

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 188**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
C07D 223/02 (2006.01)
C07D 227/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04760161 .2**
 96 Fecha de presentación: **22.04.2004**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1615633**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos que se unen a los receptores de quimiocina y presentan eficacia mejorada**

30 Prioridad:
22.04.2003 US 464858 P
22.09.2003 US 505230 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 Kendall Street
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:
BRIDGER, GARY J.;
MCEACHERN, ERNEST J.;
SKERLJ, RENATO;
SCHOLS, DOMINIQUE;
SKUPINSKA, KRYSZYNA;
CHEN, GANG;
ZHU, YONGBAO;
HARWIG, CURTIS;
KALLER, AL;
BAIRD, IAN y
METZ, MARKUS

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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).

ES 2 393 188 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos que se unen a los receptores de quimiocina y presentan eficacia mejorada.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, y a su uso. La presente invención se refiere más específicamente a nuevos compuestos heterocíclicos que se unen a los receptores de quimiocina, incluyendo CXCR4 y CCR5, y demuestran efectos protectores contra infección de células diana provocadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), además de potenciar la población de células madre y/o progenitoras, estimular la producción de glóbulos blancos y/o efectuar la regeneración de tejido cardíaco.

Técnica anterior

10 Se han descrito aproximadamente 40 quimiocinas humanas, que funcionan, al menos en parte, modulando un complejo y superponiendo un conjunto de actividades biológicas importantes para el movimiento de células linfoides y extravasación e infiltración de tejido de leucocitos en respuesta a agentes incitantes (Véase, por ejemplo: Ponath, P., Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7:1-18). Estas citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, constituyen una familia de proteínas, de un tamaño aproximado de 8-10 kDa. Las quimiocinas parecen compartir un motivo estructural común,
15 que consiste en 4 cisteínas conservadas implicadas en mantener estructura terciaria. Hay dos subfamilias principales de quimiocinas: las quimiocinas "CC" o β -quimiocinas y las quimiocinas "CXC" o α -quimiocinas. Los receptores de estas quimiocinas se clasifican en base a la quimiocina que constituye el ligando natural del receptor. Los receptores de las β -quimiocinas se designan "CCR"; mientras que aquellos de las α -quimiocinas se designan "CXCR."

20 Las quimiocinas se consideran mediadores principales en la iniciación y el mantenimiento de inflamación (véase Chemokines in Disease publicado por Humana Press (1999), Editado por C. Herbert; Murdoch, et al., Blood (2000) 95:3032-3043). Más específicamente, se ha descubierto que las quimiocinas cumplen una función importante en la regulación de la función de las células endoteliales, incluyendo proliferación, migración y diferenciación durante la angiogénesis y la re-endothelialización después de una lesión (Gupta, et al., J. Biolog. Chem. (1998) 7:4282-4287).
25 Se han implicado dos quimiocinas específicas en la etiología de la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

En la mayoría de los casos, el VIH se une inicialmente mediante su proteína de envoltura gp120 al receptor CD4 de las células diana. Parece tener lugar un cambio conformacional en gp120 que produce su unión subsiguiente a un receptor de quimiocina, tal como CCR5 (Wyatt, et al., Science (1998) 280:1884-1888). Los aislados de VIH-1 que surgen posteriormente en la infección se unen al receptor de quimiocinas CXCR4. En vista de que el virus de inmunodeficiencia felina, otro retrovirus relacionado, se une a un receptor de quimiocinas sin la necesidad de unirse primero al receptor de CD4, se sugiere que los receptores de quimiocina pueden ser los receptores obligados primordiales para los retrovirus de inmunodeficiencia.

