, 96%) como una espuma blanca.

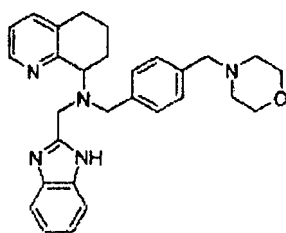
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior a sal bromhidrato dio AMD9754 como un sólido blanco.

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 1,82-1,98 (m, 3H); 1,98-2,15 (m, 2H); 2,18-2,36 (m, 2H); 2,42-2,53 (m, 1H); 2,85-2,97 (m, 2H); 3,03-3,14 (m, 4H); 3,85 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,94 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,07 (s, 2H); 4,45 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,66 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,74-4,79 (m, 1H); 7,27 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,55 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz); 7,63 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 7,77 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz); 7,97 (dd, 1H, $J = 7,8, 6,0$ Hz); 8,42 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 9,01 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,47; 21,05; 22,81; 27,90; 50,46; 53,75; 56,76; 57,26; 63,49; 113,98; 126,18; 126,74; 130,31; 130,42; 130,62; 130,94; 138,04; 139,76; 141,10; 148,36; 150,77; 152,06

ES-MS m/z 452,3 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,1\text{H}_2\text{O}$: C 47,57; H 5,53; N 9,57; Br 32,74. Encontrado: C 47,69; H 5,53; N 9,48; Br 32,48

Ejemplo 43



AMD9723: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(4-morfolin-4-ylmethylbenzyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General A: Se añadió morfolina (0,068 ml, 0,78 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,107 g, 1,7 mmol) a una solución agitada de 4-[[[(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amino]metil]benzaldehído (0,285 g, 0,72 mmol) en 5 ml de MeOH seco y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en una placa de gel de sílice TLC de 2 mm ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 100:1:1) dio el producto deseado (23 mg, 7%) como un aceite incoloro.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (23 mg, 0,049 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9723 como un sólido blanco (36 mg).

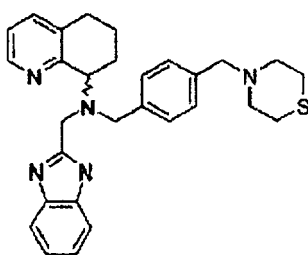
ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,79-2,03 (ancho m, 1H); 2,14-2,38 (ancho m, 2H); 2,38-2,54 (ancho m, 1H); 2,83-3,15 (m, 6H); 3,51-3,71 (m, 2H); 3,76-4,10 (m, 6H); 4,48 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,66 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 7,07 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,27 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,12-7,68 (m, 4H); 7,94 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,78 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,45; 20,99; 27,87; 50,33; 51,31 (2 carbonos); 56,75; 59,89; 63,39; 63,98 (2 carbonos); 113,92 (2 carbonos); 126,13; 126,66 (2 carbonos); 127,83; 130,56; 130,84 (2 carbonos); 131,47 (2 carbonos); 138,67; 139,75; 141,07; 148,27; 150,81; 151,94

ES-MS *m/z* 468 (M + H); Anal. Calc. para C₂₉H₃₃N₅ · 3,0HBr · 2,0H₂O: C 46,67; H 5,40; N 9,38; Br 32,12. Encontrado: C 46,71; H 5,34; N 9,22; Br 32,17

Ejemplo 44



AMD9698: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-bencil)amina

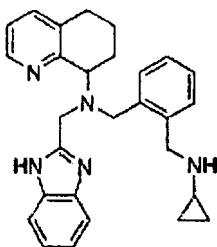
Seguendo el Procedimiento General A: Se convirtió 4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído (200 mg, 0,50 mmol) y tiomorfolina (51 μl, 0,50 mmol) en el producto de aminación reductora correspondiente utilizando las siguientes cantidades de reactivos y disolventes: cianoborohidruro sódico (63 mg, 1,0 mmol), MeOH (3 ml). En este caso el tiempo de reacción fue de 5 horas. La purificación del material bruto así obtenido por cromatografía radial (gel de sílice, placa de 1 mm CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 50:2:1) dio 63 mg (26%) de AMD9698 como una espuma blanca.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67-1,72 (m, 1H); 2,02-2,09 (m, 2H); 2,25-2,27 (m, 1H); 2,62 (s, 8H); 2,68-2,73 (m, 1H); 2,80-2,85 (m, 1H); 3,40 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,98 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 4,10 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz); 4,19 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 7,14-7,20 (m, 5H); 7,35 (d, 2H, *J* = 8 Hz); 7,42 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,53-7,63 (m, 2H); 8,70 (dd, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,3; 23,4; 27,9; 29,1; 48,5; 53,6; 54,8; 60,2; 63,3; 110,8; 118,6; 121,3; 122,2; 128,3; 128,9; 134,6; 136,9; 137,1; 138,1; 146,9; 156,3; 157,4

ES-MS *m/z* 484 (M + H); Anal. Calc. para C₂₉H₃₃N₅S · 0,1CH₂Cl₂ · 0,3H₂O: C 70,25; H 6,85; N 14,08; S 6,44. Encontrado: C 70,42; H 6,90; N 13,70; S 6,29

Ejemplo 45



AMD11173: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(2-ciclopropilaminometil-bencil)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B (aminación reductora directa con NaBH(OAc)₃): Se hizo reaccionar dicarboxaldehído ftálico (0,960 g, 7,16 mmol) y (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,991 g, 3,58 mmol) con NaBH(OAc)₃ (3,24 g, 15,3 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ durante 65 horas, después se agitó en 10 ml de THF y 20 ml de HCl 4N para dar un producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (37 g de sílice, 30:1 CH₂Cl₂:CH₃OH) dio 1,21 g (45%) de una mezcla de productos aldehído bencílico y alcohol bencílico.

ES 2 269 465 T3

Se disolvió esta mezcla de aldehído y alcohol (1,21 g, 3,04 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se trató con MnO_2 (1,990 g, 19,5 mmol) y se agitó durante 48 horas. Se filtró la suspensión a través de celita y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (51 g de sílice, 60:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH) dio 942 mg (66% en tres etapas) de un intermedio aldehído-*o*-bencílico como una espuma amarilla.

Se agitó el aldehído anterior (0,119 g, 0,300 mmol) con ciclopropilamina (32 μl , 0,461 mmol) en 2,5 ml de CH_3OH durante 1 hora, luego se trató con NaBH_4 (18 mg, 0,475 mmol). Se concentró la mezcla después de 1 hora. Se diluyó el residuo con 20 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). Se extrajo la fase acuosa combinada con CH_2Cl_2 (1 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) condujo a 0,066 g (50%) de una espuma blanca.

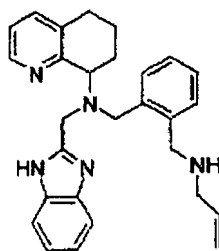
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (66 mg, 0,151 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD11173 como un sólido blanco (100 mg, 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 0,63-0,79 (m, 4H); 1,83-1,98 (m, 1H); 2,18-2,30 (m, 1H); 2,31-2,41 (m, 1H); 2,43-2,58 (m, 2H); 2,98-3,13 (m, 2H); 3,92 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz); 4,14 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz); 4,24 (d, 1H, $J = 13,6$ Hz); 4,41 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz); 4,48 (d, 1H, $J = 13,1$ Hz); 4,59 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz); 6,92 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,00 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,41 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,51-7,56 (m, 2H); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,91 (dd, 1H, $J = 7,7, 6,1$ Hz); 8,40 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 5,22$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 3,53; 20,43; 20,93; 27,92; 30,04; 48,44; 49,35; 53,22; 62,29; 113,95; 126,24; 126,91; 129,42; 129,54; 130,32; 130,60; 131,16; 132,17; 135,58; 139,96; 141,16; 148,33; 150,52; 150,89

ES-MS m/z 438 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$: C 46,71; H 5,38; N 9,73; Br 33,30. Encontrado: C 46,72; H 5,36; N 9,59; Br 33,21

Ejemplo 46



AMD11173: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(2-alilaminometilbencil) amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B (aminación reductora directa utilizando $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$): Se hizo reaccionar dicarboxaldehído ftálico (0,960 g, 7,16 mmol) y (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,991 g, 3,58 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,24 g, 15,3 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 durante 65 horas, después se agitó en 10 ml de THF y 20 ml de HCl 4N dando un producto bruto. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (37 g de sílice, 30:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH) dio 1,21 g (45%) de una mezcla de productos de aldehído bencílico y alcohol bencílico.

Se disolvió esta mezcla de aldehído y alcohol (1,21 g, 3,04 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se trató con MnO_2 (1,990 g, 19,5 mmol) y se agitó durante 48 horas. Se filtró la suspensión a través de celita y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (51 g de sílice, 60:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH) dio 942 mg (66% en tres etapas) de un intermedio aldehído-*o*-bencílico como una espuma amarilla.

Se agitó el aldehído anterior (0,150 g, 0,378 mmol) con alilamina (42 μl , 0,968 mmol) en 2,5 ml de CH_3OH durante 18 horas, luego se trató con NaBH_4 (24 mg, 0,634 mmol). Se concentró la mezcla después de 90 minutos. Se diluyó el residuo con 30 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera (3 x 15 ml). Se extrajo la fase acuosa combinada con CH_2Cl_2 (1 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) dio 53 mg (32%) de una espuma blanca.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (53 mg, 0,121 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD11174 como un sólido blanco (77 mg, 88%).

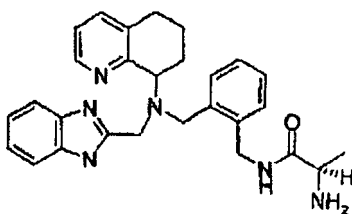
ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,83-1,99 (m, 1H); 2,19-2,40 (m, 2H); 2,45-2,55 (m, 1H); 2,99-3,12 (m, 2H); 3,61 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz); 3,92 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 4,12-4,20 (m, 2H); 4,36-4,43 (m, 2H); 4,58 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz); 5,44 (s, 1H); 5,89 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz); 5,77-5,91 (m, 1H); 6,93 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,02 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,18 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 7,43 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,51-7,56 (m, 2H); 7,58-7,64 (m, 2H); 7,92 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,75 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,43; 20,96; 27,90; 47,07; 49,16; 49,69; 53,30; 62,33; 113,95; 124,80; 126,25; 126,93; 127,51; 129,38; 129,67; 130,31; 130,53; 130,96; 132,10; 135,49; 139,88; 141,18; 148,44; 150,41; 150,73

ES-MS *m/z* 438 (M + H); Anal. Calc. para C₂₈H₃₁N₅ · 3,0HBr · 2,2H₂O: C 46,71; H 5,38; N 9,73; Br 33,30. Encontrado: C 46,79; H 5,27; N 9,62; Br 33,17

Ejemplo 47



AMD11133: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[2-(R)-[2-(N-t-butoxicarbonil)aminopropionamidilmetil]bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

A una solución de N-*t*-butoxicarbonil-*L*-alanina (37 mg, 0,195 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadió, en el siguiente orden, diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,468 mmol), 1-hidroxibenzotriazol ((HOBt) 32 mg, 0,234 mmol), (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(2-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (62 mg, 0,156 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ((EDAC) 45 mg, 0,234 mmol). Luego se agitó la solución resultante a temperatura ambiente toda la noche bajo nitrógeno. A continuación se extrajo la solución con cloruro amónico acuoso, se secó, concentró y purificó por cromatografía flash en gel de sílice utilizando una solución 20:1 diclorometano:metanol como eluyente para dar (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[2-(R)-[2-(N-t-butoxicarbonil)aminopropionamidilmetil]bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-amina como una mezcla de dos diastereómeros con un rendimiento de 61 mg (69%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14 y 1,56 (d, total de 3H, *J* = 6,9 Hz); 1,370 y 1,483 (s, total de 9H); 1,88 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 2,75-2,86 (m, 2H); 3,74 (m, 3H); 3,91 (m, 2H); 4,05 y 4,41 (m, total de 1H); 4,66 (m, 1H); 5,34 (m, 1H); 7,13 (m, 5H); 7,29-7,44 (m, 4H); 7,68 (ancho s, 1H (NH)); 8,38 y 8,56 (m, total de 1H); 8,59 y 8,76 (d, total de 1H, *J* = 4,9 Hz)

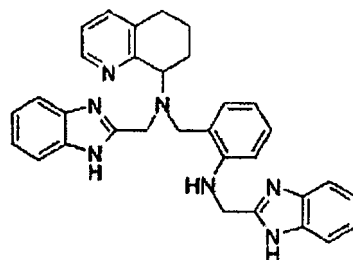
Se suspendió en 1 ml de ácido acético (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[2-(R)-[2-(N-t-butoxicarbonil)aminopropionamidilmetil]bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (61 mg, 0,107 mmol), a lo cual se añadió una solución saturada de HBr en 1 ml de ácido acético. Luego se agitó la mezcla, se precipitó, se aisló según el Procedimiento D para dar AMD11333 como un sólido cristalino blanco (64 mg).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,43 y 1,46 (d, total de 3H, *J* = 6,9 Hz); 1,88 (m, 1H); 2,28 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 3,81(d, 1H, *J* = 12,8 Hz); 4,03 (m, 2H); 4,21 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz); 4,43-4,77 (m, 4H); 6,68 (m, 2H); 6,91 (m, 1H); 7,25 (t, 1H, *J* = 6,1 Hz); 7,51 (m, 4H); 7,88 (m, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,68 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 17,01; 20,43 y 20,67 (1C total); 27,89; 40,78; 48,93 y 49,22 (1C total); 49,43; 53,87 y 54,46 (1C total); 62,01 y 62,15 (1C total); 113,92 y 113,97 (2C total); 126,08; 126,74 (2C); 128,03; 129,13; 131,45; 131,55; 133,92; 136,00; 139,91; 140,78; 148,19 y 148,27 (1C total); 150,25 y 150,43 (1C total); 170,69 y 170,91 (1C total)

ES-MS *m/z* 469 (M + H); Anal. Calc. para C₂₈H₃₂N₆O · 3,1HBr · 1,1H₂O · 1,0HOAc: C 45,04; H 5,21; N 10,53; Br 31,04. Encontrado: C 45,04; H 5,19; N 10,53; Br 31,04

Ejemplo 48



AMD9872: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-[2-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)aminobenzyl]-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina

Preparación de (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-(2-aminobenzyl)amina

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,92 g, 4,4 mmol) a una solución de 2-aminobenzilamina (0,36 g, 2,9 mmol) y 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona (0,43 g, 2,9 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 64 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-(2-aminobenzyl)amina (0,39 g, 52%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80 (m, 1H); 1,94 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,79 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 3,87 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz); 4,02 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 6,64 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,67 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,09 (m, 3H); 7,38 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 8,38 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz)

Utilizando el Procedimiento General de N-alquilación: Se hizo reaccionar una solución de (5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)-(2-aminobenzyl)amina (0,16 g, 0,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) y yoduro potásico (10 mg, 40 μmol) en 6 ml de CH_3CN con 1-(N-*tert*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (0,32 g, 1,2 mmol) a 70°C durante 16 horas para dar, después de purificación por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 250:1), el producto N-alquilado (0,16 g, 37%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (s, 9H); 1,70 (s, 10H); 1,95 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 2,65 (m, 2H); 4,23 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 4,27 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 4,29 (m, 1H); 4,48 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 4,53 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 4,93 (m, 2H); 6,55 (m, 2H); 6,98 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,20-7,32 (m, 4H); 7,55 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,90 (m, 1H); 8,44 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz)

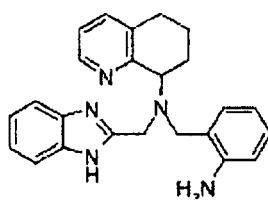
Se agitó durante 0,5 horas una solución del material anterior (0,17 g, 0,24 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1,2 ml) y se concentró la solución a presión reducida. Se dividió la reacción entre NaOH acuosa al 15% (15 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml), se separaron las fases y se secó el extracto orgánico (MgSO_4), se filtró, concentró y purificó por cromatografía radial en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 1:1:98) para dar AMD9872 (48 mg, 40%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71 (ancho, 1H); 2,09 (m, 2H); 2,29 (ancho, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,81 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,90 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 4,06 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz); 4,09 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 6,50 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,62 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz); 6,94 (ancho, 1H); 7,04 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,05-7,25 (ancho m, 6H); 7,43 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,66 (ancho, 3H); 8,41 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,45; 21,80; 29,23; 42,33; 48,18; 54,10; 59,88; 110,27 (2C); 117,06 (2C); 121,71; 122,25 (5C); 122,48 (2C); 129,23 (2C); 130,91 (2C); 135,18; 137,70 (2C); 146,91 (2C); 147,16; 154,00; 154,19; 157,03

ES-MS m/z 514 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_7 \cdot 1,0\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,3\text{C}_6\text{H}_{14}$: C 66,57; H 5,98; N 15,60. Encontrado: C 66,61; H 5,78; N 15,51

Ejemplo 49



ES 2 269 465 T3

AMD9883: Preparación de (2-aminobencil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Utilizando el Procedimiento General de N-alkilación: Se hizo reaccionar una solución de (5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(2-aminobencil)amina (0,20 g, 0,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol) y yoduro potásico (5 mg, 30 μ mol) en 8 ml de CH₃CN con 1-(N-*tert*-butoxicarbonil)-2-clorometilbencimidazol (0,145 g, 0,55 mmol) a 70°C durante 16 horas para dar, después de purificación por cromatografía radial en gel de sílice (MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂; 1:1:98) el producto mono N-alkilado (65 mg, 25%) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,61 (s, 10H); 1,94 (m, 2H); 2,03 (ancho, 1H); 2,67 (m, 2H); 3,98 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 4,22 (m, 1H); 4,30 (d, 2H, J = 9,9 Hz); 4,37 (d, 1H, J = 11,1 Hz); 5,44 (ancho, 2H); 6,53 (m, 2H); 6,90 (m, 1H); 6,97 (t, 1H, J = 6,7 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,61 (m, 1H); 7,81 (m, 1H, J = 3,6 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 4,5 Hz)

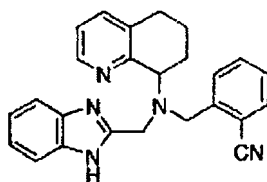
Se agitó durante 0,5 horas una solución del material anterior (65 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂/TFA (1:1, 1 ml) y se concentró la solución a presión reducida. Se dividió la reacción entre NaOH al 15% acuoso (3 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml), se separaron las fases y se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía radial en gel de sílice (MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂; 1:1:150) para dar AMD9883 (33 mg, 64%) como un sólido amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,71 (ancho, 1H); 2,05 (m, 2H); 2,32 (ancho, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,65 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 3,80 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 4,05 (m, 1H); 4,08 (d, 2H, J = 4,8 Hz); 6,63 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 6,64 (t, 1H, J = 6,6 Hz); 7,03 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,17 (m, 3H); 7,42 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,54 (ancho, 2H); 8,53 (d, 1H, J = 4,2 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 21,64; 21,91; 29,55; 48,22; 53,20; 60,93; 111,08; 116,59; 118,09; 119,14; 122,05 (4C); 122,52; 122,83; 129,19; 131,83; 135,22; 137,98; 147,09; 147,17; 156,04; 157,47

ES-MS m/z 384 (M + H); Anal. Calc. para C₂₄H₂₅N₅ · 0,6CH₂Cl₂: C 67,49; H 6,04; N 15,97. Encontrado: C 67,60; H 6,21; N 15,57

Ejemplo 50



AMD9736: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(2-cianobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Se colocó a reflujo en 5 ml de HCl 6N durante 16 horas el intermedio [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)]-(2-cianobencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (véase AMD9720) (72 mg, 0,145 mmol). Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió la sal resultante en agua destilada (0,8 ml) y etanol (al 95%, 0,8 ml) y se trató con NaOH (0,148 g, 3,69 mmol). Se calentó a 90°C durante dos horas la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Se diluyó el sistema bifásico con agua (4 ml) y se extrajo con éter (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a presión reducida dando un polvo blanco. La purificación del sólido por cromatografía radial (placa TLC de 1 mm, 60:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) dio la base libre deseada (48 mg, 84%).

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (48 mg) a sal bromhidrato dio AMD9736 (45 mg, 64%).

¹H-NMR (D₂O) δ : 1,85-2,01 (m, 1H); 2,17-2,52 (m, 3H); 2,98-3,14 (m, 2H); 3,95 (d, 1H, J = 13,2 Hz); 4,15 (d, 1H, J = 13,2 Hz); 4,46 (d, 1H, J = 16,3 Hz); 4,63 (d, 1H, J = 16,6 Hz); 6,96 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,27 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,49-7,60 (m, 4H); 7,92 (dd, 1H, J = 7,9, 5,5 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,71 (d, 1H, J = 5,8 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ : 18,14; 18,68; 25,56; 47,43; 53,07; 60,81; 109,76; 111,60 (2 carbonos); 116,68; 123,81; 124,55 (2 carbonos); 126,70; 128,29; 129,19; 131,29; 131,46; 137,66; 137,84; 138,58; 145,88; 147,73; 148,64

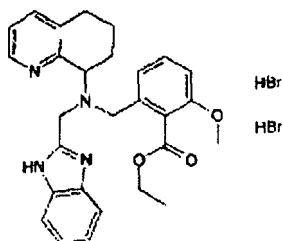
IR (CsI) ν 2224 (C $\equiv$ N)

ES-MS m/z 394 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₃N₅ · 2,0HBr · 1,3H₂O: C 51,88; H 4,81; N 12,10; Br 27,61. Encontrado: C 51,86; H 4,68; N 11,78; Br 27,78

Ejemplo 51

5

10



15 AMD11091: Preparación de 2-[[[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino]metil]-6-metoxibenzoato de etilo (sal bromhidrato)

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,594 g, 14,2 mmol) seguido de sulfato de dimetilo (1,00 ml, 10,6 mmol) a una solución de 6-metilsalicilato de etilo (1,27 g, 6,97 mmol) en 35 ml de THF. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (70 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (4 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (9:1 hexanos-EtOAc) dio 1,23 g (91%) de 2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo como un sólido blanco.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 2,30 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,40 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 7,8, 8,4 Hz)

Se añadió N-bromosuccinimida recristalizada (0,751 g, 4,22 mmol) seguida de peróxido de benzofilo (52 mg, 0,22 mmol) a una solución de 2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo (0,813 g, 4,19 mmol) en 8 ml de CCl₄. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con dietil éter (50 ml), se filtró a través de papel de filtro y se concentró el filtrado. La purificación del material bruto por cromatografía de columna (8:1 hexanos-EtOAc) dio 0,68 g (60%) de 6-(bromometil)-2-metoxibenzoato de etilo como un aceite incoloro.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,42 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 3,84 (s, 3H); 4,45 (q, 2H, J = 7,2 Hz); 4,50 (s, 2H); 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,34 (dd, 1H, J = 7,2, 8,4 Hz)

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,18 mmol) seguida de una solución de 6-(bromometil)-2-metoxibenzoato de etilo (0,454 g, 1,66 mmol) en 6 ml de CH₃CN a una solución de (1-tert-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (0,409 g, 1,08 mmol) en 5 ml de CH₃CN. Se calentó a 60°C durante 22 horas la mezcla resultante y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se dividió el residuo entre 50 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂-CH₃OH 25:1) seguida de otra purificación cromatográfica en columna en gel de sílice (hexanos-EtOAc 2:1) y cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH; 100:1:1) dio 0,38 g (62%) de un sólido blanco.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido anterior (55 mg, 0,10 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector BOC seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD11091 (35 mg, 51%) como un sólido dorado.

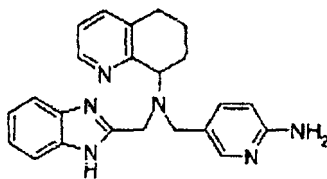
55 ¹H-NMR (D₂O) δ: 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,82-1,90 (m, 1H); 2,17-2,28 (m, 2H); 2,34-2,40 (m, 1H); 3,00 (ancho s, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,69 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 3,82 (d, 1H, J = 12,6 Hz); 4,25-4,37 (m, 2H); 4,40 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 4,52 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 4,68 (dd, 1H, J = 6,0, 9,3 Hz); 6,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,15 (dd, 1H, J = 7,5, 8,4 Hz); 7,50-7,53 (m, 2H); 7,59-7,62 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H, J = 6,3, 7,5 Hz); 8,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,77 (d, 1H, J = 5,7 Hz)

60 ¹³C-NMR (D₂O) δ: 13,77; 20,42; 20,79; 27,77; 49,29; 53,67; 56,45; 62,55; 63,59; 112,11; 113,95; 123,03; 123,84; 126,07; 126,74; 130,62; 131,76; 134,36; 139,77; 140,89; 148,12; 150,49; 150,81; 156,10; 169,70

ES-MS m/z 471 (M + H); Anal. Calc. para C₂₈H₃₀N₄O₃ · 2,2HBr · 1,7H₂O: C 49,52; H 5,28; N 8,25; Br 25,88. Encontrado: C 49,89; H 5,33; N 8,19; Br 25,53

65

Ejemplo 52



AMD9837: Preparación de (6-aminopiridin-3-ilmetil)-(bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 6-(N-tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroximetilpiridina

Se calentó a reflujo durante 16 horas una solución de ácido 6-aminonicotínico (2,0 g, 14,4 mmol) en EtOH anhidro (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (14 ml). Se concentró la solución a presión reducida, neutralizó con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), filtraron, concentraron dando 6-aminonicotinato de etilo (2,18 g, 92%) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,37 (t, 3H, J = 6,0 Hz); 4,34 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 4,89 (ancho s, 2H (NH₂)); 6,46 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 8,73 (s, 1H)

Se añadió una solución de hidruro de aluminio-litio (0,41 g, 10,6 mmol) en 12 ml de THF a una solución de 6-aminonicotinato de etilo (1,18 g, 7,1 mmol) en 24 ml de THF anhidro a 0°C durante 10 minutos y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se añadió a la reacción consecutivamente 0,5 ml de H₂O, 0,5 ml de NaOH acuoso al 15% y 1,5 ml de H₂O y se filtró la suspensión espesa resultante. Se secó el filtrado (MgSO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna (10% MeOH/CH₂Cl₂) dando 6-amino-3-hidroximetilpiridina (0,61 g, 69%) en forma de cristales incoloros.

¹H-NMR (MeOD) δ: 3,31 (s, 1H (OH)); 4,43 (s, 2H); 6,58 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,85 (s, 1H)

Se añadió di-tert-butildicarbonato (0,58 g, 2,7 mmol) a una solución de 6-amino-3-hidroximetilpiridina (0,30 g, 2,4 mmol) en tert-butanol anhidro (12,4 g, 16 ml) y se agitó la mezcla 16 horas a 40°C. Se concentró la reacción a presión reducida y se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (75% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el alcohol del título (0,42 g, 77%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (s, 9H); 1,74 (t, 1H (OH), J = 6,0 Hz); 4,65 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,83 (ancho s, 1H (NH)); 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,24 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml, 2,4 mmol) a una solución de 6-(N-tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroximetilpiridina (0,42 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol) en 19 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación del producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (4% MeOH/CH₂Cl₂) dio el mesilato deseado (0,23 g, 42%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54 (s, 9H); 3,37 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 8,11 (ancho s, 1H); 8,25 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General de N-alkilación: Se hizo reaccionar una solución del mesilato anterior (0,22 g, 0,8 mmol), N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,2 mmol) y cloruro potásico (10 mg, 0,04 mmol) en 8 ml de CH₃CN con (1-tert-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,30 g, 0,8 mmol) a 70°C durante 16 horas. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂; 1:1:98) dio el producto N-alkilado (180 mg, 40%) como escamas de un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,49 (s, 9H); 1,70 (ancho s, 10H); 1,96 (m, 2H); 2,13 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 3,76 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 4,03 (d, 1H, J = 15,0 Hz); 4,25 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 7,00 (m, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,66 (m, 4H); 8,04 (s, 2H); 8,43 (dd, 1H, J = 3,0 Hz)

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido anterior (30 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector Boc dio AMD9837 (0,034 g) como un sólido blanco.

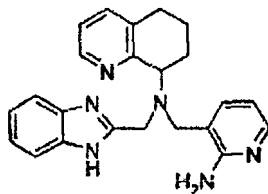
¹H-NMR (D₂O) δ: 1,90 (ancho m, 1H); 2,20 (m, 2H); 2,40 (ancho m, 1H); 3,02 (ancho m, 2H); 3,70 (d, 1H, J = 13,5 Hz); 3,83 (d, 1H, J = 13,5 Hz); 4,37 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 4,58 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 4,75 (m, 1H); 6,62 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,57 (dd, 2H, J = 3,0, 6,0 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,70 (m, 2H); 7,92 (dd, 1H, J = 6,0, 7,8 Hz); 8,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 8,75 (d, 1H, J = 4,8 Hz)

ES 2 269 465 T3

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,38; 20,92; 27,86; 49,32; 53,02; 62,53; 114,11 (4C); 121,78; 126,19; 127,24 (2C); 130,91; 134,41; 140,07 (2C); 141,11; 145,36; 148,33; 150,36; 151,72

ES-MS m/z 385 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 2,9\text{HBr} \cdot 2,1\text{H}_2\text{O}$: C 42,21; H 4,78; N 12,84; Br 35,10.
Encontrado: C 42,29; H 4,71; N 12,58; Br 35,09

Ejemplo 53



AMD9840: Preparación de (2-aminopiridin-3-ylmetil)-(bencimidazol-2-ylmetil)-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 2-aminonicotin aldehído

Se calentó a reflujo durante 16 horas una solución de ácido 2-aminonicotínico (2,0 g, 14,4 mmol) en EtOH anhidro (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (14 ml). Se concentró la solución a presión reducida, se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y concentraron para dar 2-aminonicotinato de etilo como un sólido amarillo (1,74 g, 74%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,40 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz); 4,34 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,41 (ancho s, 2H (NH_2)); 6,63 (m, 1H); 8,14 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,22 (s, 1H)

Se añadió una solución de hidruro de aluminio-litio (0,60 g, 15,7 mmol) en 17 ml de THF a una solución de 2-aminonicotinato de etilo (1,74 g, 10,5 mmol) en 35 ml de THF anhidro a 0°C durante 15 minutos y se agitó la mezcla 1,5 horas. Se añadió a la reacción consecutivamente 0,6 ml de H_2O , de NaOH acuoso al 15% y 1,8 ml de H_2O y se filtró la suspensión espesa resultante. Se secó el filtrado (MgSO_4), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna (10% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 2-amino-3-hidroximetilpiridina (1,03 g, 79%) como un sólido cristalino amarillo.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,14 (ancho s, 1H (OH)); 4,60 (s, 2H); 5,00 (ancho s, 1H (NH)); 6,59 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz); 7,28 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,94 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz)

Se disolvió el alcohol anterior (0,10 g, 0,8 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 , se trató con MnO_2 activado (0,70 g, 8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite[®] y se lavó la torta con CH_2Cl_2 . Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida dando 2-aminonicotin aldehído (0,10 g, 99%) como un sólido cristalino amarillo.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 6,75 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz); 7,81 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 8,27 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz); 9,86 (s, 1H (CHO))

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (126 mg, 0,59 mmol) a una solución de 2-aminonicotin aldehído (47 mg, 0,4 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ylmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (132 mg, 0,35 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación del producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (2% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto N-alquilado deseado (68 mg, 40%) como un sólido blanco.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1,58 (s, 9H); 1,62 (m, 1H); 1,91 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,64 (m, 2H); 3,93 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 4,15 (m, 1H); 4,26 (d, 2H, $J = 3,0$ Hz); 4,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz); 6,40 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz); 6,47 (ancho s, 2H); 6,97 (m, 1H); 7,27 (m, 4H); 7,61 (m, 1H); 7,84 (m, 2H); 8,40 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz)

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (25 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo Boc dio AMD9840 (0,025 g) como un sólido blanco.

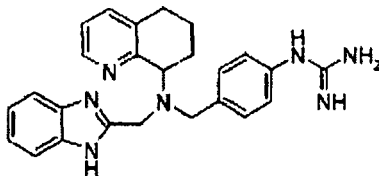
^1H -NMR (D_2O) δ : 1,87 (ancho m, 1H); 2,18 (m, 2H); 2,46 (ancho m, 1H); 2,98 (ancho m, 2H); 3,95 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz); 4,07 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz); 4,33 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,49 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 4,74 (m, 1H); 6,64 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,25 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,3$ Hz); 7,55 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,83 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,93 (dd, 1H, $J = 1,5, 7,4$ Hz); 8,28 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 8,70 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,45; 20,68; 27,95; 48,36; 52,51; 62,20; 113,24; 114,03 (2C); 120,49; 120,73; 126,09; 127,17 (2C); 130,89; 135,44; 140,70; 140,81; 146,12 (2C); 147,61; 150,32; 150,71

ES 2 269 465 T3

ES-MS m/z 385 (M + H); Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}N_6 \cdot 3,0HBr \cdot 2,2H_2O$: C 41,49; H 4,74; N 12,62; Br 35,95. Encontrado: C 41,56; H 4,61; N 12,38; Br 35,94

Ejemplo 54



AMD9681: Preparación de *N*-(4-((1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)fenil)guanidina (sal bromhidrato)

Se añadió *N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (*Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3389) a una solución de alcohol 4-aminobencílico (0,127 g, 1,03 mmol) en 1 ml de THF seco y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 26 horas. Se diluyó la mezcla con hexanos (1 ml) y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice (100% hexanos seguida de 1:1 hexanos/acetato de etilo) Se concentraron las fracciones apropiadas dando *N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-*N''*-(4-hidroximetilfenil)guanidina (0,309 g, 85%) como un sólido blanco.

Se disolvió el alcohol anterior (0,282 g, 0,771 mmol) en 7 ml de CH_2Cl_2 , se trató con MnO_2 activado (0,696 g, 8,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta con CH_2Cl_2 . Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida dando *N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-*N''*-(4-formilfenil)guanidina (0,260 g, 93%) como un sólido blanco.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,53 (s, 9H), 1,55 (s, 9H); 7,85 (s, 4H); 9,93 (s, 1H); 10,34 (ancho s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se hizo reaccionar *N,N'*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-*N''*-(4-formilfenil)guanidina (0,167 g, 0,49 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,151 g, 0,42 mmol) con $NaBH(OAc)_3$ (0,184 g, 0,87 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 durante 4,5 horas, seguido de purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 20:1:1 $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$) para dar la amina terciaria deseada (0,101 g, 33%) como un sólido blanco.

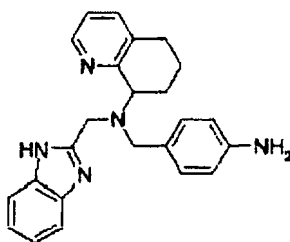
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido blanco (101 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector BOC seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9681 (66 mg) como un sólido blanco.

1H -NMR (D_2O) δ : 1,81-1,92 (m, 1H); 2,19-2,30 (m, 2H); 2,41-2,46 (m, 1H); 3,01 (ancho s, 2H); 3,78 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,84 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,43 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,62 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,72-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,84 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,21 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,56-7,60 (m, 2H); 7,91 (dd, 1H, $J = 6,0, 7,8$ Hz); 8,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,73 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,43; 20,86; 27,83; 50,03; 56,40; 62,98; 113,84; 124,65; 126,08; 126,76; 130,47; 131,50; 134,21; 135,70; 139,65; 141,00; 148,26; 148,28; 150,83; 151,77

ES-MS m/z 426 (M + H); Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}N_7 \cdot 3,0HBr \cdot 3,4H_2O$: C 41,16; H 5,08; N 13,44; Br 32,86. Encontrado: C 41,12; H 4,86; N 13,32; Br 32,81

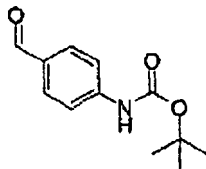
Ejemplo 55



ES 2 269 465 T3

AMD9730: Preparación de (4-aminobencil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de (4-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas una solución de 4-aminobencil alcohol (607 mg, 4,93 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (1,3 g, 6,0 mmol) en 16 ml de THF y luego se concentró. La purificación del material bruto en gel de sílice (30% EtOH/hexanos) dio un aceite incoloro (906 mg, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9H); 4,63 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz); (m, 2H); 6,48 (ancho s, 1H); 7,32 (m, 4H)

Se añadió MnO_2 activado (916 mg, 8,96 mmol) a una solución del alcohol anterior (200 mg, 0,896 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se lavó la torta con CH_2Cl_2 . Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida dando el compuesto del título en forma de cristales incoloros (170 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (s, 9H); 6,73 (ancho s, 1H); 7,54 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 7,83 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 9,90 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió ácido acético (0,017 ml, 0,30 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190 mg, 0,896 mmol) a una solución de [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (83 mg, 0,22 mmol) y (4-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo (66 mg, 0,30 mmol) en 3 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. La purificación del aceite amarillo bruto por cromatografía en gel de sílice (300:5:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio una espuma incolora (128 mg).

Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos una solución de la espuma anterior en ácido trifluoroacético/ CH_2Cl_2 1:1 (40 ml) y luego se concentró. Se dividió el residuo entre CH_2Cl_2 (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (600:5:1 EtOAc/MeOH/ NH_4OH) dio una espuma incolora (49 mg, 53%).

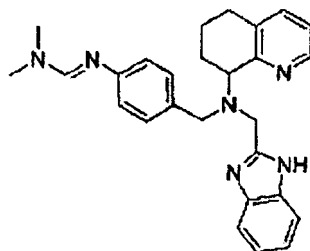
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma incolora anterior (49 mg, 0,13 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9730 (56 mg, 67%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,88 (m, 1H); 2,26 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 3,02 (m, 2H); 3,83 (d, 1H, $J = 13$ Hz); 3,89 (d, 1H, $J = 13$ Hz); 4,46 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 4,64 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 4,79 (m, 1H); 6,95 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 7,29 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,51-7,63 (m, 4H); 7,91 (m, 1H); 8,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,45; 20,86; 27,85; 50,06; 56,31; 62,82; 113,94; 122,85; 126,12; 126,85; 130,03; 130,50; 131,58; 137,51; 139,70; 140,98; 148,28; 150,75; 151,51

ES-MS m/z 384 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$: C 44,01; H 4,80; N 10,69; Br 36,59. Encontrado: C 43,84; H 4,86; N 10,40; Br 36,85

Ejemplo 56



AMD9774: Preparación de N'-([1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil)-N,N-dimetilformamidina

Preparación de O-metanosulfonil-4-(t-butoxicarbonil)aminobencil alcohol

Utilizando el Procedimiento General C: se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 3 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4 mmol) a una solución de 4-(t-butoxicarbonil)aminobencil alcohol (446 mg, 2 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂. Se agitó la solución durante 60 minutos a temperatura ambiente. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título (320 mg, 56%) como un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,14 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 6,53 (ancho s, 1H (NH)); 7,31 (m, 4H)

Utilizando el procedimiento general de N-alkilación: Se añadió (1-tert-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (210 mg, 0,55 mmol) a una solución del mesilato anterior (213 mg, 0,75 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,178 ml, 1,0 mmol) en 10 ml de CH₃CN y se agitó la mezcla a 60°C durante 4 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH; 20:1) dio (1-H-N-t-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-[4-(t-butoxicarbonilamino)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (126 mg, 39%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,41 (s, 9H); 1,68 (s, 9H); 2,03 (m, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,30 (dd, 1H, J = 8,4, 6,5 Hz); 4,61 (m, 2H); 6,26 (ancho s, 1H (NH)); 7,04 (m, 2H); 7,26 (m, 5H); 7,31 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 8,44 (m, 1H)

Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético a una solución de (1H-N-t-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-[4-(t-butoxicarbonilamino)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (62 mg, 0,106 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. Se suspendió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con NaOH al 15% (3 ml) y se extrajo repetidas veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas con sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron. Luego se añadió la (1H-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-aminobencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina bruta a una solución de cloruro de 2-piridinsulfonilo (27 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de DMF. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se concentró la mezcla, se suspendió en CH₂Cl₂ y se lavó con carbonato potásico acuoso. A continuación se secó la fracción orgánica con sulfato sódico anhidro, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (10:1:0,1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para dar N'-([1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil)-N,N-dimetilformamidina (21 mg, 47%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,69 (m, 1H); 2,01 (m, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,73 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,62 (d, 1H, J = 13,2 Hz); 3,68 (d, 1H, J = 13,2 Hz); 3,98 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 4,01 (m, 1H); 4,12 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 6,80 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,16 (m, 4H); 7,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,38 (m, 2H); 7,40 (ancho s, 1H); 8,55 (d, 1H, J = 4,8 Hz)

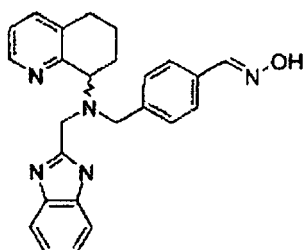
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de N'-([1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil)-N,N-dimetilformamidina (21 mg, 0,047 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9774 (14 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,91 (m, 1H); 2,29 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,13 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 3,79 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 3,86 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 4,44 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,63 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 4,82 (m, 1H); 6,82 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,22 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,50-7,63 (m, 4H); 7,95 (dd, 1H, J = 7,8, 5,7 Hz); 8,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 8,78 (d, 1H, J = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,45; 21,01; 27,86; 37,17; 44,08; 50,20; 54,46; 63,43; 114,05; 119,10; 126,14; 126,49; 130,54; 131,70; 134,46; 136,98; 139,73; 142,33; 148,32; 152,16; 152,94

ES-MS m/z 439 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₆ · 3,2HBr · 0,6H₂O · 0,6HOAc: C 45,51; H 4,98; N 11,29; Br 34,35. Encontrado: C 45,28; H 5,13; N 11,14; Br 34,32

Ejemplo 57



AMD9685: Preparación de 4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzal-dehído oxima

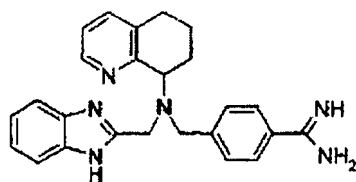
Se añadió dihidrato de tungstato sódico sólido (332 mg, 1,0 mmol) seguido de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% en peso (2,9 ml, 30 mmol) a una solución agitada de N'-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-N'-(5,6,7,8-tetrahidro-8-quinolinil)-1,4-benzenodimetanoamina (200 mg, 0,50 mmol) en 5 ml de MeOH. Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas, luego se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), luego se lavaron los extractos orgánicos combinados una vez con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía flash (gel de sílice, 75:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) dio el compuesto del título (130 mg, 63%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63-1,66 (m, 1H); 1,97-2,07 (m, 2H); 2,25-2,27 (m, 1H); 2,66-2,72 (m, 1H); 2,80-2,85 (m, 1H); 3,65 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 3,71 (d, 1H, *J* = 14 Hz); 5,03 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 4,14 (dd, 1H, *J* = 9, 7 Hz); 4,21 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 7,11-7,19 (m, 3H); 7,41-7,48 (m, 6H); 7,65 (ancho d, 1H, *J* = 5 Hz); 8,18 (s, 1H); 8,67 (dd, 1H, *J* = 5, 1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 22,2; 23,9; 30,2; 49,5; 55,0; 61,2; 112,1; 119,4; 122,7; 123,3; 127,8; 130,1; 133,0; 136,2; 138,7; 141,4; 147,8; 150,0; 156,2; 157,7

ES-MS *m/z* 412 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₅N₅O · 0,4H₂O · 0,3CH₂Cl₂: C 68,41; H 5,99; N 15,77. Encontrado: C 68,57; H 5,86 N 15,48

Ejemplo 58

AMD9773: Preparación de [4-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)aminometil]benzamidina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,36 g, 1,7 mmol) a una solución de cianobenzaldehído (0,15 g, 1,1 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,38 g, 1,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) condujo al producto *N*-alquilado (0,26 g, 72%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,74 (s, 10H); 1,95 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,80 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 3,97 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,31 (m, 1H); 4,65 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz); 4,75 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz); 7,04 (m, 1H); 7,16 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,22-7,30 (m, 5H); 7,51 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 8,45 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

Se burbujeó gas HCl durante 30 minutos una solución del material anterior (0,26 g, 0,53 mmol) en 3,5 ml de EtOH anhidro y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otras 4 horas. Se concentró la reacción a presión reducida y se lavó el residuo resultante con dietil éter (3 x 20 ml), se secó a vacío para dar la sal HCl etoxiimina deseada que se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,54 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz); 1,91 (m, 1H); 2,23 (m, 2H); 2,47 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 3,88 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,96 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,46 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,78 (m, 1H); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,47-7,48 (m, 5H); 7,95 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz); 8,82 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

Se añadió carbonato de amonio (0,24 g, 2,5 mmol) a una solución de la sal clorhidrato de (N-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(4-etoxiiminobencil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolinil-8-il)amina anterior en 3 ml de EtOH anhidro y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la reacción a presión reducida y se purificó por cromatografía a través de un tapón de gel de sílice (MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ 15:10:75) para dar la benzamidina deseada (0,10 g, 48% para dos etapas) como un polvo blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,92 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,09 (m, 1H); 4,20 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 5,68 (ancho, 1H); 6,12 (ancho, 1H); 7,18 (m, 3H); 7,46 (m, 3H); 7,57 (m, 2H); 7,65 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 8,71 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (100 mg) a sal bromhidrato dio AMD9773 (70 mg) como un sólido blanco.