30 Tras la unión inicial por el VIH a CD4, se produce la fusión de virus-célula, mediada por miembros de la familia de receptores de quimiocinas, con diferentes miembros que sirven como cofactores de fusión para aislados trópicos de macrófagos (M-trópicos) y trópicos de líneas de células T (T-trópicos) de VIH-1 (Carroll, et al., Science (1997) 276:273-276; Feng, et al., Science (1996) 272:872-877; Bleul, et al., Nature (1996) 382:829-833; Oberlin, et al., Nature (1996) 382:833-835; Cocchi, et al., Science (1995) 270:1811-1815; Dragic, et al., Nature (1996) 381:667-673; Deng, et al., Nature (1996) 381:661-666; Alkhatib, et al., Science (1996) 272:1955-1958). Durante el curso de la infección dentro de un paciente, parece que una mayoría de partículas de VIH se desplazan desde el trópico M al fenotipo vírico del trópico T patogénico más agresivo (Miedema, et al., Immune. Rev. (1994) 140:35; Blaak, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (2000) 97:1269-1274; Siminonds, et al. J. Virol. (1996) 70:8355-8360; Tersmette, et al., J. Virol. (1988) 62:2026-2032; Connor, R. I., Ho, D. D., J. Virol. (1994) 68:4400-4408; Schuitemaker, et al., J. Virol. (1992) 66:1354-1360). El fenotipo vírico del trópico M se correlaciona con la capacidad del virus de ingresar en las células después de la unión del receptor CCR5, mientras que el fenotipo vírico del trópico T se correlaciona con la entrada vírica en la célula que le sigue a la unión y a la fusión de la membrana con el receptor CXCR4. Las observaciones clínicas indican que los pacientes que poseen mutaciones genéticas en CCR5 o CXCR4 parecen resistentes o menos susceptibles a la infección del VIH (Liu, et al., Cell (1996) 86:367-377; Samson, et al., Nature (1996) 382:722-725; Michael, et al., Nature Med. (1997) 3:338-340; Michael, et al., J. Virol. (1998) 72:6040-6047; O'Brien, et al., Lancet (1997) 349:1219; Zhang, et al., AIDS Res. Hum. Retroviruses (1997) 13:1357-1366; Rana, et al., J. Virol. (1997) 71:3219-3227; Theodorou, et al., Lancet (1997) 349:1219-1220). A pesar de la cantidad de receptores de quimiocinas que se ha descrito que median la entrada del VIH en las células, CCR5 y CXCR4 parecen ser los únicos correceptores fisiológicamente relevantes utilizados por una amplia variedad de cepas de VIH-1 clínicas primarias (Zhang, et al., J. Virol. (1998) 72:9307-9312; Zhang, et al., J. Virol. (1999) 73:3443-3448; Simmonds, et al., J. Virol. (1988) 72:8453-8457). La fusión y la entrada de virus T-trópicos que usan CXCR4 son inhibidas por el factor 1 derivado de células estromales de quimiocinas CXC naturales, mientras que la fusión y la entrada de virus M-tópicos que usan CCR5 son inhibidas por las quimiocinas CC naturales, a saber, reguladas en la activación de células T normalmente expresadas y segregadas (RANTES) y proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1 alfa y beta).

No obstante, la unión de receptores de quimiocina a sus ligandos naturales parece cumplir una función más evolutiva y central que solamente como mediadores de la infección por el VIH. La unión del ligando natural, el factor estimulante del pre-crecimiento de células B/factor derivado de células estromales (PBSF/SDF-1) al receptor de quimiocina CXCR4 provee un mecanismo de señalización importante: Los ratones con genes inactivados de CXCR4 o SDF-1 exhiben anomalías cerebelares, cardíacas y del tubo digestivo, y mueren *in utero* (Zou, et al., Nature (1998) 393:591-594; Tachibana, et al., Nature (1998) 393:591-594; Nagasawa, et al., Nature (1996) 382:635-638). Los ratones deficientes de CXCR4 también exhiben defectos hematopoyéticos (Nagasawa, et al., Nature (1996) 382:635-638); la migración de leucocitos que expresan CXCR4 y progenitores hematopoyéticos a SDF-1 parece ser importante para mantener el linaje de células B y la localización de células progenitoras CD34⁺ en la médula ósea (Bleul, et al., J. Exp. Med. (1998) 187:753-762; Viardot, et al., Ann. Hematol. (1998) 77:195-197; Auiti, et al., J. Exp. Med. (1997) 185:111-120; Peled, et al., Science (1999) 283:845-848; Qing, et al., Immunity (1999) 10:463-471; Lataillade, et al., Blood (1999) 95:756-768; Ishii, et al., J. Immunol. (1999) 163:3612-3620; Maekawa, et al., Internal Medicine (2000) 39:90-100; Fedyk, et al., J. Leukocyte Biol. (1999) 66:667-673; Peled, et al., Blood (2000) 95:3289-3296).

Las células sanguíneas desempeñan una parte crucial en el mantenimiento de la salud y la viabilidad de animales, incluidos seres humanos. Los glóbulos blancos incluyen neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y basófilos/mastocitos como también las células B y T del sistema inmunitario. Los glóbulos blancos son reemplazados continuamente mediante el sistema hematopoyético, por la acción de factores estimuladores de colonias (CSF) y diversas citocinas, en particular en las células madre y las células progenitoras en tejidos hematopoyéticos. Se han clonado y secuenciado las secuencias de nucleótidos que codifican una serie de estos factores de crecimiento. Tal vez las más conocidas de éstas es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que ha sido aprobado para uso en contrarrestar los efectos negativos de la quimioterapia, estimulando la producción de glóbulos blancos y células progenitoras (movilización de células madre de sangre periférica). Se puede hallar un análisis de los efectos hematopoyéticos de este factor, por ejemplo, en la patente estadounidense núm. 5.582.823, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Se ha reportado que varios otros factores aumentan los glóbulos blancos y las células progenitoras tanto en seres humanos como en animales. Estos agentes incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión GM-CSF/IL-3), proteína inflamatoria de macrófagos, factor de células madre, trombopoyetina y oncogén relacionado con el crecimiento, como agentes individuales o combinados (Dale, D., et al., Am. J. of Hematol. (1998) 57:7-15; Rosenfeld, C., et al., Bone Marrow Transplantation (1997) 17:179-183; Pruijt, J., et al., Cur. Op. en Hematol. (1999) 6:152-158; Broxmeyer, H., et al., Exp. Hematol. (1995) 23:335-340; Broxmeyer, et al., Blood Cells, Molecules and Diseases (1998) 24:14-30; Glaspi, J., et al., Cancer Chemother. Pharmacol. (1996) 38 (supl): S53-S57; Vadhan-Raj, S., et al., Ann. Intern. Med. (1997) 126:673-681; King, A., et al., Blood (2001) 97:1534-1542; Glaspi, J., et al., Blood (1997) 90:2939-2951).