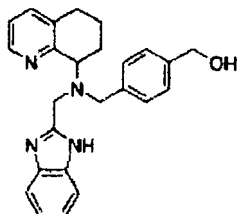
ES 2 269 465 T3

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,88 (ancho m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,45 (ancho m, 1H); 3,03 (ancho m, 2H); 3,88 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,95 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,45 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,63 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,79 (m, 1H); 7,36 (s, 4H); 7,47 (dd, 2H, $J = 3,0, 6,3$ Hz); 7,58 (dd, 2H, $J = 3,0, 6,3$ Hz); 7,93 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 8,40 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,77 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,43; 21,00; 27,87; 50,12; 56,72; 63,21; 113,97 (2C); 126,17; 126,67; 126,87 (2C); 127,56 (2C); 130,61; 130,85 (2C); 139,85; 141,09; 143,36 (2C); 148,27; 150,71; 151,44; 165,18

ES-MS m/z 411 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 2,9\text{HBr} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C 43,89; H 4,85; N 12,28; Br 34,34. Encontrado: C 43,97; H 4,90; N 12,02; Br 34,35

Ejemplo 59



AMD9717: Preparación de 4-[[1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]bencil alcohol

Se añadió 4-hidroximetilbenzaldehído (7,22 g, 52,5 mmol) bajo atmósfera de argón a una mezcla de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (5,56 g, 37,5 mmol) en 150 ml de MeOH seco y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió borohidruro de sodio (2,85 g, 75 mmol) a la solución resultante en tres veces a lo largo de 45 minutos, se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas para dar un aceite amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación (véase Procedimiento General B).

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml, 57 mmol), yoduro de potasio (0,24 g, 1,4 mmol) y 1-*N*-tert-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (7,98 g, 29,9 mmol) en solución en 50 ml de CH_3CN a una solución agitada del aceite anterior (7,64 g) en 100 ml de CH_3CN seco. Se agitó la mezcla bajo atmósfera de argón a 60°C durante toda la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con cloruro amónico acuoso saturado (150 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a vacío.

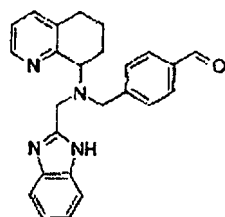
Se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente una solución del material bruto anterior en CH_2Cl_2 /ácido trifluoroacético (2:1, 30 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (30 ml) y concentró a vacío. Se diluyó el residuo con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaOH 1N (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío dando espuma marrón. Se purificó una pequeña porción (111 mg) del material bruto por cromatografía radial en una placa de gel de sílice TLC de 1 mm (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH , 100:1:1) dando la base libre, AMD9717, (31,4 mg, 28%) como una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,77 (ancho m, 1H); 1,97-2,08 (m, 2H); 2,24-2,28 (m, 1H); 2,70-2,91 (m, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,95 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,09 (m, 1H); 4,17 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,59 (s, 2H); 7,14-7,24 (m, 6H); 7,38-7,45 (m, 3H); 7,49-7,51 (m, 1H); 7,61-7,65 (m, 1H); 8,70 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 20,24; 21,78; 28,17; 47,73; 52,85; 59,21; 63,41; 120,42; 121,11; 125,75; 127,78; 133,84; 136,27; 137,16; 139,22; 145,76; 154,60; 156,10

ES-MS m/z 399 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C 70,92; H 6,37; N 13,08. Encontrado: C 71,25; H 6,53; N 12,68

Ejemplo 60



ES 2 269 465 T3

AMD9882: Preparación de 4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzaldehído

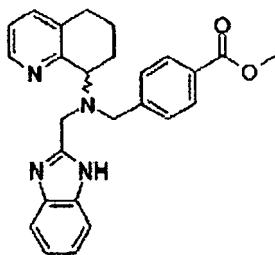
Se añadió MnO_2 (20,3 g, 233 mmol) a una solución agitada del alcohol anterior, 4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil alcohol (AMD9717), (9,29 g) en 200 ml de CH_2Cl_2 seco y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió otra parte de MnO_2 (8,5 g, 97,8 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celita, se lavó la torta con CHCl_3 y se concentró el filtrado resultante a vacío. La purificación del producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, 97:3 luego 96:4) dio el aldehído (5,08 g, 34%, 5 etapas) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56-1,74 (ancho m, 2H); 1,92-2,09 (m, 2H); 2,28-2,32 (m, 1H); 2,70-2,94 (m, 2H); 3,84 (s, 2H); 3,94 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,08-4,14 (m, 1H); 4,23 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 7,18-7,26 (m, 4H); 7,45 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,56 (m, 4H); 7,76 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 8,72 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz); 9,92 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,29; 23,73; 29,11; 48,90; 53,90; 60,56; 121,85 (2 carbonos); 122,53 (2 carbonos); 129,04 (2 carbonos); 129,86 (2 carbonos); 134,89; 135,58; 137,57 (2 carbonos); 146,69; 146,85; 155,58; 156,99; 191,85

ES-MS m/z 397 ($M + H$); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 73,82; H 5,98; N 13,69. Encontrado: C 73,69; H 6,16; N 13,78

Ejemplo 61



AMD9711: Preparación de 4-[[*(1H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzoato de metilo

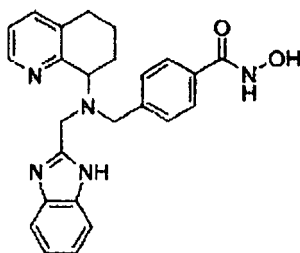
Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (763 mg, 3,6 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (680 mg, 1,8 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (295 mg, 1,8 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se suspendió el material bruto resultante en TFA puro (2 ml) y se agitó 3 horas. Se añadió con cuidado bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4) y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía flash (gel de sílice, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 50:2:1) dio el compuesto del título (565 mg, 74%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,75 (m, 1H); 2,01-2,08 (m, 2H); 2,26-2,28 (m, 1H); 2,74-2,76 (m, 1H); 2,81-2,86 (m, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,94 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 4,09 (dd, 1H, $J = 9, 7$ Hz); 4,21 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,44 (ancho d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,49 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,50-7,53 (m, 1H); 7,64-7,66 (m, 1H); 7,91 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 8,70 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,2; 23,6; 29,0; 48,7; 51,9; 53,7; 111,0; 118,6; 121,5; 122,3; 129,3; 128,9; 129,5; 134,7; 137,2; 144,8; 146,8; 155,7; 157,1; 166,8

ES-MS m/z 427 ($M + H$); Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 68,26; H 6,05; N 12,11. Encontrado: C 68,57; H 6,12; N 11,75

Ejemplo 62



ES 2 269 465 T3

AMD9738: Preparación de (R,S)-4-[[[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-N-hidroxibenzamida

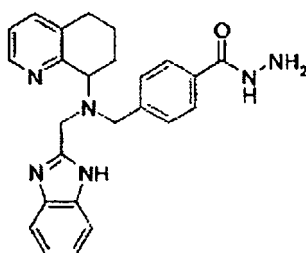
Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (32 mg, 0,46 mmol) seguido de hidróxido de potasio (39 mg, 0,69 mmol) a una solución de 4-[[[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-benzoato de metilo (AMD9711) (120 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de MeOH seco. Se agitó la solución resultante durante 18 horas y entonces se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de CH₂Cl₂. Se separaron las fases y se ajustó el pH de la capa acuosa a 7 mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso saturado, luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía radial (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) condujo al compuesto del título (52 mg, 43%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,58-1,61 (m, 1H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,12-2,14 (m, 1H); 2,61-2,66 (m, 1H); 2,73-2,77 (m, 1H); 3,55 (ancho s, 2H); 3,79 (ancho d, 1H, J = 16 Hz); 3,98-4,00 (m, 1H); 4,09 (ancho d, 1H, J = 16 Hz); 7,08-7,11 (m, 3H); 7,23-7,26 (m, 2H); 7,38 (ancho d, 1H, J = 8 Hz); 7,48-7,51 (m, 4H); 8,60 (ancho d, 1H, J = 4 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,2; 23,1; 29,1; 48,6; 53,9; 60,5; 121,9; 122,4; 127,0; 128,8; 130,7; 135,1; 137,7; 142,9; 146,7; 155,2; 156,7; 166,3

ES-MS m/z 428 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₅N₅O · 0,8CH₂Cl₂: C 64,63; H 5,59; N 14,61. Encontrado: C 64,94; H 5,69; N 14,23

Ejemplo 63



AMD9743: Preparación de hidrazida del ácido 4-[[[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico

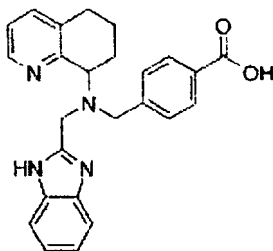
Se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 ml, 10,3 mmol) a una solución de 4-[[[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoato de metilo (AMD9711) (140 g, 0,33 mmol) en 3 ml de etanol seco y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 24 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía radial (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 75:1:1) dio el compuesto del título (89 mg, 61%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,64-1,68 (m, 1H); 1,94-2,04 (m, 2H); 2,20-2,24 (m, 1H); 2,26-2,72 (m, 1H); 2,78-2,83 (m, 1H); 3,73 (s, 2H); 3,93 (d, 1H, J = 16 Hz); 4,00-4,12 (m, 3H); 4,15 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,14-7,18 (m, 3H); 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,50 (ancho d, 1H, J = 7 Hz); 7,58 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,62 (ancho d, 1H, J = 7 Hz); 8,06 (s, 1H); 8,66 (dd, 1H, J = 5, 1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,2; 23,6; 29,0; 48,7; 53,7; 60,4; 111,4; 118,4; 121,5; 122,3; 126,9; 128,6; 131,5; 134,7; 137,3; 143,5; 146,8; 155,8; 157,1; 168,4

ES-MS m/z 427 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₆N₆O · 0,5CH₂Cl₂: C 65,31; H 5,80; N 17,92. Encontrado: C 65,22; H 5,77; N 17,97

Ejemplo 64



AMD9769: Preparación de ácido 4-[[[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoico (sal bromhidrato)

Se añadió NaOH acuoso (3,5 mg, 0,30 ml, 1,05 mmol) a una solución de 4-[[[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzoato de metilo (AMD9711) (90 mg, 0,21 mmol) en 2,5 ml de MeOH. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 16 horas, después de lo cual se concentró la solución, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se acidificó la capa acuosa a pH 4 con un HCl al 10% acuoso, se saturó con NaCl(s) y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron hasta que se obtuvo una espuma amarilla clara.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz); 7,84 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,62 (ancho s, 2H); 7,52 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,23-7,17 (m, 3H); 4,29-4,21 (m, 2H); 3,95 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,74 (s, 2H); 2,95-2,86 (m, 1H); 2,79-2,74 (m, 1H); 2,37-2,25 (m, 1H); 2,18-2,11 (m, 2H); 1,83-1,74 (m, 1H)

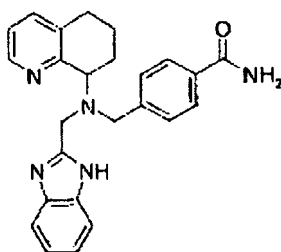
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior a sal bromhidrato dio AMD9769.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ: 8,77 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,94 (dd, 1H, *J* = 7,5, 5,7 Hz); 7,53-7,42 (m, 6H); 7,22-7,19 (m, 2H); 4,78-4,73 (m, 1H); 4,62 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,43 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,87 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,78 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,05-3,03 (m, 2H); 2,47-2,43 (m, 1H); 2,32-2,21 (m, 2H); 1,93-1,87 (m, 1H)

¹³C-NMR (75,5 MHz, D₂O) δ: 172,1; 153,5; 152,9; 150,4; 144,2; 143,2; 141,8; 132,6; 132,3; 131,7; 131,2; 128,9; 128,3; 115,9; 65,6; 58,9; 52,4; 30,0; 23,1; 22,5

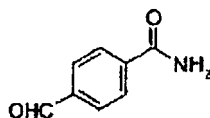
ES-MS *m/z* 413,2 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₄N₄O₂ · 2(HBr) · 1,3H₂O: C 50,24; H 4,82; N 9,37; Br 26,74. Encontrado: C 50,58; H 4,96; N 9,00; Br 26,35

Ejemplo 65



AMD9770: Preparación de 4-[[[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzamida

Preparación de 4-formilbenzamida



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo puro (1,94 ml, 27 mmol) a una suspensión agitada de ácido 4-formilbenzoico (2,0 g, 13 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ seco. Se agitó la suspensión espesa resultante durante 18 horas y entonces se eliminó el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo a vacío. Se volvió a disolver el sólido residual en 50 ml de THF y se burbujeó gas amoníaco a través de la solución durante 15 minutos, lo que dio como resultado la formación de un precipitado blanco. Se vertió la mezcla en bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y se añadió cloroformo

ES 2 269 465 T3

(100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CHCl_3 (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 20:1:1) dio el compuesto del título (85 mg, 4%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,96 (ancho s, 1H); 6,19 (ancho 2, 1H); 7,97 (s, 4H); 10,09 (s, 1H)

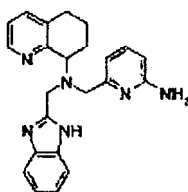
Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (242 mg, 1,14 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (216 mg, 0,57 mmol) y 4-formilbenzamida (85 mg, 0,57 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la reacción durante 18 horas. Se suspendió el material bruto resultante en TFA puro (2 ml) y se agitó durante 3 horas. Se añadió con cuidado bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), luego se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 50:1:1) dio el compuesto del título (66 mg, 28%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-1,73 (m, 1H); 2,00-2,08 (m, 2H); 2,26-2,30 (m, 1H); 2,71-2,76 (m, 1H); 2,82-2,87 (m, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,92 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 4,09 (dd, 1H, $J = 9, 7$ Hz); 4,20 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 5,56 (ancho s, 1H); 6,01 (ancho s, 1H); 7,17-7,22 (m, 3H); 7,43-7,53 (m, 4H); 7,65-7,67 (m, 3H); 8,70 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,3; 23,7; 29,1; 48,7; 53,7; 60,5; 121,7; 122,4; 127,4; 128,7; 132,3; 134,8; 137,4; 143,8; 146,9; 155,8; 157,1; 169,1

ES-MS m/z 412 ($M + H$); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O} \cdot 1,45\text{H}_2\text{O} \cdot 0,6\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 63,84; H 6,34; N 13,76. Encontrado: C 64,03; H 5,95; N 13,37

Ejemplo 66



AMD11130: Preparación de (6-aminopiridin-2-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el procedimiento general de N-alquilación: Se añadió (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,176 g, 0,47 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) y yoduro potásico (12 mg, 0,048 mmol) a una solución agitada de N-[6-(bromometil)-2-piridil]pivalamida (0,129 g, 0,45 mmol) en 10 ml de CH_3CN seco (preparada según se describe en Harata, M.; Hasegawa, K.; Jitsukawa, K.; Masuda, H.; Einaga, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1998**, *71*, 1031-1038). Se agitó la mezcla a 60°C durante 3,75 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 98:2 y luego 96:4) dio el producto alquilado (0,148 g, 54%) como un aceite marrón.

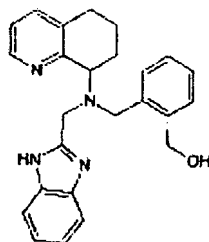
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (43 mg, 0,074 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea de los grupos Boc dio AMD11130 (41 mg, 84%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,86-1,92 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 2H); 2,40-2,45 (m, 1H); 3,00-3,01 (m, 2H); 3,99 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz); 4,15 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz); 4,36 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 4,52 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 4,76-4,79 (m, 1H solapado con HOD); 6,45 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 6,70 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,43 (dd, 1H, $J = 9, 7,5$ Hz); 7,57 (dd, 2H, $J = 6,3, 3$ Hz); 7,67 (dd, 2H, $J = 6,3, 3$ Hz); 7,89 (dd, 1H, $J = 7,8, 6$ Hz); 8,37 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,30; 20,86; 27,81; 48,12; 54,65; 62,49; 113,24; 113,78; 114,19; 126,26; 127,22; 127,36; 130,88; 140,30; 141,10; 143,85; 144,14; 148,38; 149,38; 149,63

ES-MS m/z 385 ($M + H$); Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 1,8\text{H}_2\text{O}$: C 41,88; H 4,68; N 12,74; Br 36,34. Encontrado: C 41,85; H 4,61; N 12,45; Br 36,44

Ejemplo 67



AMD11157: Preparación de (2-([(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)fenil)metanol (base libre)

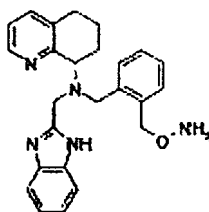
Utilizando el Procedimiento General B (aminación reductora directa con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$): Se hizo reaccionar dicarboxaldehído ftálico (0,139 g, 1,04 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,183 g, 0,48 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,504 g, 2,38 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 durante 20 horas, seguido de purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, CH_2Cl_2 - CH_3OH 100:1) para dar 0,108 g (45%) de una espuma blanca. Se disolvió la espuma (0,108 g, 0,22 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 90 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (10 ml) y NaOH (1,0M, ~ 10 ml) de modo que la fase acuosa se hizo básica (pH 14). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH 100:1:1) dio 0,079 g (91%) de AMD11157 como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,61-1,76 (m, 2H); 1,89-2,02 (m, 1H); 2,07-2,13 (m, 1H); 2,33-2,40 (m, 1H); 2,69-2,90 (m, 2H); 3,81 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 3,82 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz); 3,98 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 4,06 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 4,50 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz); 4,63 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz); 7,06-7,21 (m, 6H); 7,38-7,46 (m, 3H); 7,62 (ancho s, 1H); 8,09 (ancho s, 1H); 8,44 (ancho d, 1H, $J = 4,2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,90; 21,40; 29,04; 49,28; 55,26; 60,09; 62,90; 111,04; 118,81; 121,48; 122,23; 127,93; 128,50; 130,95; 131,83; 134,83; 137,63; 140,38; 146,78; 153,60; 156,28

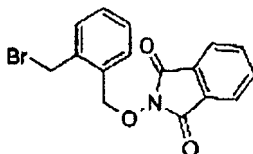
ES-MS m/z 399 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C 72,09; H 6,78; N 13,45. Encontrado: C 72,15; H 6,43; N 13,29

Ejemplo 68



AMD11156: Preparación de O-(2-([(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil)benzil)hidroxilamina (sal bromhidrato)

Preparación de 2-(2-bromometilbenciloxi)isoindol-1,3-diona



Se añadió α, α' -dibromo-*o*-xileno (3,30 g, 0,0125 mmol) a una solución agitada de *N*-hidroxiftalimida (0,60 g, 3,68 mmol) y Et_3N (0,60 ml, 4,30 mmol) en 6 ml de DMF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el precipitado marrón resultante y se lavó con CH_2Cl_2 . Se diluyó el filtrado con EtOAc (40 ml) y agua (30 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el aceite amarillo resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (4:1 Hexanos/EtOAc) para dar el compuesto del título (581 mg, 46%) como un sólido blanco.

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,99 (s, 2H); 5,37 (s, 2H); 7,27-7,40 (m, 2H); 7,41-7,45 (m, 2H); 7,73-7,76 (m, 2H); 7,81-7,84 (m, 2H)

Utilizando el procedimiento general de N-alkilación: Se añadió (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,274 g, 0,725 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,21 mmol) y yoduro potásico (12 mg, 0,048 mmol) a una solución agitada de 2-(2-bromometilbenciloxi)isoindol-1,3-diona (0,308 g, 0,89 mmol) en 10 ml de CH₃CN seco. Se agitó la mezcla bajo atmósfera de argón a 60°C durante 2,75 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH; 98:2 y luego 96:4) dio el producto alquilado (0,32 g, 69%) como una espuma blanca.

Se añadió monohidrato de hidrazina (0,10 ml, 2 mmol) a una solución de la espuma anterior (219 mg, 0,34 mmol) en EtOH (96%, 5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró la mezcla (para eliminar el sólido blanco resultante) y se lavó con CH₂Cl₂. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:1:1) para dar la amina desprotegida deseada (44 mg, 31%) como una espuma blanca.

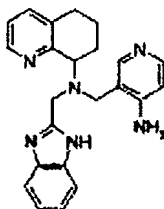
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (39 mg, 0,094 mmol) a sal bromhidrato dio AMD11156 (59 mg, 90%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,88-1,93 (m, 1H); 2,19-2,32 (m, 2H); 2,45-2,49 (m, 1H); 3,03-3,04 (m, 2H); 3,85 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 4,17 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 4,36 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,55 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,76-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 5,10 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz); 5,24 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz); 6,91 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,07 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 7,14 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,42 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,51 (dd, 2H, *J* = 6,3, 3 Hz); 7,58 (dd, 2H, *J* = 6,3, 3 Hz); 7,90 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6 Hz); 8,38 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,73 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,42; 20,80; 27,88; 48,98; 54,84; 62,08; 74,83; 113,93; 126,16; 126,81; 128,85; 130,56; 131,21; 131,52; 131,87; 136,51; 139,88; 141,13; 148,36; 150,49; 150,80

ES-MS *m/z* 414 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅O · 3,0HBr · 2,2H₂O: C 43,15; H 4,98; N 10,06; Br 34,45. Encontrado: C 43,37; H 5,05; N 9,87; Br 34,33

Ejemplo 69



AMD11191: Preparación de (4-aminopiridin-3-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (243 mg, 1,15 mmol) a una solución agitada de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (252 mg, 0,91 mmol) y (3-formilpiridin-4-il) carbamato de *tert*-butilo (206 mg, 0,93 mmol) (preparado según se describe en Venuti, M.C.; Stephenson, R.A.; *et. al. J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136-2145) en 9 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agitó durante 3 días una solución de la espuma bruta resultante (0,30 g) en HCl 5N/THF (1:1, 6 ml). Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (25 ml) y se basificó (pH > 10) con NaOH 10N (10 ml). Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:1:1, luego 50:1:1 y luego 20:1:1) para dar la amina libre (100 mg, 29% para 2 etapas) como un aceite transparente.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (73 mg, 0,19 mmol) a sal bromhidrato dio AMD11191 (120 mg, 90%) como un sólido blanco.

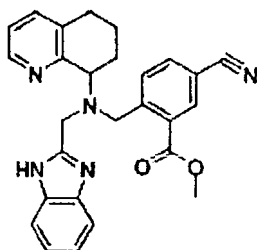
¹H-NMR (D₂O) δ: 1,87-1,91 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 2H); 2,45-2,50 (m, 1H); 3,00-3,02 (m, 2H); 4,02 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz); 4,13 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz); 4,34 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,45 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,76-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 6,40 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 7,38 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 7,56 (dd, 2H, *J* = 6,3, 3 Hz); 7,66 (dd, 2H, *J* = 6,3, 3 Hz); 7,89 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6 Hz); 8,08 (s, 1H); 8,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,74 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,41 (2 carbonos); 27,92; 48,03; 51,51; 61,78; 109,58; 114,04; 115,89; 126,30; 127,34; 130,58; 138,61; 140,26; 140,69; 141,07; 148,25; 149,82; 150,33; 158,82

ES 2 269 465 T3

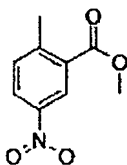
ES-MS m/z 385 (M + H); Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}N_6 \cdot 3,1HBr \cdot 1,8H_2O \cdot 0,5C_4H_{10}O$: C 42,60; H 5,11; N 11,92; Br 35,15. Encontrado: C 42,91; H 5,01; N 11,88; Br 34,76

Ejemplo 70



AMD11065: Preparación de 2-[[[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-5-ciano-benzoato de metilo

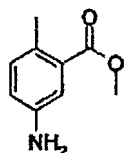
Preparación de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo



Se calentó a reflujo durante 16 horas una solución de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico (1,91 g, 10,6 mmol) y H_2SO_4 (catalítico) en 25 ml de MeOH y luego se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con $NaHCO_3$ (ac) saturado (2 x 40 ml), luego se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró a vacío para dar cristales amarillos (1,50 g, 73%).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,72 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 7,44 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 8,24 (dd, 1H, $J = 9,0, 3,0$ Hz); 8,78 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz)

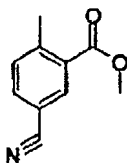
Preparación de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo



Se sacudió una solución de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (1,50 g, 7,8 mmol) en MeOH/EtOAc 4:1 (20 ml) a temperatura ambiente con una suspensión al 10% de Pd/C (175 mg, 0,17 mmol) bajo atmósfera de hidrógeno (35 psi) durante 17 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a través de celita y se concentró el filtrado a vacío para dar un aceite amarillo (1,29 g, 99%).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2,46 (s, 3H); 3,63 (ancho s, 2H); 3,87 (s, 3H); 6,74 (dd, 1H, $J = 9,0, 3,0$ Hz); 7,02 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); 7,25 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz)

Preparación de 5-ciano-2-metilbenzoato de metilo



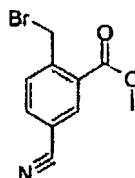
Se añadió lentamente HCl conc. (2,0 ml) a una suspensión agitada de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo (1,29 g, 7,80 mmol) en 2 ml de H_2O a temperatura ambiente. Se añadió más H_2O (15 ml) y se agitó la mezcla a $0^\circ C$ mientras se añadía una solución de $NaNO_2$ (592 mg, 8,58 mmol) en 2,2 ml de H_2O gota a gota. Cuando se hubo disuelto completamente la amina, se añadió lentamente K_2CO_3 (s) a $0^\circ C$ hasta que se neutralizó la solución.

ES 2 269 465 T3

Se disolvió cianuro de cobre (I) (838 mg, 9,36 mmol) en una solución de NaCN (918 mg, 18,7 mmol) en 2,9 ml de H₂O y se calentó la solución a 60°C. Se añadió gota a gota la solución de sal de diazonio neutralizada en frío a la solución de cianuro enérgicamente agitada a 60°C. Se calentó la mezcla a 110°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃(ac) saturado (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se filtró el material bruto a través de gel de sílice (20% EtOAc/hexanos) para dar cristales amarillos (990 mg, 72%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,68 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 7,38 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,66 (dd, 1H, *J* = 9,0, 3,0 Hz); 8,22 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz)

Preparación de 2-bromometil-5-cianobenzoato de metilo



Se calentó a reflujo durante 24 horas una mezcla de 5-ciano-2-metilbenzoato de metilo (913 mg, 5,21 mmol), NBS (1,02 g, 5,73 mmol) y AIBN (128 mg, 0,780 mmol) en 20 ml de CCl₄ y luego se la dejó enfriar a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) condujo a cristales amarillos (720 mg, 55%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,99 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 7,62 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,77 (dd, 1H, *J* = 9,0, 3,0 Hz); 8,27 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz)

Se calentó a 60°C durante 16 horas una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 2-[(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)metil]benzoimidazol-1-carboxílico (762 mg, 2,01 mmol), 2-bromometil-5-cianobenzoato de metilo (511 mg, 2,01 mmol), yoduro potásico (19 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,02 mmol) en 16 ml de acetonitrilo. Se concentró a vacío la mezcla de reacción y se diluyó el residuo con 25 ml de CH₂Cl₂ y 30 ml de NaHCO₃(ac) saturado. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación del material bruto en gel de sílice (500:1:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio una espuma blanca (935 mg, 84%).

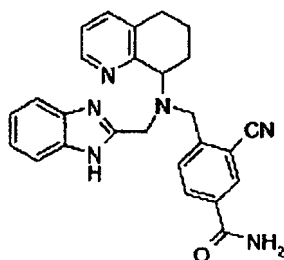
Se disolvió el material purificado anterior (50 mg, 0,11 mmol) en 1,5 ml de CH₂Cl₂ seco y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,0 ml). Se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente la mezcla resultante. Se diluyó la mezcla de reacción con 15 ml de CH₂Cl₂ y luego se concentró a vacío para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. Se diluyó el concentrado con CH₂Cl₂ (20 ml) y NaOH 1N (20 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml), luego se secaron las capas orgánicas combinadas (NaSO₄), se filtraron y concentraron a vacío para dar AMD11165 como una espuma amarilla.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62-1,79 (m, 1H); 1,92-2,10 (m, 2H); 2,36-2,34 (m, 1H); 2,69-2,93 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,89 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 3,95 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,13 (m, 1H); 4,16 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,57 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 7,12-7,23 (m, 3H); 7,43 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,48 (ancho m, 1H); 7,58 (dd, 2H, *J* = 7,8, 1,5 Hz); 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 8,00 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,62 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,72; 24,40; 29,46; 50,21; 53,01; 53,07; 111,08; 118,26; 122,28; 122,88; 130,88; 131,50; 134,05; 135,12; 135,20; 137,97; 147,17; 147,26; 155,56; 157,27; 166,75

ES-MS *m/z* 452 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₅N₅O₂ · 0,05CH₂Cl₂ · 0,8H₂O: C 69,10; H 5,72; N 14,89. Encontrado: C 69,44; H 5,87; N 14,61

Ejemplo 71



AMD11179: Preparación de 4-[(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-3-ciano-benzamida

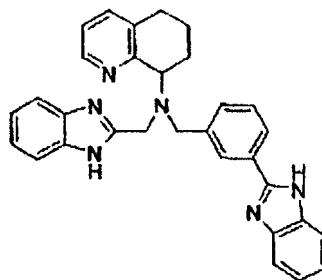
A 0,5 ml de níquel Raney en agua se añadió una solución de *tert*-butil éster de ácido 2-[(2-ciano-4-metoxycarbonilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencimidazol-1-carboxílico (0,55 g, 1 mmol) en 25 ml de metanol. Luego se saturó la solución con gas amoníaco durante 10 minutos. Se sacudió enérgicamente el recipiente de reacción bajo atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celita y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna (88:12 CH₂Cl₂/MeOH) dando la amida (0,20 g, 36%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,73 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,85 (m, 2H); 3,88 (t, 2H, *J* = 15,9 Hz); 4,16 (m, 1H); 4,21 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz); 4,26 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 5,71 (ancho, 1H, *NH*); 6,12 (ancho, 1H, *NH*); 7,19 (m, 3H); 7,46 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,55 (ancho, 2H); 7,80 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,87 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,96 (s, 1H); 8,64 (dd, 1H, *J* = 4,5 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,71; 24,65; 29,44; 49,92; 53,09; 61,84; 112,81; 117,49; 122,30 (4C); 122,97; 130,44 (2C); 131,98; 132,32; 133,56; 135,37; 138,05 (2C); 147,13; 147,29; 155,27; 156,87; 167,82

ES-MS *m/z* 437 (M + H); Anal. Calc. para C₂₆H₂₄N₆O · 0,6CH₂Cl₂: C 65,54; H 5,21; N 17,24. Encontrado: C 65,93; H 5,51; N 17,44

Ejemplo 72

AMD9643: Preparación de [3-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)bencil]-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)*Preparación de 3-(bencimidazol-2-il)bencil alcohol*

Se agitó a 80°C durante 3,5 horas una solución de monometil éster de ácido isotereftálico (1,00 g, 5,6 mmol) en 12 ml de cloruro de tionilo. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando cloruro de monometil éster de ácido isotereftálico (1,06 g, 97%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,98 (s, 3H); 7,63 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,30 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,78 (s, 1H)

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 2-nitroanilina (0,62 g, 4,5 mmol) y cloruro de monometil éster de ácido isotereftálico (1,06 g, 5,3 mmol) en THF (5,6 ml) y piridina (1,1 ml). Se añadió a esta mezcla NaHCO₃ saturado (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de columna en gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar metil éster de ácido (2-nitrofenil)isotereftalámico (0,70 g, 52%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,99 (s, 3H); 7,27 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,65 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,75 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,17 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,30 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); 8,67 (s, 1H); 8,99 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Se añadió polvo de hierro (tamiz < 5 μm, 0,35 g, 6,3 mmol) a una solución de metil éster de ácido (2-nitrofenil)isotereftálico (0,70 g 2,3 mmol) en 8 ml de ácido acético glacial y se agitó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se dividió el residuo entre 20 ml de bicarbonato sódico saturado y 20 ml de acetato de etilo, se separaron las fases y se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (20 ml). Se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y concentró para dar el éster ciclado 3-(bencimidazol-2-ilmetil)benzoato de metilo (0,59 g, 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,93 (s, 3H); 7,30 (m, 2H); 7,57 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,88 (ancho, 1H); 8,12 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,64 (s, 1H); 10,10 (ancho, 1H (*NH*))

Se añadió una solución de DIBAL - H (4,0 ml, 1,0M en THF, 4,0 mmol) a una solución del éster 3-(bencimidazol-2-il)benzoato (0,20 g, 0,8 mmol) en 8 ml de THF a -78°C. Se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente,

ES 2 269 465 T3

se agitó durante 0,5 horas y se enfrió rápidamente con una solución de tartrato de sodio y potasio saturado (15 ml). Se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 1 hora, se separaron las fases y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y concentró para dar 3-(bencimidazol-2-il)bencil alcohol (0,12 g, 67%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 4,73 (s, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,57 (m, 2H); 7,99 (m, 1H); 8,10 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (55 μl, 0,7 mmol) a una solución de 3-(bencimidazol-2-il)bencil alcohol (0,12 g, 0,5 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,8 mmol) en 5 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El mesilato resultante (0,15 g, 91%) se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,14 (s, 3H); 5,38 (s, 2H); 7,62 (m, 4H); 8,12 (m, 1H); 8,19 (s, 1H)

Utilizando el procedimiento general de alquilación: Se hizo reaccionar una solución del mesilato anterior (0,15 g, 0,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,7 mmol) y yoduro potásico (6 mg, 30 μmol) en 5 ml de CH₃CN con (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,18 g, 0,5 mmol) a 60°C durante 3 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto N-alquilado (0,17 g, 60%) como escamas de un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (s, 10H); 2,05 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 3,69 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz); 3,87 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,30 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,45 (m, 1H); 4,61 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 7,08 (m, 1H); 7,15-7,30 (m, 7H); 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,67 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,70 (m, 3H); 8,09 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,49 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz); 9,06 (s, 1H)

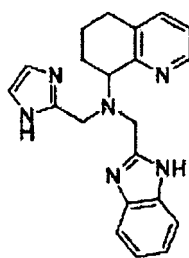
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (50 mg) a sal bromhidrato dio AMD9575 (0,062 g) como un sólido beige.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,91 (ancho m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,45 (ancho m, 1H); 3,04 (ancho m, 2H); 3,79 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,94 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz); 4,42 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,62 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,78 (m, 1H); 7,14 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz); 7,14 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,48 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 7,59 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,3 Hz); 7,73 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,95 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,43; 21,15; 27,88; 50,15; 56,67; 63,59; 113,41 (2C); 114,16 (2C); 122,13; 126,26; 126,54 (2C); 126,69; 127,03 (2C); 127,46; 130,33; 130,83; 131,71; 135,08; 138,72; 139,91 (2C); 141,14; 147,47; 148,41 (2C); 150,54; 151,56

ES-MS *m/z* 485 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₂₈N₆ · 3,0HBr · 2,9H₂O: C 48,35; H 5,09; N 10,37; Br 29,60. Encontrado: C 48,35; H 4,96; N 10,31; Br 29,59

Ejemplo 73



AMD9902: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(imidazol-2-il)metilamina (sal bromhidrato)

Utilizando condiciones estándar de aminación reductora A: Se agitó 1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (207 mg, 0,75 mmol) con imidazol-2-carboxaldehído (96 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro sódico (95 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de metanol durante 48 horas. Luego se concentró la solución. Se suspendió el residuo en diclorometano y se lavó con hidróxido de sodio 1N (3 ml), luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (20:1 diclorometano:metanol) dando (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(imidazol-2-il)metilamina (69 mg, 56%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,64 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 2,68 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,64 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz); 3,79 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz); 3,90 (m, 1H); 3,91 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz); 3,94 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz); 6,97 (s, 1H); 7,18 (m, 3H); 7,55 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,60 (m, 2H); 8,47 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz)

ES 2 269 465 T3

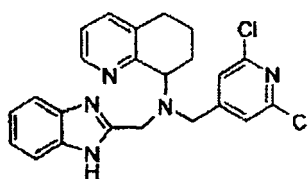
Se suspendió (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(imidazol-2-il)metilamina (56 mg, 0,156 mmol) en 1 ml de ácido acético, a lo que se añadió una solución saturada de HBr en 1 ml de ácido acético. Luego se agitó la mezcla, precipitó y aisló según el Procedimiento D para dar AMD9902 como un sólido cristalino blanco (39 mg).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,88 (m, 1H); 2,09 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 3,02 (m, 2H); 4,31 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,42 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,48 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,53 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,63 (m, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,87 (dd, 1H, *J* = 7,8, 4,9 Hz); 8,67 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 19,83; 20,26; 20,94; 27,30; 27,71; 47,37; 48,09; 61,93; 114,33; 120,20; 126,27; 127,36; 131,08; 140,35; 140,98; 142,76; 148,42; 149,03; 151,26; 154,87

ES-MS *m/z* 359 (M + H); Anal. Calc. para C₂₁H₂₂N₆ · 2,7HBr · 1,9H₂O · 0,3HOAc: C 40,86; H 4,87; N 12,88; Br 36,73. Encontrado: C 41,11; H 4,73; N 12,87; Br 36,39

Ejemplo 74



AMD9592: Preparación de 4-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]-2,6-dicloropiridina (sal bromhidrato)

Preparación de 2,6-dicloropiridin-4-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

Se añadió gota a gota una solución de BH₃-THF (1M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol) a una solución agitada de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (280 mg, 1,5 mmol) en 7,5 ml de THF y se agitó la mezcla a reflujo durante 65 horas. Se enfrió la reacción, se desactivó rápidamente con MeOH (10 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (10 ml) al residuo resultante y se reconcentró la solución. Se repitió este procedimiento cinco veces y se utilizó el sólido blanco resultante (230 mg, 89%) en la siguiente etapa sin más purificación.

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,10 ml, 0,3 mmol) a una solución helada agitada del material anterior (230 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,9 mmol) en 13 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C. Se obtuvo el mesilato bruto deseado (340 mg) como un sólido amarillo pálido que se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa.

Utilizando el Procedimiento General de N-alquilación: Se hizo reaccionar una solución del material anterior (330 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol) en 13 ml de CH₃CN con (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (470 mg, 1,2 mmol) durante toda la noche. La purificación del material bruto por cromatografía flash en gel de sílice (3:1 EtOAc/hexanos) condujo a la amina deseada (400 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido.

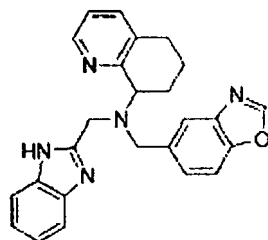
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (264 mg, 0,49 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector *N-tert*-butoxicarbonilo dio AMD9592 (280 mg, 92%) como un polvo blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,80-1,97 (m, 1H); 2,12-2,21 (m, 2H) 2,33-2,45 (m, 1H); 2,97-3,01 (m, 2H); 3,83 (q, 2H, *J* = 15 Hz); 3,78 (dd, 2H, *J* = 66,15 Hz); 4,73 (m, 1H); 7,18 (s, 2H); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,59-7,62 (m, 2H); 7,86 (t, 1H, *J* = 6 Hz); 8,32 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,72 (d, 1H, *J* = 6 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 25,12; 25,90; 32,66; 54,46; 60,32; 67,92; 118,95(2); 128,83(2); 131,11; 132,05(2); 135,43; 144,95; 146,02; 153,17; 154,63; 154,87; 155,07; 157,53

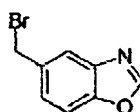
ES-MS *m/z* 439 (M + H); Anal. Calc. para C₂₃H₂₁N₅Cl₂ · 1,0H₂O · 2,0HBr: C 44,69; H 4,08; N 11,33; Br 25,85; Cl 11,47. Encontrado: C 44,56; H 4,22; N 11,41; Br 25,83; Cl 11,46

Ejemplo 75



AMD9782: Preparación de (1H-benzoimidazol-2-ilmetil)benzooxazol-5-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina

Preparación de 5-bromometilbenzooxazol



Se calentó a reflujo durante 22 horas una mezcla de 5-metilbenzooxazol (200 mg, 1,50 mmol), N-bromosuccinimida (321 mg, 1,80 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (37 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de CCl₄. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del material bruto en gel de sílice (5% de EtOAc/hexanos) condujo al compuesto del título como cristales incoloros (126 mg, 39%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,64 (s, 2H); 7,46 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,7 Hz); 7,57 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,83 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 8,12 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General de N-alkilación: Se hizo reaccionar una solución de 5-bromometilbenzooxazol (94 mg, 0,44 mmol), yoduro potásico (30 mg, 0,02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) en 4 ml de CH₃CN con (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (152 mg, 0,402 mmol) a 60°C durante 22 horas. La purificación del material bruto por cromatografía flash en gel de sílice (400:5:1 EtOAc/MeOH/NH₄OH) dio una espuma amarilla (124 mg, 60%).

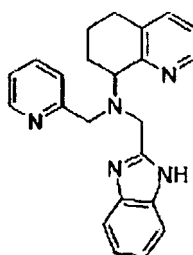
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de la espuma amarilla (40 mg, 0,078 mmol) en ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ 3:1 y luego se concentró. Se dividió el residuo entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃(ac) saturado y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (32 mg, 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68 (m, 1H); 2,04 (m, 2H); 2,28 (m, 1H); 2,71 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,86 (s, 2H); 3,98 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 4,09 (m, 1H); 4,22 (d, 1H, *J* = 17 Hz); 7,19 (m, 3H); 7,44 (m, 3H); 7,58 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,73 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,77; 23,76; 29,58; 48,77; 54,24; 60,59; 110,95; 120,86; 122,08; 122,75; 126,73; 135,19; 136,57; 137,77; 140,56; 147,38; 149,70; 153,13; 156,32; 157,63

ES-MS *m/z* 410 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₃N₅O · 0,23H₂O · 0,53CH₂Cl₂: C 66,86; H 5,39; N 15,27. Encontrado: C 66,99; H 5,55; N 14,90

Ejemplo 76



AMD9786: Preparación de piridin-2-ilmetil-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Utilizando el Procedimiento General de N-alkilación: Se agitó clorhidrato de 2-bromometilpiridina (104 mg, 0,413 mmol) con *N,N*-diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,516 mmol) en 5 ml de CH₃CN durante 10 minutos. Luego se añadió carbonato potásico (71 mg, 0,516 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (130 mg, 0,344 mmol) y se calentó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfrió la solución oscura, se concentró y se suspendió el residuo obtenido en CH₂Cl₂ y se lavó con carbonato de amonio acuoso. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (10% MeOH/CH₂Cl₂) dio piridin-2-ilmetil-(1H-*N*-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (32 mg, 20%) como una espuma blanca.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,62 (s, 9H); 1,88-2,20 (m, 4H) 2,69-2,78 (m, 2H); 3,95 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,13 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,36 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz); 4,77 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz); 6,86 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,22-7,29 (m, 3H); 7,38 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,62 (m, 2H); 7,74 (m, 1H); 8,30 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz); 8,43 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz)

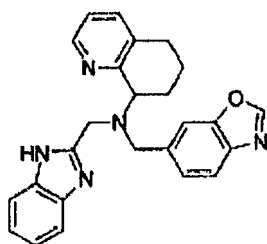
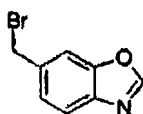
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (32 mg, 0,068 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9786 (280 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,81 (m, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 3,00 (m, 2H); 4,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 4,38 (s, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,59 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 4,77 (m, 1H); 7,46 (dd, 1H, *J* = 5,3, 6,8 Hz); 7,53 (m, 2H); 7,63 (m, 2H); 7,72 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,86 (dd, 1H, *J* = 7,8, 5,7 Hz); 8,04 (dt, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz); 8,34 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,49 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz); 8,70 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,32; 21,06; 27,74; 48,17; 55,59; 62,28; 114,23 (2C); 126,86; 126,16; 126,87; 127,16 (2C); 131,05; 140,23; 140,95; 144,03; 144,78; 148,10; 149,33; 149,68; 152,40

ES-MS *m/z* 440 (M + H); Anal. Calc. para C₂₃H₂₃N₅ · 2,91HBr · 1,7H₂O: C 43,52; H 4,65; N 11,03; Br 36,51. Encontrado: C 43,50; H 4,68; N 10,96; Br 36,58

Ejemplo 77

AMD9787: Preparación de (1H-bencimidazol-2-ilmetil)benzoxazol-6-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)aminaPreparación de 6-bromometilbenzoxazol

Se calentó a reflujo durante 22 horas una mezcla de 6-metilbenzoxazol (422 mg, 3,17 mmol), *N*-bromosuccinimida (677 mg, 3,80 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (78 mg, 0,48 mmol) en 6,3 ml de CCl₄. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del material bruto en gel de sílice (4% EtOAc/hexanos) condujo al compuesto del título en forma de cristales incoloros (257 mg, 38%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,64 (s, 2H); 7,42 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,5 Hz); 7,64 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 7,76 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,12 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General de N-alkilación: Se hizo reaccionar una solución de 6-bromometilbenzoxazol (113 mg, 0,533 mmol), yoduro potásico (4 mg, 0,02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,69 mmol) en 4,4 ml de CH₃CN con (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (168 mg, 0,444 mmol) a 60°C durante 16 horas. La purificación del material bruto por cromatografía flash en gel de sílice (600:5:1 EtOAc/MeOH/NH₄OH) dio un aceite amarillo (179 mg, 79%).

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución del aceite amarillo (173 mg, 0,339 mmol) en ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ 3:1 y luego se concentró. Se dividió el residuo entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃(ac) saturado y se

ES 2 269 465 T3

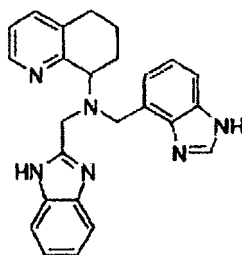
extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y concentraron dando el compuesto del título AMD9787 como una espuma amarilla (118 mg, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70 (m, 1H); 2,04 (m, 2H); 2,29 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,88 (2, 2H); 3,98 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 4,11 (m, 1H); 4,22 (d, 1H, $J = 17$ Hz); 7,19 (m, 3H); 7,42 (m, 2H); 7,62 (m, 3H); 7,71 (s, 1H), 8,01 (s, 1H); 8,73 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,23; 23,36; 29,06; 48,47; 53,88; 60,16; 110,74; 119,94; 121,52; 122,26; 125,07; 134,68; 137,25; 137,65; 139,20; 146,86; 150,08; 152,34; 155,73; 157,13

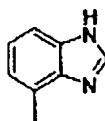
ES-MS m/z 410 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,2\text{EtOAc}$: C 70,76; H 5,94; N 15,99. Encontrado: C 70,88; H 5,83; N 16,07

Ejemplo 78



AMD9829: Preparación de (1H-benzimidazol-4-ilmetil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-metil-1H-benzimidazol



Se añadió ortoformiato de trimetilo (4,5 ml, 41 mmol) y ácido trifluoroacético (0,32 ml, 4,1 mmol) a una solución agitada de 2,3-diaminotolueno (1,00 g, 8,2 mmol) en 82 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, después se diluyó la mezcla con 200 ml de CH_2Cl_2 , se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) y H_2O (40 ml). Se volvieron a extraer las capas acuosas con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se concentró hasta que se obtuvo un sólido marrón anaranjado (1,07 g, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,23-7,18 (m, 1H); 7,10 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 2,64 (s, 3H)

Preparación de *tert*-butil éster de ácido 4-bromometilbencimidazol-1-carboxílico

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,4 g, 20 mmol) en 6 ml de THF a una solución agitada de 4-metil-1H-benzimidazol (1,05 g, 7,9 mmol) en 10 ml de THF. Después de 18 horas la mezcla se concentró hasta convertirse en un jarabe marrón. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (20:3 Hexanos/EtOAc) dio el producto deseado como un jarabe amarillo (1,66 g, 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,41 (s, 1H); 7,81 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,31-7,26 (m, 1H); 7,16 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 2,67 (s, 3H); 1,70 (s, 9H)

Se añadió *N*-bromosuccinimida (730 mg, 4,1 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (84 mg, 0,51 mmol) a una solución agitada de *tert*-butil éster de ácido 4-metilbencimidazol-1-carboxílico (800 mg, 3,4 mmol) en 7 ml de CCl_4 . Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 18 horas, después se filtró y se concentró dando un jarabe amarillo/naranja y cristales (1,4 g). La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (200:15 Hexanos/EtOAc) condujo al compuesto del título deseado como un jarabe amarillo (635 mg, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,48 (s, 1H); 7,95 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,5$ Hz); 7,42-7,34 (m, 2H); 4,96 (s, 2H); 1,71 (s, 9H)

ES 2 269 465 T3

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se añadió KI (3 mg, 0,02 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmol) a una solución agitada de (1-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (153 mg, 0,40 mmol) y *tert*-butil éster de ácido 4-bromometilbencimidazol-1-carboxílico (167 mg, 0,48 mmol) en 5 ml de CH₃CN y se calentó a 60°C la reacción durante 3 días. Se disolvió la espuma resultante en una mezcla de CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml). Después de 3 horas se concentró la solución, se volvió a disolver en H₂O (~ 1 ml) y se basificó con NaOH 1N. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se concentraron hasta obtener una espuma marrón clara. La purificación por cromatografía de columna en gel de sílice (200:3:2 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) condujo al producto deseado como una espuma amarilla clara (38 mg, 23%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 8,00 (s, 1H); 7,72 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz); 7,58-7,35 (m, 3H); 7,20-7,13 (m, 5H); 4,19-4,08 (m, 3H); 3,97 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,84 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 2,90-2,75 (m, 2H); 2,54-2,50 (m, 1H); 2,15-2,11 (m, 1H); 2,04-1,92 (m, 1H); 1,79-1,65 (m, 1H)

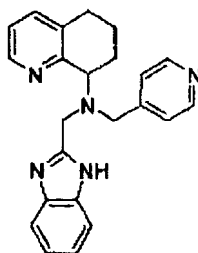
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (38 mg) a sal bromhidrato dio AMD9829.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ: 9,15 (s, 1H); 8,78 (dd, 1H, *J* = 5,7, 1,2 Hz); 8,39 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 7,8, 6,0 Hz); 7,49-7,42 (m, 1H); 7,41-7,36 (m, 2H); 7,28 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,15 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 4,89-4,83 (m, 1H); 4,54 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,40 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 4,34 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,16 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 3,06-3,03 (m, 2H); 2,56-2,52 (m, 1H); 2,31-2,22 (m, 2H); 1,97-1,94 (m, 1H)

¹³C-NMR (75,5 MHz, D₂O) δ: 150,4; 148,2; 141,0; 140,1; 140,0; 130,5; 130,0; 128,4; 126,9; 126,1; 123,7; 114,1; 113,6; 66,5; 63,1; 52,8; 49,1; 27,9; 21,0; 20,5

ES-MS *m/z* 409,3 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₄N₆ · 2,91HBr · 2,2H₂O: C 43,98; H 4,62; N 12,31; Br 33,94. Encontrado: C 44,22; H 4,75; N 12,11; Br 33,75

Ejemplo 79



AMD9780: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)piridin-4-ilmetil-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

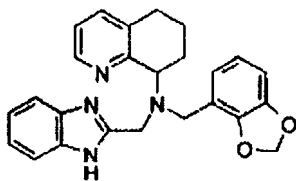
Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (136 mg, 0,64 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (120 mg, 0,32 mmol) y 4-piridincarboxaldehído (30 μl, 0,32 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la reacción durante 18 horas. Se suspendió el material bruto resultante en TFA puro (1 ml) y se agitó 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y se extrajo la mezcla resultante con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), luego se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación del material bruto por cromatografía radial (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) dio el compuesto del título (83 mg, 70%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,68-1,72 (m, 1H); 1,97-2,06 (m, 2H); 2,26-2,30 (m, 1H); 2,74-2,77 (m, 1H); 2,80-2,86 (m, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,92 (d, 2H, *J* = 16 Hz); 4,09 (dd, 1H, *J* = 9, 7 Hz); 4,17 (d, 1H, *J* = 16 Hz); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,36 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 7,44 (dd, 1H, *J* = 7, 1 Hz); 7,52 (ancho d, 1H, *J* = 7 Hz); 7,66 (ancho d, 1H, *J* = 7 Hz); 8,46 (dd, 2H, *J* = 5, 2 Hz); 8,70 (dd, 1H, *J* = 5, 1 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 21,2; 23,8; 29,0; 49,1; 53,0; 60,5; 110,9; 118,8; 121,4; 121,9; 122,5; 123,3; 133,7; 134,7; 137,4; 144,2; 146,9; 148,7; 149,8; 155,4; 156,9

ES-MS *m/z* 370 (M + H); Anal. Calc. para C₂₃H₂₃N₅ · 0,2H₂O · 0,2CH₂Cl₂: C 71,44; H 6,15; N 17,95. Encontrado: C 71,63; H 6,30; N 17,77

Ejemplo 80



AMD9781: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

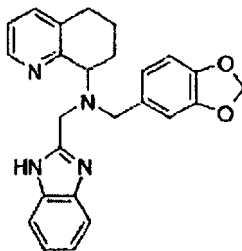
Seguendo el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (107 mg, 0,505 mmol) a una solución de 2,3-(metilendioxi)benzaldehído (57 mg, 0,379 mmol) y [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (140 mg, 0,371 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la reacción durante toda la noche. La purificación del aceite resultante por cromatografía radial en gel de sílice (placa TLC de 2 mm, 100:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) dio la amina N-alkilada (105 mg). Una solución de esta amina en TFA (2 ml) se agitó durante 1 hora, después se concentró a presión reducida y el material bruto obtenido se dividió entre CH_2Cl_2 (15 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). Se separaron las fases y se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía radial (placa TLC de 1 mm, 125:1:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) para dar AMD9781 (45% para dos etapas).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,61-1,76 (m, 1H); 1,93-2,09 (m, 2H); 2,21-2,31 (m, 1H); 2,64-2,90 (m, 2H); 3,67 (d, 1H, $J = 14,0$ Hz); 3,92 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz); 4,03 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,11 (dd, 1H, $J = 9,2, 6,8$ Hz); 4,21 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz); 5,89 (s, 2H); 6,64 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 6,71 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 6,98 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,11-7,23 (m, 3H); 7,40 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,55-7,63 (m, 2H); 8,64 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 21,54; 24,21; 29,31; 29,84; 47,82; 49,15; 60,63; 100,74; 107,42 (2 carbonos); 120,85; 121,70; 121,74 (2 carbonos); 122,34 (2 carbonos); 122,76 (2 carbonos); 134,80; 137,34 (2 carbonos); 145,98; 146,95 (2 carbonos); 147,07; 156,34; 157,45

ES-MS m/z 413 ($M + H$); Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$: C 70,34; H 6,04; N 13,12. Encontrado: C 70,44; H 5,98; N 12,88

Ejemplo 81



AMD9789: Preparación de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Seguendo el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210 mg, 0,99 mmol) a una solución de [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (125 mg, 0,33 mmol), piperonal (50 mg, 0,33 mmol) y AcOH (0,02 ml, 0,33 mmol) en 3,3 ml de THF y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se disolvió el producto bruto en una mezcla de CH_2Cl_2 (~ 2 ml) y ácido trifluoroacético (~ 2 ml). Después de 1,5 horas la mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en H_2O (~ 2 ml) y se basificó con NaOH 1N. Se extrajo la solución acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se concentraron dando un jarabe amarillo. Se purificó el producto por cromatografía de columna en gel de sílice (100:1:1 EtOAc : MeOH : NH_4OH) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (45 mg, 33%).

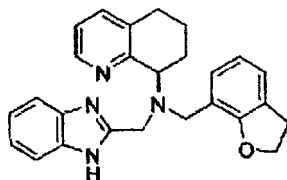
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,69 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 7,58 (ancho s, 2H); 7,43 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,21-7,16 (m, 3H); 6,99 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 6,79 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,5$ Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 5,86-5,85 (m, 2H); 4,15 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,09-4,06 (m, 1H); 3,98 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 3,64 (s, 2H); 2,91-2,80 (m, 1H); 2,74-2,67 (m, 1H); 2,27-2,17 (m, 1H); 2,06-1,64 (m, 2H); 1,75-1,64 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ : 159,2; 158,0; 149,4; 148,7; 148,5; 139,0; 136,5; 135,0; 124,0; 123,5; 123,3; 110,7; 109,5; 102,5; 61,8; 55,5; 49,9; 31,0; 25,0; 23,1

ES 2 269 465 T3

ES-MS m/z 413,3 ($M + H$); Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 0,8H_2O$: C 70,34; H 6,04; N 13,12. Encontrado: C 70,29; H 5,99; N, 12,75

Ejemplo 82



AMD9817: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(2,3-dihidrobencofuran-7-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (112 mg, 0,528 mmol) a una solución de 2,3-dihidrobencofuran-7-carboxaldehído (53,6 mg, 0,362 mmol) y [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (136 mg, 0,361 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla toda la noche. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa TLC de 1 mm, 125:1:1 $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$) dio la base libre deseada (48 mg, 33%).

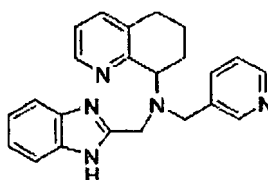
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (28 mg, 38%) dio AMD9817.

1H -NMR (D_2O) δ : 1,84-2,01 (m, 1H); 2,08-2,29 (m, 2H); 2,34-2,54 (m, 2H); 2,70-2,83 (m, 1H); 2,95-3,12 (m, 2H); 3,39 (d, 1H, $J = 12,7$ Hz); 3,57 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 4,37 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,48-4,73 (m, 3H); [4,60 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz)]; 6,52-6,56 (m, 2H); 6,91 (dd, 1H, $J = 6,1, 2,7$ Hz); 7,50 (dd, 2H, $J = 6,3, 2,8$ Hz); 7,58 (dd, 2H, $J = 6,6, 3,0$ Hz); 7,93 (dd, 1H, $J = 7,9, 5,9$ Hz); 8,39 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 8,73 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,48; 20,86; 27,43; 28,73; 50,35; 51,50; 63,64; 72,17; 113,74 (2 carbonos); 117,76; 121,22; 125,49; 126,17; 126,64; 127,73 (2 carbonos); 129,77; 130,53; 138,83 (2 carbonos); 140,34; 147,85; 150,58; 151,78; 157,51

ES-MS m/z 411 ($M + H$); Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_4O \cdot 2,2HBr \cdot 2,1H_2O$: C 49,86; H 5,21; N 8,94; Br 28,07. Encontrado: C 50,16; H 5,02; N 9,03; Br 27,68

Ejemplo 83



AMD9818: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)piridin-3-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Siguiendo el Procedimiento General B: Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (98 mg, 0,462 mmol) a una solución de 3-piridinacarboxaldehído (29 mg, 0,271 mmol) y [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (103 mg, 0,273 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la reacción toda la noche. La purificación del producto bruto por cromatografía radial (placa TLC de 1 mm, 80:1:1 $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$) dio la base libre deseada (64 mg, 50%).

Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (64 mg) a sal bromhidrato dio AMD9818 (69 mg, 78%).

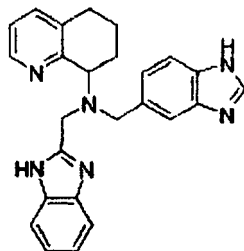
1H -NMR (D_2O) δ : 1,80-1,96 (m, 1H); 2,16-2,31 (m, 2H); 2,43-2,54 (m, 1H); 3,01-3,08 (m, 2H); 4,10 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz); 4,24 (d, 1H, $J = 13,9$ Hz); 4,43 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz); 4,61 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,72-4,75 (m, 1H); 7,58 (dd, 2H, $J = 6,5, 3,3$ Hz); 7,69 (dd, 2H, $J = 6,4, 3,4$ Hz); 7,81 (dd, 1H, $J = 8,2, 6,0$ Hz); 7,91 (dd, 1H, $J = 8,1, 6,0$ Hz); 8,36-8,41 (m, 2H); 8,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 8,74-8,79 (m, 2H)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 14,54; 20,29; 27,83; 48,39; 53,46; 61,54; 66,47; 114,23 (2 carbonos); 126,30; 127,29 (2 carbonos); 127,42; 130,76; 137,43; 140,23; 141,21; 141,25; 141,63; 147,43; 148,44; 149,92; 150,13

ES 2 269 465 T3

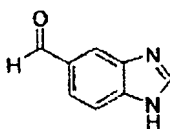
ES-MS m/z 370 (M + H); Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}N_5 \cdot 3,0HBr \cdot 1,8H_2O$: C 42,85; H 4,63; N 10,86; Br 37,19. Encontrado: C 43,22; H 4,66; N 10,69; Br 36,85

Ejemplo 84



AMD9828: Preparación de (1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 1H-benzoimidazol-5-carbaldehído



Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1,0 M en THF, 10 ml, 10 mmol) a una suspensión de ácido 5-benzimidazolcarboxílico (500 mg, 3,08 mmol) en 20 ml de THF a 0°C. Se calentó a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante 24 horas y después se calentó a 50°C durante otras 24 horas. Se añadió MeOH (4 x 5 ml) y se concentró la solución entre cada adición. Se secó a vacío el jarabe marrón resultante durante 3 horas. Se disolvió el jarabe en 100:1 CH_2Cl_2 :MeOH, se filtró a través de celita y se concentró hasta obtenerse una espuma marrón clara (300 mg, 66%). Se añadió óxido de manganeso (IV) (85%, 2,05 g, 20 mmol) a una solución agitada del alcohol bruto (300 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 y 0,8 ml de MeOH. Se calentó la suspensión a 40°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y filtró a través de celita. El filtrante se concentró hasta obtener una espuma amarilla clara (260 mg). La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (200:1:1 EtOAc:MeOH: NH_4OH) dio el compuesto del título como un polvo blanco (139 mg, 60%).

1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 10,0 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); 7,75 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz)

Utilizando el Procedimiento General BA: Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (353 mg, 1,65 mmol) a una solución de [1-(*tert*-butoxicarbonil)-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (215 mg, 0,57 mmol), 1H-benzimidazol-5-carbaldehído (81 mg, 0,57 mmol) y AcOH (0,03 ml, 0,55 mmol) en 5,5 ml de THF y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 24 horas. Se disolvió el producto bruto en una mezcla de CH_2Cl_2 (~ 2 ml) y ácido trifluoroacético (~ 2 ml). Después de 3 horas la mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en H_2O (~ 2 ml) y se basificó con NaOH 1N. Se extrajo la solución acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar una espuma amarilla. Se purificó el producto por cromatografía de columna en gel de sílice (100:2:1 EtOAc:MeOH: NH_4OH) dando el compuesto del título como una espuma amarilla clara (52 mg, 24%).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,68 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz); 7,95 (s, 1H); 7,56 (ancho s, 4H); 7,41 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz); 7,27 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,18-7,14 (m, 3H); 4,15 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 4,10-4,06 (m, 1H); 4,00 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz); 3,85 (d, 1H, $J = 13,2$ Hz); 3,77 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz); 2,90-2,73 (m, 1H); 2,73-2,68 (m, 1H); 2,26-2,21 (m, 1H); 2,08-2,00 (m, 2H); 1,79-1,64 (m, 1H)

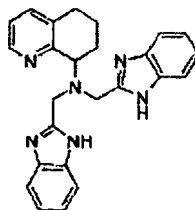
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (52 mg) a sal bromhidrato dio AMD9828.

1H -NMR (300, MHz, D_2O) δ : 8,81-8,78 (m, 2H); 8,43 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz); 7,95 (dd, 1H, $J = 8,1, 6$ Hz); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,44-7,35 (m, 5H); 4,85-4,79 (m, 1H); 4,64 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,46 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz); 4,07 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 4,00 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz); 3,08-3,05 (m, 2H); 2,51-2,48 (m, 1H); 2,35-2,22 (m, 2H); 1,98-1,93 (m, 1H)

^{13}C -NMR (75,5 MHz, D_2O) δ : 151,7; 150,6; 148,4; 141,1; 139,9; 136,8; 135,8; 130,1; 129,8; 129,5; 128,9; 126,8; 126,2; 115,2; 114,7; 113,4; 63,5; 57,3; 50,0; 27,9; 21,1; 20,5

ES-MS m/z 409,3 (M + H); Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_6 \cdot 2,9HBr \cdot 3,0H_2O$: C 43,07; H 4,76; N 12,05; Br 33,24. Encontrado: C 43,12; H 4,65; N 11,71; Br 33,39

Ejemplo 85

AMD9844: Preparación de bis-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se añadió 1-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-clorometilbencimidazol (115 mg, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) y yoduro potásico (3 mg, 0,02 mmol) a una solución agitada de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (7,64 mg, 28,5 mmol) en 3 ml de CH₃CN seco y se agitó la mezcla bajo atmósfera de argón a 60°C durante 4 horas. Se disolvió el aceite amarillo bruto en CH₂Cl₂ seco (2 ml) y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la mezcla resultante durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (10 ml) y luego se concentró a vacío para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. Se diluyó el concentrado con CH₂Cl₂ (20 ml) y se extrajo con NaOH 1N (30 ml). Se lavó la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) y luego se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío. La purificación por cromatografía radial en una placa de gel de sílice TLC de 2 mm (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 100:1:1 seguida de 50:1:1) condujo al aducto dibenzimidazol (134 mg, 49%, 2 etapas) como un aceite incoloro.

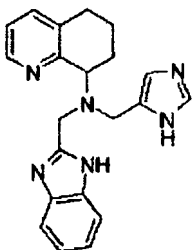
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la base libre (134 mg, 0,33 mmol) a sal bromhidrato dio AMD9844 como un sólido beige (192 mg).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,87-2,04 (ancho m, 1H); 2,15-2,37 (m, 2H); 2,41-2,55 (ancho m, 1H); 2,99-3,12 (m, 2H); 4,46 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz); 4,65 (d, 2H, *J* = 15,6 Hz); 4,92 (dd, 1H, *J* = 10,2, 6,3 Hz); 7,34-7,44 (m, 8H); 7,90 (dd, 1H, *J* = 8,1, 6,0 Hz); 8,38 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,29; 21,27; 27,77; 48,75; 63,05; 113,81; 126,33; 127,28; 130,82; 140,52; 141,10; 148,45; 148,80; 148,92

ES-MS *m/z* 409 (M + H); Anal. Calc. para C₂₅H₂₄N₆ · 3,0HBr · 1,8H₂O · 0,3C₄H₁₀O: C 44,58; H 4,80; N 11,91; Br 33,96. Encontrado: C 44,52; H 4,68; N 11,91; Br 33,94

Ejemplo 86

AMD9875: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Siguiendo el Procedimiento General B: Se hizo reaccionar 4(5)-imidazolcarboxaldehído (0,055 g, 0,57 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,164 g, 0,43 mmol) con NaBH(OAc)₃ (0,154 g, 0,73 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ durante 24 horas, después se purificó el material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) dando la amina terciaria deseada como un sólido blanco.

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido blanco (99 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector BOC, seguida de precipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9875 (97 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,83-1,97 (m, 1H); 2,15-2,26 (m, 2H); 2,39-2,46 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 4,05 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,21 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,59 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,75 (dd, 1H, *J* = 6,0, 10,2

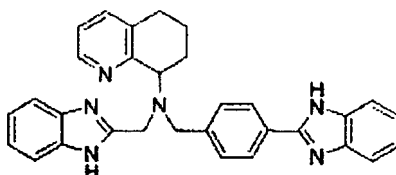
ES 2 269 465 T3

Hz); 7,35 (s, 1H); 7,59-7,65 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H, $J = 6,6, 7,2$ Hz); 8,38 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 8,48 (s, 1H); 8,72 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz)

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 20,32; 20,66; 27,72; 46,28; 48,05; 61,54; 114,16; 118,98; 126,13; 127,27; 129,11; 130,73; 134,90; 140,07; 140,87; 148,31; 149,87; 150,31

ES-MS m/z 359 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6 \cdot 3,0\text{HBr} \cdot 2,6\text{H}_2\text{O}$: C 38,92; H 4,70; N 12,97; Br 36,99. Encontrado: C 39,02; H 4,59; N 12,72; Br 37,02

Ejemplo 87



AMD9575: Preparación de [4-(1H-benzimidazol-2-il)bencil]-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(bencimidazol-2-il)benzaldehído

Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente una solución de 2-nitroanilina (0,41 g, 3,0 mmol) y 4-clorocarbo-
nilbenzoato de metilo (0,65 g, 3,3 mmol) en THF (3,7 ml) y piridina (0,8 ml). Se diluyó la reacción con bicarbonato
sódico saturado (10 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml).
Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar (2-
nitrofenil)tereftalato de metilo como un sólido blanco (0,70 g, 78%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,97 (s, 3H); 7,25 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,74 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,04 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 8,20 (s, 1H (NH)), 1H); 8,20 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 8,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,99 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz)

Se añadió polvo de hierro (tamiz $< 5 \mu\text{m}$, 0,12 g, 2,1 mmol) a una solución de (2-nitrofenil)tereftalato de metilo
(0,23 g, 0,76 mmol) en 2,5 ml de ácido acético glacial y se agitó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la
mezcla, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y concentró a presión reducida. Se dividió el residuo entre
10 ml de bicarbonato sódico saturado y 10 ml de acetato de etilo, se separaron las fases y se lavó la capa orgánica
con NaHCO_3 saturado (10 ml). Se secó el extracto orgánico (MgSO_4), se filtró y concentró par dar 4-(bencimidazol-
2-ilmetil)benzoato de metilo ciclado (0,163 g, 86%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,96 (s, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,53 (ancho, 1H); 7,84 (ancho, 1H); 8,17 (m, 4H); 9,65 (ancho, 1H (NH))

Se añadió una solución de DIBAL - H (5,0 ml, 1,0M en THF, 5,0 mmol) a una solución de 4-(bencimidazol-2-
il)benzoato de metilo (0,23 g, 0,9 mmol) en 10 ml de THF a 0°C . Se dejó que la reacción se calentase a temperatura
ambiente, se agitó durante 1 hora y se enfrió rápidamente con una solución de tartrato de sodio y potasio saturada
(20 ml). Se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 1 hora, se separaron las fases y se secó la capa orgánica
(MgSO_4), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (7% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dando
4-(bencimidazol-2-il)bencil alcohol (0,175 g, 87%).

^1H -NMR (CD_4OD) δ : 3,30 (s, 1H (OH)); 4,69 (s, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,53 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,60 (m, 2H); 8,07 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz)

Se disolvió el 4-(bencimidazol-2-il)bencil alcohol anterior (0,175 g, 0,78 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y 8 ml de
THF, se trató con MnO_2 activado (0,68 g, 7,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la
mezcla a través de celita, se lavó la torta con CH_2Cl_2 , se eliminó el disolvente del eluyente a presión reducida dando
4-(bencimidazol-2-il)benzaldehído (92 mg, 42%).

^1H -NMR (CD_4OD) δ : 7,28 (m, 2H); 7,60 (ancho, 1H (NH)); 7,65 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 8,09 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 8,30 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 10,08 (s, 1H (CHO))

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió ácido acético (90 μl) y triacetoxiborohidruro sódico (68 mg, 0,32 mmol) a una solución de 4-(bencimidazol-2-il)benzaldehído (39 mg, 0,175 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-
bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (60 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de THF y se agitó la
mezcla a 60°C durante 3 horas. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice (0,7%
 $\text{MeOH}/0,5\% \text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ condujo a la [4-(1H-benzimidazol-2-il)bencil]-(N-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-
ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina deseada (30 mg, 39%) como escamas de un sólido blanco.

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,72 (s, 10H); 1,97 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,73 (m, 2H); 3,80 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,00 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,35 (m, 1H); 4,71 (s, 2H); 7,00 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 7,24 (m, 3H); 7,33 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,47 (ancho, 1H); 7,53 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,63 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,67 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,79 (ancho, 1H); 8,39 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz); 9,92 (ancho, 1H (NH))

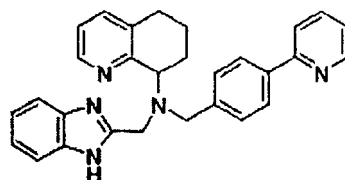
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (30 mg) a sal bromhidrato dio AMD9575 (0,026 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,92 (ancho m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,47 (ancho m, 1H); 3,06 (ancho m, 2H); 3,78 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 3,92 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,44 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 4,80 (m, 1H); 7,01 (dd, 2H, *J* = 6,0, 3,2 Hz); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,43 (dd, 2H, *J* = 3,2, 6,0 Hz); 7,54 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,58 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,3 Hz); 7,74 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,3 Hz); 7,97 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,44 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,81 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 19,74; 20,48; 27,23; 49,56; 55,99; 62,95; 113,15 (2C); 113,40 (2C); 120,78 (2C); 125,49 (2C); 125,62; 126,33 (2C); 126,41 (2C); 129,83; 130,79 (2C); 139,23 (2C); 140,50; 141,69; 146,89; 147,76 (2C); 149,95; 150,89

ES-MS *m/z* 485 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₂₈N₆ · 3,0HBr · 3,6H₂O: C 46,90; H 4,86; N 10,59; Br 30,35. Encontrado: C 46,93; H 4,74; N 10,41; Br 30,34

Ejemplo 88



AMD9719: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-pirid-2-ilbencil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (192 mg, 0,906 mmol) a una solución de (1-tert-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (174 mg, 0,462 mmol) y 4-pirid-2-ilbencenocarboxaldehído (161 mg, 0,879 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla durante toda la noche. La purificación del producto bruto por cromatografía radial (placa TLC de 2 mm, 100:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH/dio la base libre (0,135 g, 66%).

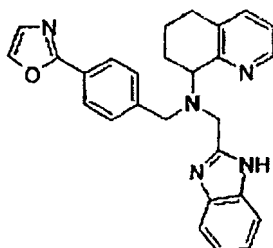
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (135 mg) a sal bromhidrato dio AMD9719 (0,154 mg, 69%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,86-2,00 (m, 1H); 2,19-2,37 (m, 2H); 2,44-2,54 (m, 1H); 3,03-3,11 (m, 2H); 3,90 (d, 1H, *J* = 12,7 Hz); 3,98 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz); 4,50 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz); 4,68 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz); 7,29 (dd, 2H, *J* = 6,4, 3,3 Hz); 7,40-7,48 (m, 4H); 7,53 (dd, 2H, *J* = 6,2, 3,1 Hz); 7,69 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 7,90-7,99 (m, 2H); 8,44 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 8,51 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 8,62 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz); 8,81 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 19,95; 20,58; 27,38; 49,79; 56,32; 63,04; 113,36 (2 carbonos); 125,41; 125,71; 125,78; 126,21 (2 carbonos); 127,29 (2 carbonos); 129,66; 129,93; 130,91 (2 carbonos); 139,31; 140,63; 140,95; 146,80 (2 carbonos); 147,89 (2 carbonos); 150,18; 150,59; 151,15

ES-MS *m/z* 446 (M + H); Anal. Calc. para C₂₉H₂₇N₅ · 3,1HBr · 2,0H₂O: C 47,56; H 4,69; N 9,56; Br 33,82. Encontrado: C 47,60; H 4,76; N 9,44; Br 33,93

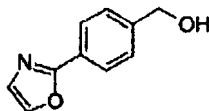
Ejemplo 89



ES 2 269 465 T3

AMD9750: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(oxazol-2-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(oxazol-2-il)bencil alcohol (B.A. Anderson y col.. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8634):



Se añadió n-butilitio (1,83 ml de una solución 2,4M en hexanos, 4,4 mmol) a una solución de oxazol (0,285 ml, 4 mmol) en 40 ml de THF a -78°C y se agitó la reacción durante 30 minutos a -78°C, se le añadió cloruro de cinc (12 ml de una solución 1M en THF, 12 mmol). A continuación se dejó calentar lentamente la mezcla a 0°C y se agitó durante 45 minutos. Se añadió una solución de 4-bromobenzoato de metilo (0,860 g, 4 mmol) en 10 ml de THF, seguido de una solución de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (140 mg, 0,2 mmol) y n-butillitio (0,17 ml de una solución 2,4M en hexanos, 0,4 mmol) en 4 ml de THF. Se calentó a reflujo la mezcla marrón oscuro resultante y se agitó durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml), luego se lavó con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) dando el 4-(oxazol-2-il)benzoato de metilo deseado (340 mg, 42%) como un aceite amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,94 (s, 3H); 7,28 (s, 1H); 7,76 (m, 1H); 8,09 (m, 4H)

Se añadió DIBAL - H (4 ml, de una solución 1,0M en diclorometano, 4 mmol) a una solución de 4-(oxazol-2-il)benzoato de metilo (0,203 g, 1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ a 0°C durante 10 minutos. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 2 horas y se enfrió rápidamente con una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y potasio (20 ml) y se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 60 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dando el alcohol del título (0,156 g, 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,42 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz (*OH*)); 4,77 (s, 2H, *J* = 6,0 Hz); 7,24 (s, 1H); 7,47 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,71 (s, 1H); 8,05 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,102 ml, 1,34 mmol) y trietilamina (0,250 ml, 1,79 mmol) a una solución de 4-(oxazol-2-il)bencil alcohol (156 mg, 0,89 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. El mesilato resultante se obtuvo como un polvo blanco fino y se utilizó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,67 (s, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,74 (s, 1H); 8,07 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz)

Utilizando el procedimiento general de alquilación: Se añadió (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (113 mg, 0,3 mmol) a una solución del mesilato anterior (56 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (60 mg, 0,44 mmol) y KI (2 mg, 0,01 mmol) en 10 ml de CH₃CN y se agitó la mezcla a 60°C durante 16 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) condujo al producto *N*-alquilado (89 mg, 93%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,73 (s, 9H), 2,03 (m, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,81 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,04 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,34 (dd, 1H, *J* = 9,1, 6,2 Hz); 4,67 (s, 2H); 7,03 (m, 1H); 7,11-7,17 (m, 2H); 7,26 (m, 4H); 7,57-7,68 (m, 5H); 8,44 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

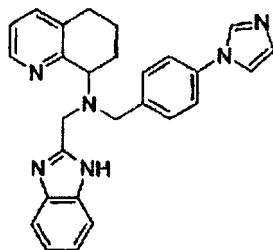
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión de la amina anterior (89 mg, 0,020 mmol) a sal bromhidrato AMD9750 (14 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,07 (m, 1H); 2,26 (m, 2H); 2,44 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,81 (m, 3H); 4,42 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,18 (s, 1H); 7,24 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,83 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,43 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,82 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,42; 21,07; 27,83; 50,52; 56,69; 63,49; 113,67 (2C); 125,02; 126,14 (2C); 126,23 (2C); 126,69; 140,41; 130,81 (2C); 139,74; 140,35; 141,01; 148,33; 150,69; 151,41; 156,23; 161,09

ES-MS *m/z* 436 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₅N₅O · 2,9HBr · 2,0H₂O: C 45,92; H 4,55; N 9,92; Br 32,81. Encontrado: C 46,01; H 4,65; N 9,55; Br 32,75

Ejemplo 90



AMD9755: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(4-imidazol-1-yl)benzyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl) amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General B: Se hizo reaccionar 4-(imidazol-1-yl)benzaldehído (0,075 g, 0,44 mmol) y (1-tert-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina (0,107 g, 0,29 mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,171 g, 0,81 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 durante 24 horas. Luego se purificó el producto bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (25:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) dando 0,091 g (58%) de la amina terciaria como un sólido blanco.

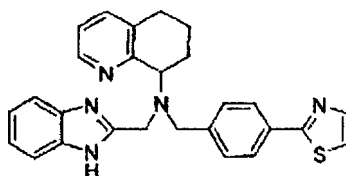
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido blanco (91 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector BOC, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9755 (89 mg) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,86-2,02 (m, 1H); 2,22-2,36 (m, 2H); 2,48-2,52 (m, 1H); 3,06-3,08 (m, 2H); 3,90 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 3,98 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz); 4,90 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,69 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,79-4,87 (m, 1H, solapado con HOD); 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz); 7,31 (dd, 1H, $J = 1,2, 1,5$ Hz); 7,39-7,46 (m, 4H); 7,54-7,61 (m, 3H); 7,98 (dd, 2H, $J = 6,0, 7,8$ Hz); 8,45 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 8,67 (s, 1H); 8,82 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 21,03; 21,67; 28,46; 50,80; 57,18; 64,09; 114,49; 121,28; 121,87; 122,61; 126,80; 127,32; 131,06; 132,52; 134,10; 134,84; 139,32; 140,40; 141,74; 148,99; 151,26; 152,38

ES-MS m/z 435 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 3,2\text{HBr} \cdot 3,4\text{H}_2\text{O}$: C 42,97; H 4,81; N 11,14; Br 33,88. Encontrado: C 43,00; H 4,61; N 10,89; Br 33,93

Ejemplo 91



AMD9757: Preparación de [4-(2-tiazol-2-yl)benzyl]-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(2-tiazolil)benzaldehído

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,09 g, 0,08 mmol) y K_2CO_3 (0,33 g, 2,4 mmol) a una solución de 2-bromotiazol (0,26 g, 1,6 mmol) y ácido 4-formilfenilbórico (0,48 g, 3,2 mmol) en 16 ml de tolueno y se agitó a reflujo la solución durante 16 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4), filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dando 4-(2-tiazolil)benzaldehído (45 mg, 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,45 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 7,90 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz); 7,97 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 8,15 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 10,07 (s, 1H (CHO))

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (77 mg, 0,36 mmol) a una solución de 4-(2-tiazolil)benzaldehído (45 mg, 0,24 mmol) y (1-tert-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)amina (81 mg, 0,21 mmol) en 2,5 ml de diclorometano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La purificación del producto bruto por cromatografía radial en gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1:98) dio la amina deseada (34 mg, 28%) como escamas de un sólido blanco.

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,73 (m, 10H); 1,97 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,84 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,03 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz); 4,32 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,10 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,18 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,27 (m, 4H); 7,58 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,60 (m, 2H); 7,78 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz); 8,45 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

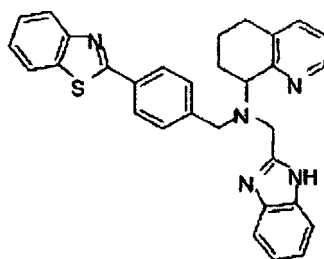
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido anterior (34 mg) a sal bromhidrato dio AMD9757 (34 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,86 (ancho m, 1H); 2,23 (m, 2H); 2,43 (ancho m, 1H); 3,03 (ancho m, 2H); 3,70 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,84 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,42 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,62 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,77 (m, 1H); 7,21 (d, 2H, *J* = 12,6 Hz); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,40 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,45 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,66 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz); 7,83 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz); 7,94 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,78 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,43; 21,07; 27,85; 50,29; 56,73; 63,57; 113,70 (2C); 121,82; 126,19; 126,58 (4C); 130,42; 131,10 (2C); 139,75 (2C); 140,01; 140,13 (2C); 141,08; 148,36 (2C); 150,78; 151,54

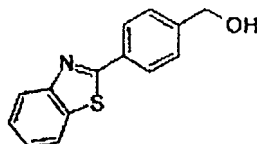
ES-MS *m/z* 452 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₅N₅S · 3,0HBr · 2,0H₂O: C 44,21; H 4,41; N 9,55; Br 33,04. Encontrado: C 44,26; H 4,37; N 9,29; Br 33,04

Ejemplo 92



AMD9595: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[4-(benzotiazol-2-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il) amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(benzotiazol-2-il)-bencil alcohol



Se añadió DIBAL-H (20 ml, de una solución 1,0M en THF, 20 mmol) a una solución de 4-(benzotiazol-2-il) benzoato de metilo a 0°C (1,08 g, 4 mmol) (preparado según describen A. Brembilla, D. Roizard y P. Lochon, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3379) en 20 ml de THF durante 10 minutos. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 2 horas, luego se añadió una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y se agitó rápidamente la mezcla bifásica durante 60 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 20 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía de columna en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dando el compuesto del título (0,69 g, 75%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 4,69 (s, 2H); 7,43 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,53 (m, 3H); 7,99 (m, 1H); 8,06 (m, 3H)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,092 ml, 1,2 mmol) y trietilamina (0,210 ml, 1,5 mmol) a una solución de 4-(benzotiazol-2-il)bencil alcohol (227 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el mesilato como un polvo blanco fino y se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,06 (s, 3H); 5,28 (s, 2H); 7,38 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz); 7,49 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz); 7,52 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,90 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz); 8,05 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz); 8,11 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz)

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se agitó a 70°C durante 3 horas una solución del mesilato anterior (1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,093 ml, 1,2 mmol), yoduro potásico (13 mg, 0,10 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (400 mg, 1,1 mmol) en 10 ml de CH₃CN. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (10:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio el producto alquilado (1H-*N*-*t*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-[4-(benzotiazol-2-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (354 mg, 71%).

ES 2 269 465 T3

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63 (s, 9H); 2,06 (m, 3H); 2,25 (m, 1H); 2,75 (m, 2H); 3,81 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,02 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,34 (dd, 1H, *J* = 8,3, 6,8 Hz); 4,65 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz); 4,69 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz); 7,03 (m, 1H); 7,09-7,11 (m, 2H); 7,30 (m, 4H); 7,46 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,62 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz); 7,69 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz); 7,85 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz); 8,00 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz); 8,44 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz)

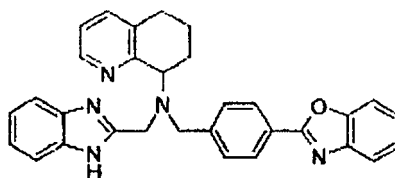
5 Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (80 mg) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector *N*-*tert*-butoxicarbonilo dio AMD9595 (14 mg) como un sólido cristalino blanco.

10 ¹H-NMR (D₂O) δ: 1,85 (m, 1H); 2,18 (m, 2H); 2,41 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,54 (dd, 2H, *J* = 14,1, 7,2 Hz); 3,71 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz); 4,40 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 4,60 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 7,00 (dd, 1H, *J* = 6,0, 3,0 Hz); 7,11 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,41 (m, 4H); 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz); 7,55 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,89 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,97 (m, 2H); 8,43 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

15 ¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,46; 21,08; 26,83; 51,44; 56,69; 62,35; 113,56 (2C); 121,81; 122,57; 126,26; 126,44; 126,94; 130,27; 130,61; 139,73; 140,02; 148,43; 151,69; 151,44; 158,83

ES-MS *m/z* 501 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₂₇N₅S · 3HBr · 3H₂O: C 46,63; H 4,54; N 8,77; Br 30,02. Encontrado: C 46,88; H 4,46; N 8,66; Br 29,84

Ejemplo 93



AMD9615: Preparación de [4-(benzoxazol-2-il)bencil]-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(benzoxazol-2-il)bencil alcohol

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 2-nitrofenol (0,50 g, 3,6 mmol) y metil 4-clorocarbonilbenzoato (0,79 g, 4,0 mmol) en 4,5 ml de THF y piridina (0,9 ml). Se diluyó la reacción con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a presión reducida para dar diéster de ácido (2-nitrofenil)tereftálico como un sólido amarillo (1,03 g, 96%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,98 (s, 3H); 7,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,47 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,74 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 8,18 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 8,19 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 8,27 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Se añadió polvo de hierro (tamiz < 5 μm, 0,51 g, 9,0 mmol) a una solución del diéster de ácido (2-nitrofenil)tereftálico (1,02 g, 3,3 mmol) en 11 ml de ácido acético glacial y se agitó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se dividió el residuo entre 25 ml de bicarbonato sódico saturado y 25 ml de acetato de etilo, se separaron las fases y se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado (25 ml). Se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) dando (2-hidroxifenil)tereftalato de metilo (0,37 g, 44%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,98 (s, 3H); 6,95 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,07 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,19 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,28 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,98 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 8,18 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución de (2-hidroxifenil)tereftalato de metilo (0,35 g, 1,3 mmol) en ácido polifosfórico (~ 5 ml). Se enfrió a 0°C la solución, se añadió agua (100 ml) y se introdujo K₂CO₃ sólido hasta que se obtuvo un pH de 7-9. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y concentró para dar 4-(benzoxazol-2-il)benzoato de metilo ciclado (0,15 g, 45%) como un polvo beige.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,98 (s, 3H); 7,40 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,20 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 8,34 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz).

Se añadió DIBAL - H (4,0 ml, 1,0M en THF, 4,0 mmol) a una solución de 4-(benzoxazol-2-il)benzoato de metilo (0,20 g, 0,8 mmol) en 8 ml de THF a -78°C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se enfrió rápidamente con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (15 ml). Se agitó enérgicamente

ES 2 269 465 T3

la mezcla bifásica durante 1 hora, se separaron las fases y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y concentró para dar el alcohol del título (0,16 g, 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,80 (t, 1H, (OH)); 4,82 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 7,36 (m, 2H); 7,55 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,60 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 8,26 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (75 μl, 1,0 mmol) a una solución de 4-(benzoxazol-2-il)bencil alcohol (0,16 g, 0,7 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) en 7 ml de THF y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron y concentraron dando el mesilato (0,20 g, 93%) como un sólido cristalino amarillo pálido.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,00 (s, 3H), 5,33 (s, 2H); 7,38 (m, 2H); 7,60 (m, 3H); 7,78 (m, 1H); 8,32 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se hizo reaccionar (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,27 g, 0,72 mmol) con una solución del mesilato anterior (0,20 g, 0,66 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol) y yoduro potásico (6 mg, 30 μmol) en 7 ml de CH₃CN a 60°C durante 4 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (4% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto *N*-alquilado (0,23 g, 59%) como escamas de un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,74 (s, 10H), 2,01 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,87 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,08 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,35 (m, 1H); 4,70 (s, 2H); 7,00-7,20 (m, 3H); 7,30-7,40 (m, 5H); 7,55-7,65 (m, 3H); 7,68 (m, 1H); 7,87 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 8,42 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

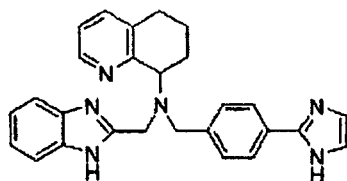
Siguiendo el Procedimiento General D: La conversión del material anterior (90 mg) a sal bromhidrato dio AMD9615 (0,10 g) como un sólido marrón pálido.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,86 (ancho m, 1H); 2,08 (m, 2H); 2,34 (ancho m, 1H); 3,00 (ancho m, 2H); 3,04 (d, 1H); 3,50 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 4,30 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,52 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,66 (m, 1H); 6,91 (ancho d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 6,95 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,30 (ancho s, 2H); 7,32 (s, 2H); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,49 (ancho m, 2H); 7,98 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz); 8,44 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,32; 21,00; 27,87; 50,20; 55,90; 63,25; 111,25; 113,57 (2C); 119,04; 124,64; 125,47; 126,12 (2C); 126,26 (2C); 126,99 (2C); 139,68 (2C); 139,87; 140,26; 141,00; 148,49 (2C); 149,88; 150,63; 151,29; 162,00

ES-MS *m/z* 486 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₂₇N₅O · 2,1HBr · 0,9H₂O: C 55,18; H 4,62; N 10,38; Br 25,28. Encontrado: C 55,18; H 4,65; N 10,39; Br 25,28

Ejemplo 94



AMD9716: Preparación de [4-(1*H*-imidazol-2-il)-bencil]-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de metil [(*N*-ácido sulfónico dimetilamida)imidazol-2-il]bencil alcohol

Se añadió *n*-butillitio (3,2 ml, 2,42M en THF) a una solución de dimetilamida de ácido imidazol-1-sulfónico (1,03 g, 5,9 mmol) en 5,9 ml de THF a -78°C y se agitó la solución a -78°C durante 15 minutos. Se añadió a esta mezcla una solución de cloruro de cinc (0,80 g, 5,9 mmol) en 4,4 ml de THF a -78°C, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió a la mezcla resultante tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,27 g, 0,2 mmol), una solución de 4-bromobenzoato de metilo (0,85 g, 3,9 mmol) en 2,6 ml de THF y cloruro de cinc (1,6 g, 11,8 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 6 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con NH₄Cl saturado (50 ml), se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con salmuera (1 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) dando [(*N*-ácido sulfónico dimetilamida)imidazol-2-il]benzoato de metilo (0,56 g, 47%) como un sólido marrón.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,53 (s, 6H); 3,95 (s, 3H); 7,14 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,79 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,12 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz)

ES 2 269 465 T3

Se añadió una solución de DIBAL-H (9,1 ml, 1,0M en THF) a una solución de [(N-ácido sulfónico dimetilamida)imidazol-2-il]benzoato de metilo (0,56 g, 1,8 mmol) en 18 ml de THF a -78°C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se enfrió rápidamente con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (25 ml). Se agitó enérgicamente la mezcla bifásica durante 1 hora, se separaron las fases y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y concentró para dar metil [(N-ácido sulfónico dimetilamida)imidazol-2-il]bencil alcohol (0,39 g, 76%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,49 (s, 6H); 4,72 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,36 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,45 (s, 1H); 7,61 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,15 ml, 1,9 mmol) a una solución del alcohol anterior (0,39 g, 1,4 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,1 mmol) en 14 ml de THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El mesilato resultante (0,50 g) se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,54 (s, 6H); 3,00 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,48 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,75 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz)

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se hizo reaccionar una solución del mesilato anterior (0,29 g, 0,8 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y yoduro potásico (10 mg, 40 μmol) en 9 ml de CH₃CN con (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,31 g, 0,8 mmol) a 60°C durante 16 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (6% MeOH/CH₂Cl₂) dio la amina deseada (0,25 g, 48%) como escamas de un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,72 (s, 10H); 1,93 (m, 2H); 2,13 (m, 1H); 2,27 (s, 6H); 2,74 (m, 2H); 3,90 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,25 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,26 (m, 1H); 4,55 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 4,65 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 7,00 (m, 2H); 7,26 (m, 4H); 7,44 (m, 4H); 7,66 (m, 1H); 7,75 (m, 1H), 8,44 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz)

Se calentó a reflujo durante 16 horas una solución del imidazolilamina protegida anterior (0,25 g, 0,5 mmol) en HCl 2M (4 ml). Se diluyó la mezcla con NaOH acuoso al 15% (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, concentró y purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar la amina deseada (0,10 g, 60%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 2,13 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,52 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 3,62 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz); 3,88 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,00 (m, 1H); 4,06 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 7,02 (s, 2H); 7,15-7,25 (m, 5H); 7,38 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,57 (m, 2H); 7,66 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 8,63 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz)

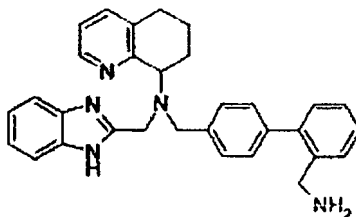
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del sólido anterior (100 mg) a sal bromhidrato dio AMD9716 (0,125g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,87 (ancho m, 1H); 2,26 (m, 2H); 2,47 (ancho m, 1H); 3,05 (ancho m, 2H); 3,87 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,94 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz); 4,45 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,64 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 4,75 (m, 1H); 7,25 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,37 (s, 4H); 7,42 (s, 2H); 7,47 (dd, 2H, *J* = 3,0, 6,0 Hz); 7,95 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz); 8,42 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,80 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 28,72; 29,38; 36,15; 58,51; 65,13; 71,86; 122,09 (2C); 128,20 (2C); 130,21; 134,22 (2C); 134,43 (3C); 138,98; 139,62 (2C); 148,16 (2C); 149,34 (2C); 156,51 (2C); 159,04; 159,98

ES-MS *m/z* 435 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₆N₆ · 3,2HBr · 1,4H₂O: C 45,61; H 4,74; N 11,34; Br 34,64. Encontrado: C 45,61; H 4,81; N 11,37; Br 34,65

Ejemplo 95



AMD9841: Preparación de (2'-aminometilbifenil-4-ilmetil)-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,72 mmol) seguida de 4'-bromometil-2-cianobifenilo (0,303 g, 1,11 mmol) a una solución de (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimi-

ES 2 269 465 T3

dazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (0,194 g, 0,51 mmol) en 5 ml de CH₃CN y se calentó a 60°C la mezcla resultante durante 25 horas. La purificación del material bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) dio una espuma de color tostado (79 mg).

Se disolvió en intermedio anterior (79 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de metanol saturado en NH₃ en un recipiente de hidrogenación Parr. Se enjuagó níquel Raney (50 mg) con MeOH (3x), se transfirió a un recipiente de hidrogenación que contenía el nitrilo y se hidrógeno la mezcla a 50 psi durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite[®] y se lavó la torta con metanol. Se concentró el eluyente a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) condujo a 36 mg (54%) de la base libre del compuesto del título como una espuma blanca.

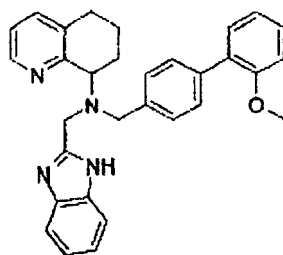
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma blanca (36 mg) a sal bromhidrato, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9841 (35 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,87-2,00 (m, 1H); 2,22-2,39 (m, 2H); 2,45-2,51 (m, 1H); 3,06-3,09 (m, 2H); 3,84-3,96 (m, 4H); 4,53 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,70 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,78-4,85 (m, 1H, solapado con HOD); 6,26 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 6,96 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,31 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,34-7,43 (m, 3H); 7,51-7,55 (m, 2H); 7,60-7,64 (m, 2H); 7,96 (dd, 1H, *J* = 6,0, 8,1 Hz); 8,44 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,50; 21,00; 27,90; 40,58; 50,45; 56,75; 63,43; 113,93; 126,12; 126,78; 128,91; 128,99; 129,14; 129,36; 130,05; 130,55; 130,57; 131,06; 135,97; 139,48; 139,71; 141,05; 141,20; 148,30; 150,94; 152,15

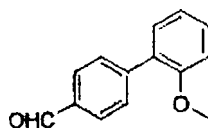
ES-MS *m/z* 474 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₃₁N₅ · 3,0HBr · 2,2H₂O: C 49,25; H 5,12; N 9,26; Br 31,71. Encontrado: C 49,31; H 5,21; N 9,13; Br 31,62

Ejemplo 96



AMD9785: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(2'-metoxibifenil-4-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 2'-metoxibifenil-4-carboxaldehído



Se añadió una solución 2M de Na₂CO₃ (1,6 ml) y Pd(PPh₃)₄ (63 mg, 0,055 mmol) a una solución desgasificada agitada de 4-bromobenzaldehído (218 mg, 1,18 mmol) y ácido 2-metoxibencenobórico (188 mg, 1,24 mmol) en DME/THF (5ml, 4:1). Se lavó abundantemente la mezcla de reacción con argón y se mantuvo bajo argón mientras se calentaba a 85°C durante toda la noche. A continuación se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Se lavó la capa acuosa con EtOAc (2 x 10 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. La purificación del aceite resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (Hexanos/Et₂O, 80:20) condujo al compuesto del título (230 mg, 92%) como un aceite claro.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,84 (s, 3H); 7,01-7,09 (m, 2H); 7,33-7,39 (m, 2H); 7,71 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 7,93 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 10,05 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (83 mg, 0,39 mmol) a una solución agitada de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (95 mg, 0,25 mmol) y 2'-metoxi-bifenil-4-carboxaldehído (55 mg, 0,26 mmol) y en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio la amina deseada (75 mg, 52%) como un aceite puro.

ES 2 269 465 T3

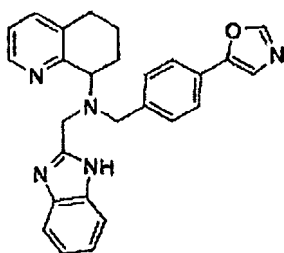
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión del aceite anterior (34 mg, 0,059 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector *N-tert*-butoxicarbonilo seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9785 (25 mg, 63%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,89-1,94 (m, 1H); 2,20-2,27 (m, 2H); 2,31-2,44 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,76 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,84 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 4,47 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,63 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,74-4,89 (m, 1H, solapado con HOD); 6,36 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 6,96 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,02-7,05 (m, 3H); 7,19 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,1, 7,8 Hz); 7,44 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,56 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,93 (dd, 1H, *J* = 7,2, 6,6 Hz); 8,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 19,71; 20,15; 27,08; 49,63; 55,13; 55,91; 62,54; 111,67; 113,02; 120,58; 125,29; 125,91; 128,68; 129,09; 129,32; 129,76; 130,34; 134,47; 137,26; 138,86; 140,17; 147,45; 150,22; 151,23; 155,17

ES-MS *m/z* 475 (M + H); Anal. Calc. para C₃₁H₃₀N₄O · 2,1HBr · 1,3H₂O: C 55,74; H 5,24; N 8,39; Br 25,12. Encontrado: C 55,67; H 5,26; N 8,27; Br 25,30

Ejemplo 97



AMD9791: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(4-oxazol-5-il-bencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Preparación de 4-(oxazol-5-il)benzaldehído

Se añadió MnO₂ activado (1,01 g, 11,6 mmol) a una solución agitada de 4-(oxazol-5-il)bencil alcohol (0,23 g, 1,31 mmol) (preparada según describen Tanaka, A.; Terasawa, T.; Hagihara, H.; Sakuma, Y.; Ishibe, N.; Sawada, M.; Takasugi, H.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2390-2410) en CH₂Cl₂/MeOH (20:1, 10,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda la noche. Luego se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (10 ml) y se filtró a través de Celite[®] lavándose con CHCl₃. Se concentró el filtrado para dar el aldehído bruto como un sólido beige (0,164 g) que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,52 (s, 1H); 7,82 (d, 2H, *J* = 9 Hz); 7,95 (d, 2H, *J* = 9 Hz); 7,99 (s, 1H); 10,02 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió NaBH(OAc)₃ (107 mg, 0,50 mmol) a una solución agitada de (1-*tert*-butoxicarbonil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amina (133 mg, 0,35 mmol) y 4-(oxazol-5-il)benzaldehído (80 mg, 0,45 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. Se disolvió el aceite bruto resultante en CH₂Cl₂/TFA (1:1, 2 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Luego se concentró la reacción y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH 1N (30 ml). Se lavó la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. La purificación de la espuma bruta por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) dio la amina libre (50 mg, 33% para 2 etapas) como una espuma amarilla.

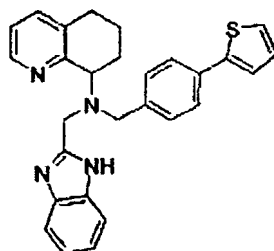
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (50 mg, 0,11 mmol) a sal bromhidrato, seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9791 (70 mg, 87%) como un sólido amarillo.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,86-1,90 (m, 1H); 2,16-2,27 (m, 2H); 2,38-2,43 (m, 1H); 2,99-3,02 (m, 2H); 3,60 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 3,76 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz); 4,38 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,57 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,72-4,79 (m, 1H, solapado con HOD); 7,12-7,19 (m, 5H); 7,23 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,43 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,92 (dd, 1H, *J* = 7,8, 5,7 Hz); 8,16 (s, 1H); 8,37 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 8,76 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,43; 21,01; 27,83; 50,22; 56,66; 63,41; 113,62; 120,71; 124,26; 126,12; 126,36; 126,78; 130,44; 130,76; 137,01; 139,68; 140,96; 148,27; 150,79; 151,60; 152,13

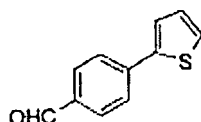
ES-MS *m/z* 436 (M + H); Anal. Calc. para C₂₇H₂₅N₅O · 2,8HBr · 1,9H₂O: C 46,57; H 5,57; N 10,06; Br 32,13. Encontrado: C 46,56; H 4,61; N 9,73; Br 32,14

Ejemplo 98



15 **AMD9792: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)-(4-tiofen-2-ilbencil)amina (sal bromhidrato)**

Preparación de 4-tiofen-2-ilbenzaldehído



Se añadió una solución 2M de Na_2CO_3 (3,0 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110 mg, 0,095 mmol) a una solución desgasificada agitada de 4-bromobenzaldehído (371 mg, 2,00 mmol) y ácido tiofen-2-bórico (287 mg, 2,24 mmol) en DME/THF (4:1, 5 ml). Se lavó abundantemente con argón la mezcla de reacción y se mantuvo bajo argón mientras se calentaba a 85°C a lo largo de 2 días. Luego se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc (35 ml) y agua (30 ml). Se lavó la capa acuosa con EtOAc (2 x 10 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. La purificación del aceite resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 4:1) condujo al compuesto del título (293 mg, 78%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,14 (dd, 1H, $J = 5,1, 3,6$ Hz); 7,40 (dd, 1H, $J = 5,1, 0,9$ Hz); 7,46 (dd, 1H, $J = 3,6, 0,9$ Hz); 7,76 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 10,00 (s, 1H)

Utilizando el Procedimiento General B: Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (160 mg, 0,75 mmol) a una solución agitada de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (144 mg, 0,52 mmol) y 4-tiofen-2-ilbenzaldehído (100 mg, 0,53 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. La purificación del material bruto por cromatografía radial en gel de sílice (placa de 2 mm, 50:1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) dio la amina deseada (133 mg, 57%) como una espuma amarilla.

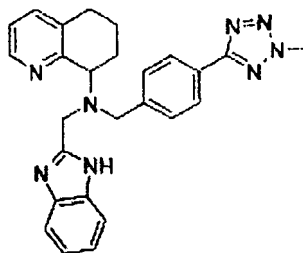
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (115 mg, 0,26 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9792 (134 mg, 82%) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,73-1,77 (m, 1H); 2,00-2,11 (m, 2H); 2,24-2,28 (m, 1H); 2,84-2,88 (m, 2H); 3,12 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 3,45 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz); 4,20 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,37 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz); 4,46 (dd, 1H, $J = 10,2, 6$ Hz); 6,85 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 6,90-6,97 (m, 4H); 7,17 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz); 7,26 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz); 7,37 (dd, 2H, $J = 6, 3$ Hz); 7,84 (dd, 1H, $J = 7,8, 5,7$ Hz); 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 8,66 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ : 20,39; 20,85; 27,77; 50,08; 56,18; 63,03; 113,58; 124,19; 125,34; 126,05; 126,12; 126,63; 128,72; 130,36; 130,67; 133,71; 135,22; 139,52; 140,76; 142,84; 148,28; 150,66; 151,42

ES-MS m/z 451 (M + H); Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S} \cdot 2,0\text{HBr} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$: C 53,50; H 4,78; N 8,91; Br 25,42. Encontrado: C 53,65; H 4,98; N 8,66; Br, 25,32

Ejemplo 99



AMD9778: Preparación de (1H-benzimidazol-2-ilmetil)-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (sal bromhidrato)

Se añadió 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzaldehído (220 mg, 1,17 mmol) (preparado según describen Bold, G.; Fassler, A.; Capraro, H.-G.; Cozens, R.; Klimkait, T.; Lazdins, J.; Mestan, J.; Poncioni, B.; Rosel, J.; Stover, D.; Tintelnot-Blomley, M.; Acemoglu, F.; Beck, W.; Boss, E.; Eschbach, M.; Hurlimann, T.; Masso, E.; Roussel, S.; Ucci-Stoll, K.; Wyss, D.; Lang, M.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3387-3401) a una solución agitada de 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (170 mg, 1,15 mmol) en MeOH seco (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión amarilla anaranjada inicial se convirtió en una solución homogénea naranja oscura pasado ese tiempo. Se concentró la mezcla a vacío, se analizó por ¹H-NMR y se volvió a disolver en 10 ml de MeOH. Se añadió NaBH₄ (85 mg, 2,25 mmol) a esta solución y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se concentró la reacción a vacío se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml). Se lavó la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para dar un aceite marrón anaranjado (422 mg) que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

Utilizando el Procedimiento General de Alquilación: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,32 mmol), KI (24 mg, 0,14 mmol) 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(clorometil)bencimidazol (165 mg, 0,62 mmol) a una solución agitada de la amina secundaria anterior (205 mg, 0,64 mmol) en 5 ml de CH₃CN. Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. La purificación del aceite marrón resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2, luego 96:4) seguida de cromatografía radial en gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) condujo a la amina alquilada deseada (44 mg, 43% para 2 etapas) como una espuma marrón.

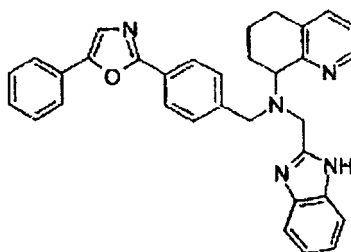
Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (44 mg, 0,08 mmol) a sal bromhidrato con eliminación simultánea del grupo protector *N-tert*-butoxicarbonilo seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9778 (45 mg, 87%) como un sólido marrón pálido.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,89-1,94 (m, 1H); 2,19-2,27 (m, 2H); 2,43-2,47 (m, 1H); 3,03-3,05 (m, 2H); 3,72 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 3,84 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz); 4,35 (s, 2H); 4,43 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,61 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,79-4,89 (m, 1H, solapado con HOD); 7,15 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,24 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,41 (dd, 2H, *J* = 6, 3 Hz); 7,46 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,95 (dd, 1H, *J* = 7,5, 6,3 Hz); 8,41 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 8,79 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz)

¹³C-NMR (D₂O) δ: 20,45; 21,07; 27,86; 40,01; 50,30; 56,78; 63,54; 113,67; 125,64; 126,18; 126,32; 126,42; 130,42; 130,91; 139,31; 139,75; 141,04; 148,33; 150,77; 151,62; 163,70

ES-MS *m/z* 451 (M + H); Anal. Calc. para C₂₆H₂₆N₈ · 2,1HBr · 1,5H₂O: C 48,23; H 4,84; N 17,31; Br 25,92. Encontrado: C 48,49; H 4,72; N 17,05; Br 25,63

Ejemplo 100



ES 2 269 465 T3

AMD9715: Preparación de (1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-[4-(5-feniloxazol-2-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

Preparación de *N*-(2-oxo-2-feniletil)tereftalato de metilo

Se añadió 4-clorocarbonilbenzoato de metilo (594 mg, 3,0 mmol) gota a gota a lo largo de 10 minutos a una solución de 2-aminoacetofenona (516 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (0,84 ml, 6 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ a 0°C. Luego se dejó calentar la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Se lavó la solución con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío para dar el *N*-(2-oxo-2-feniletil)tereftalato de metilo deseado en forma de cristales amarillo pálido (385 mg, 94%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,94 (s, 3H); 4,97 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz); 7,35 (ancho s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,53 (m, 1H); 7,92 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz); 8,04 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz); 8,11 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz)

Preparación de 4-(5-feniloxazol-2-il)benzoato de metilo (según se describe en Wipf, P.; Miller, C.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604).

Se añadió iodina (480 mg, 1,9 mmol) a una solución de trifetilfosfina (524 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una solución de *N*-(2-oxo-2-feniletil)tereftalato de metilo (297 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente toda la noche. Se lavó la fase orgánica con una solución de tiosulfato sódico acuoso al 5% (1 x 15 ml) y NaHCO₃ saturado (1 x 15 ml), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró a vacío. Se purificó el residuo aceitoso resultante por cromatografía de columna en gel de sílice (1:1 Hexanos/EtOAc) dando el producto deseado, 4-(5-feniloxazol-2-il)benzoato de metilo como un aceite amarillo (69 mg, 24%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,86 (s, 3H); 7,20 (m, 1H); 7,23 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz); 7,41 (s, 1H); 7,64 (m, 2H); 8,04 (m, 4H)

ES-MS *m/z* 280 (M+H)

Se añadió DIBAL-H (1 ml, de una solución 1,0M en CH₂Cl₂, 1,0 mmol) a una solución de 4-(5-feniloxazol-2-il)benzoato de metilo (56 mg, 0,19 mmol) en 8 ml de CH₂Cl₂ a -78°C y se agitó la solución a -78°C durante 90 minutos. Se añadió una solución saturada acuosa de tartrato de sodio y potasio (5 ml) a la reacción y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se agitó rápidamente la mezcla bifásica durante 60 minutos, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron a vacío para dar el alcohol deseado, 2-(4-hidroximetilfenil)-5-feniloxazol, como un aceite amarillo pálido (46 mg, 96%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,41 (t, 1H (OH), *J* = 7,0 Hz); 4,77 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz); 7,33 (m, 1H); 7,45 (m, 5H); 7,72 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz); 8,08 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz)

Utilizando el Procedimiento General C: Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,65 mmol) a una solución del alcohol anterior (123 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (0,105 ml, 0,75 mmol) en 8 ml de CH₂Cl₂ y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se obtuvo el 2-(4-(metanosulfonatometilfenil))-5-feniloxazol bruto deseado como un aceite amarillo pálido y se utilizó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.

Siguiendo el Procedimiento General de Alquilación: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,145 ml, 0,8 mmol) y yoduro potásico (8 mg, 0,05 mmol) a una solución del mesilato anterior (0,5 mmol) y (1-*tert*-butoxicarbonil-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (264 mg, 0,7 mmol) en 8 ml de CH₃CN y se calentó la mezcla resultante a 60°C toda la noche. Se purificó el residuo bruto por cromatografía de columna en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para dar la amina terciaria deseada (1*H*-1-*tert*-butoxicarbonilbencimidazol-2-ilmetil)-[4-(5-feniloxazol-2-il)bencil]-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina (209 mg, 68%) como una espuma amarilla pálida.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,63 (s, 9H); 2,01 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 2,69-2,82 (m, 3H); 3,83 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,05 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz); 4,32 (m, 1H); 4,69 (s, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,33-7,46 (m, 6H); 7,58-7,73 (m, 6H); 8,44 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz)

ES-MS *m/z* 612 (M+H)

Utilizando el Procedimiento General D: La conversión de la espuma anterior (31 mg, 0,05 mmol) a sal bromhidrato seguida de reprecipitación del sólido intermedio en metanol/éter dio AMD9715 (28 mg) como un sólido blanco.

¹H-NMR (D₂O) δ: 1,93 (m, 1H); 2,07 (m, 2H); 2,40 (m, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,37 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 4,35 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,58 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 4,77 (m, 1H); 7,04 (m, 4H); 7,30-7,37 (m, 6H); 7,49 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,64 (m, 2H); 7,92 (dd, 1H, *J* = 7,8, 5,4 Hz); 8,44 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,77 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz);

ES 2 269 465 T3

^{13}C -NMR (D_2O) δ : 21,93; 22,13; 29,24; 50,89; 57,87; 63,37; 115,13 (2C); 124,32; 125,65 (2C); 127,33; 127,43 (2C); 127,83 (2C); 128,11; 130,40; 130,60 (2C); 132,33 (2C); 133,04; 140,22; 141,84; 144,99; 147,24; 149,33; 153,14; 154,87

- 5 ES-MS m/z 512 ($\text{M} + \text{H}$); Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 2,8\text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 51,20; H 4,66; N 9,05; Br 28,90. Encontrado: C 51,16; H 4,59, N 8,87; Br 28,76

Ejemplo 101

- 10 *Inhibición del flujo de Ca inducido por la quimioquina medido en FLIPR (Molecular Devices)*

Reactivos

- 15 Colorante de carga: se disuelve Fluo-3, AM (Molecular Probes F-1241) en DMSO anhidro y se almacena congelado en alícuotas. Para incrementar la solubilidad del colorante en el medio de carga, se añade ácido plurónico al 10% (peso en volumen) (Molecular Probes F-127) a la solución madre de Fluo-3 inmediatamente antes de utilizarse.

Tampón fluidificante

- 20 HBSS+20 mM Tampón Hepes+0,2% BSA, pH 7,4. HBSS 10x [(w/o rojo de fenol y bicarbonato sódico (Gibco 14 065-049)]; Tampón Hepes 1M (Gibco 15 630-056), BSA (Sigma A3675). Se filtra a vacío el tampón fluidificante y se almacena refrigerado durante un máximo de 5 días. Antes de utilizarse en el experimento, se calienta el tampón a 37°C en un baño de agua.

- 25 *Antagonistas*

- Se diluyeron los compuestos del ensayo en un tampón fluidificante y se añadieron a 4 pocillos de una microplaca negra (4 medidas paralelas por compuesto). Se utilizaron los siguientes pocillos de control: control de respuesta 100% (sin inhibición), se añadió tampón fluidificante; control de inhibición 100%: se añadió quimioquina en una 30 concentración 5 veces superior a la requerida para inducir un flujo de Ca.

Preparación de la placa del agonista (quimioquina)

- 35 Se diluyen las quimioquinas en el tampón fluidificante en concentraciones 4 veces superiores a las requeridas para estimular las células (es decir, 2,5 nM de SDF-1 α). Se añadieron las quimioquinas a placas compuestas de 96 pocillos Sero sin tratar (Código Médico Internacional Sterilin 611F96). En los pocillos de control negativo (monitorización de la línea base) se añade tampón fluidificante en lugar de quimioquina. Como control positivo para comprobar la eficacia de la carga de colorante, se incluye también digitonina 20 μM (concentración final). Se incubó la placa agonista en el FLIPR (37°C) durante 15-30 minutos.

- 40 *Protocolo de carga celular para medir la inhibición del flujo de Ca inducido por SDF-1 α en células SUP-T1*

- Se centrifugaron células SUP-T1 a temperatura ambiente y se volvieron a suspender en el medio de carga (RPMI-1640 conteniendo FBS 2% y Fluo-3 4 μM , AM). Se incubaron las células a temperatura ambiente durante 45 minutos, 45 luego se lavaron dos veces en tampón fluidificante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se centrifugaron las células y se volvieron a suspender en el tampón fluidificante a una densidad de 3×10^6 células por ml. Se añadió una alícuota de 100 μl de suspensión celular (3×10^5 células) a cada pocillo de la microplaca negra (Costar 3603) que ya contenía 50 μl de una solución del compuesto a ensayar (en concentraciones 3 veces superiores a las finales del compuesto deseado). Entonces se centrifugo suavemente la microplaca a temperatura ambiente. A continuación 50 se comprobó con un microscopio que había una dispersión homogénea de células en el fondo de los pocillos de la microplaca y ésta se incubó en el FLIPR (37°C) durante 10 minutos antes de ensayarla.

Medidas de la fluorescencia en función del tiempo en el FLIPR

- 55 Se ajustan los datos iniciales en el FLIPR (tiempo de exposición a la cámara y potencia del láser) para obtener valores de fluorescencia comprendidos entre 8.000 y 10.000 unidades. Después de monitorizar una línea base de 20 segundos, se añade el agonista (quimioquina) (50 μl) mediante una pipeta automática de extremos negros. Se mide la fluorescencia a la vez en todos los pocillos de la microplaca cada 2 segundos (los primeros 2 minutos) y luego cada 6 segundos (otros 2 minutos más). El flujo medio de Ca en cada grupo de 4 pocillos idénticos (un compuesto de ensayo) 60 se calculó mediante el programa del FLIPR.

Utilizando el método anterior, se vio que los compuestos de la presente invención inhiben el flujo de Ca inducido por SDF-1 α en células SUP-T1 entre un 0-100% a una concentración fija de 5 $\mu\text{g/ml}$.

Ejemplo 102

Ensayo de inhibición de la replicación del VIH-1 (NL4.3) en células MT-4

Los ensayos de inhibición de la replicación del VIH-1 NL4.3 (o III_B) se realizaron tal como ya estaba descrito anteriormente (Bridger y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 3971-3981; De Clercq y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 89, 5286-5290; De Clercq y col. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38, 668-674; Bridger y col. J. Med. Chem. 1995, 38, 366-378). Las medidas de actividad anti-VIH y de citotoxicidad se llevaron a cabo en paralelo. Éstas se basaron en la viabilidad de las células MT-4 que se habían infectado de VIH en presencia de varias concentraciones de los compuestos a ensayar. Después de dejar que las células MT-4 proliferaran durante 5 días, se cuantificó el número de células viables mediante un método colorimétrico basado en tetrazolio (MTT) con bromuro 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, en microcubetas de 96 pocillos. En todos estos ensayos, la entrada viral (multiplicidad viral de la infección, MOI) fue 0,01 o 100 veces la dosis infectiva 50 en el cultivo celular (CCID₅₀). Se definió EC₅₀ como la concentración requerida para proteger el 50% de las células infectadas por el virus frente a la citopaticidad viral.

En los ensayos de inhibición del VIH-1 NL4.3 (o III_B) de los compuestos de la presente invención o de replicación III_B en células MT-4, se vio que los compuestos de la presente invención mostraban un EC₅₀ de 0,002-20,0 µg/ml.

Los siguientes compuestos de Fórmula 1 se preparan también de forma similar a los expuestos anteriormente:

- (4-aminometilpiridin-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- (3-aminometilpiridin-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- 1-(3-aminometil-4-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}fenil}etanolona
- 1-(5-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}fenil}etanolona
- 3 - aminometil - 4-{{(1*H* - benzoimidazol - 2 - ilmetil)-(5,6,7,8 - tetrahydroquinolin - 8 - il - amino] metil}bencenosulfonamida
- 5 - aminometil - 2-{{(1*H* - benzoimidazol - 2 - ilmetil)-(5,6,7,8 - tetrahydroquinolin - 8 - il - amino] metil}bencenosulfonamida
- N-(3-aminometil-4-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)hidroxilamina
- N-(5-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)hidroxilamina
- N-(3-aminometil-4-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)-O-metilhidroxilamina
- N-(5-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)-O-metilhidroxilamina
- (4-aminometil-2-metoximetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- (2-aminometil-2-metoximetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- N-(2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)hidroxilamina
- (1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(2,6-bis-aminometilbencil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- (3-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}fenil}metanol
- 2-aminometil-6-metoximetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina
- N-(3-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)hidroxilamina
- N-(3-aminometil-2-{{(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amino]metil}bencil)-O-metilhidroxilamina
- [2-aminometil-4-(1*H*-imidazol-2-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il-amina

ES 2 269 465 T3

- [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 5 • [2-aminometil-4-(2*H*-pirazol-3-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 10 • [2-aminometil-4-(1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- [2-aminometil-4-(1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 15 • (2-aminometil-4-oxazol-2-ilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-furan-2-ilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 20 • [2-aminometil-4-(tetrahidrofuran-2-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-tiazol-2-ilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 25 • [2-aminometil-4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- [2-aminometil-4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)bencil]-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 30 • (2-aminometil-4-piridin-2-ilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-piperidin-2-ilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 35 • (4-aminometil-3-[[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]fenil)metanol
- (2-aminometil-5-metoximetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 40 • (4-aminometil-5-[[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]piridin-2-il)metanol
- (4-aminometil-6-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 45 • (1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(4,6-bis-aminometilpiridin-3-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-alilaminometil-2-aminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 50 • (2-alilaminometil-2-aminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 55 • (2-aminometil-4-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-4-ciclopropilaminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 60 • (2-aminometil-5-clorobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-5-bromobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 65 • (2-aminometil-5-nitrobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 4-aminometil-3-[[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil]benzonitrilo

ES 2 269 465 T3

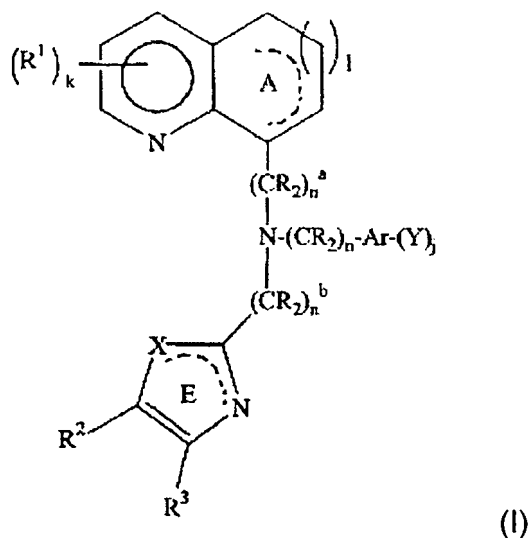
- (5-amino-2-aminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-5-trifluorometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-fluorobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-clorobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-bromobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-nitrobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 3-aminometil-4- {[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil } benzonitrilo
- (4-amino-2-aminometilmetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-aminometil-4-trifluorometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-2-fluorobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-2-clorobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-2-bromobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-2-nitrobencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 5-aminometil-2- {[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil } benzonitrilo
- (2-amino-4-aminometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-2-trifluorometilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometiltiofen-2-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometiltiofen-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometilfuran-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-1-metil-1*H*-pirrol-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (3-aminometil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (3-aminometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometil-3*H*-imidazol-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometil-1-metil-1*H*-imidazol-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometiltiazol-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometilpirimidin-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (5-aminometilpiridazin-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

ES 2 269 465 T3

- (5-alilaminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil}metanol
- 5 • (3-alilaminometil-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}fenil}metanol
- (4-alilaminometil-2-metoximetilbencil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 10 • 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzamida
- 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}-N-hidroxi-benzamida
- 15 • Hidrazida de ácido 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzoico
- Ácido 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}benzoico
- 20 • (4-alilaminometil-2-ciclopropilaminometil-bencil-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (2-alilaminometil-4-ciclopropilaminometil-bencil-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 25 • (2-aminometil-4-propilbencil-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-alil-2-aminometilbencil-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 30 • Acetato de 3-aminometil-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}}bencilo
- Acetato de 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencilo
- 35 • Acetato de 3-alilaminometil-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}}bencilo
- Acetato de 5-alilaminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencilo
- 40 • 5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}}benzaldehído oxima
- 45 • 3-aminometil-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}}benzaldehído oxima
- N-(5-aminometil-2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil)acetamida
- 50 • N-(3-aminometil-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil)acetamida
- 55 • N-(3-acetilaminometil)-4-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil)acetamida
- N-(2-{{[(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino]metil}bencil)acetamida
- 60 • (6-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- (4-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina
- 65 • (7-aminometil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilmetil)-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amina

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



y sales del mismo;

el anillo A contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

las líneas de puntos representan instauraciones opcionales;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, tiol sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido o R² y R³ pueden formar juntos un anillo benzo;

k es 0-4;

l es 0, 1 o 2;

X es C o N sustituido o no sustituido; o es O o S;

Ar es el residuo de un grupo aromático o heteroaromático;

cada n es independientemente 0-2;

cada R es independientemente H o alquilo de 1 a 6 carbonos

j es 0-3; y

cada Y se selecciona, independientemente, de entre el grupo formado por: halógeno; OR; SH; SO; SO₂

-(CR₂)ₘCN;

-(CR₂)ₘNR⁵₂;

-(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNRR⁴;

-(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNR⁵₂;

-(CR₂)ₘCO(CR₂)ₘNR⁵₂;

-(CR₂)ₘCO(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNRR⁴;

-(CR₂)ₘCO(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNR(CR₂)ₘNR⁵₂;

-(CR₂)ₘNR(CO(CR₂)ₘNRR⁴);

$-(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CO}(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CR}_2)_m\text{NR}^5)_2$;

$-(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CO}(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CR}_2)_m\text{NR}(\text{CR}_2)_m\text{NR}^5)_2$;

$-(\text{CR}_2)_m\text{NROH}$;

$-(\text{CR}_2)_m\text{CONROH}$;

$-(\text{CR}_2)_m\text{CR}=\text{NOH}$;

guanidino;

NHNHR;

$-\text{CH}=\text{N}-\text{Z}$; y

amidino;

donde R es H o alquilo (1-6C), cada m es independientemente 0-4 y cada R^4 y cada R^5 es independientemente H, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C) o acilo (1-6C), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) no aromáticos, no heterocíclicos; y

donde Z es una parte aromática o heterocíclica de 5-12 miembros de anillo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque Ar es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema de anillo condensado de 9-12 miembros.

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el anillo E se acopla al resto de la molécula en la posición 2.

4. Compuesto según la reivindicación 3, **caracterizado** porque R^2 y R^3 tomados juntos forman un sustituyente benzo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, **caracterizado** porque X es N y el anillo E comprende un enlace pi acoplado a un N.

6. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el anillo A es saturado y l es 1.

7. Compuesto según la reivindicación 6, **caracterizado** porque k es 0-1.

8. Compuesto según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el sistema de anillo que incluye A es tetrahidroquinolina o una forma sustituida de la misma.

9. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque uno de los dos grupos $(\text{CR}_2)_n$ que unen el anillo A y el N y unen el anillo E y el N es CH_2 y el otro es un enlace.

10. Compuesto según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el grupo $(\text{CR}_2)_n$ que enlaza el anillo A y el N es un enlace y el grupo $(\text{CR}_2)_n$ que enlaza el anillo E y el N es CH_2 .

11. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque al menos un Y es $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}^5_2$.

12. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque Ar es benceno, bencimidazol, benzotiazol, oxazol, benzotriazol, tiazol, piridina o pirimidina.

13. Compuesto según la reivindicación 2, **caracterizado** porque Ar se selecciona de entre el grupo consistente en benceno, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, piridina, quinolina, isoquinolina, imidazol, bencimidazol, azabencimidazol, benzotriazol, furano, benzofurano, tiazol, benzotiazol, oxazol, benzoxazol, pirrol, indol, imidazol, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, pirazol, tiofeno, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, imidazolina y benzopirano.

14. Composición farmacéutica para modular la actividad del receptor de la quimioquina que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o composición según la reivindicación 14, para su utilización en el tratamiento de una condición mediada por un receptor de la quimioquina.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o composición según la reivindicación 14, para su utilización en el tratamiento del VIH o del VIF.