Si bien los factores de crecimiento endógenos son farmacológicamente eficaces, las desventajas conocidas de emplear proteínas y péptidos como sustancias farmacéuticas implican la necesidad de sumarse al repertorio de dichos factores de crecimiento con agentes que son moléculas pequeñas. En otro aspecto, dichas moléculas pequeñas son ventajosas en comparación con las proteínas y los péptidos de los que se desea la producción en grandes cantidades.

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

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

En un intento por entender mejor la relación entre las quimiocinas y sus receptores, se llevaron a cabo experimentos recientes para bloquear la fusión, la entrada y la replicación de VIH mediante el receptor de quimiocina CXCR4 a través del uso de anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas que parecen indicar una estrategia terapéutica útil (Schols, et al., J. Exp. Med. (1997) 186:1383-1388; Schols, et al., Antiviral Research (1997) 35:147-156; Bridger, et al., J. Med. Chem. (1999) 42:3971-3981; Bridger, et al., "Bicyclam Derivatives as HIV Inhibitors" en Advances in Antiviral Drug Design (1999) Volume 3:161-229, publicado por JAI press, editado por E. De Clercq). Las moléculas

pequeñas, como bicyclams, parecer unirse específicamente a CXCR4 y no a CCR5 (Donzella, et al., Nature Medicine (1998) 4:72-77). Estos experimentos demostraron interferencia con la entrada del VIH y la fusión de la membrana a la célula diana *in vitro*. Más recientemente, se demostró que las bicyclams también inhiben la fusión y replicación del virus de inmunodeficiencia felina (FIV) que utiliza CXCR4 para la entrada (Egberink, et al., J. Virol. (1999) 73:6346-6352).

Otros experimentos han demostrado que la bicyclam dependiente de la dosis inhibe la unión de SDF-1 marcado con 125I a CXCR4 y la transducción de señales (indicada por un incremento en el calcio intracelular) en respuesta a SDF-1. Por lo tanto, la bicyclam también funcionó como antagonista a la transducción de señales, resultante de la unión del factor derivado de células estromales o SDF-1 α , la quimiocina natural a CXCR4. Las bicyclams también inhibieron la apoptosis inducida por gp120 (envoltura) del VIH en células infectadas no de VIH (Blanco, et al., Antimicrobial Agents and Chemother. (2000) 44:51-56).

Las patentes de EE.UU. 5.583.131; 5.698.546; 5.817.807; 5.021.409; y 6.001,826, que se incorporan en la presente memoria en su totalidad por referencia, describen compuestos cíclicos que son activos contra VIH-1 y VIH-2 en ensayos *in vitro*. Se descubrió posteriormente y se describió en el documento PCT WO 02/34745 que estos compuestos exhiben actividad anti-VIH por unión al receptor de quimiocina CXCR4 expresado en la superficie de ciertas células del sistema inmunitario. Esta unión competitiva protege estas células diana de infección por el VIH que utiliza el receptor CXCR4 para la entrada. Además, estos compuestos antagonizan la unión, la señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado de células estromales de quimiocina 1 α (SDF-1). También describimos que estos nuevos compuestos demuestran efectos protectores contra la infección por el VIH de células diana uniéndose *in vitro* al receptor CCR5.

Además, hemos descrito en la patente estadounidense núm. 6.365.583 que estos agentes antivíricos de poliamina cíclica descritos en las patentes/solicitudes de patentes anteriormente mencionadas tienen el efecto de potenciar la producción de glóbulos blancos como también de exhibir propiedades antivíricas. Por lo tanto, estos agentes son útiles para controlar los efectos colaterales de la quimioterapia, potenciar el éxito del trasplante de médula ósea, potenciar la cicatrización de heridas y el tratamiento de quemaduras, como también combatir las infecciones bacterianas en la leucemia.

Más recientemente, describimos en los documentos PCT WO 00/56729, PCT WO 02/22600, PCT WO 02/22599 y PCT WO 02/34745 una serie de compuestos heterocíclicos que exhiben actividad anti-VIH uniéndose a los receptores de quimiocina CXCR4 y CCR5 expresados en la superficie de ciertas células del sistema inmunitario. Esta unión competitiva protege estas células diana de infección por el VIH que utiliza los receptores CXCR4 o CCR5 para la entrada. Asimismo, estos compuestos antagonizan la unión, la señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado de células estromales de quimiocina 1 α (SDF-1) y/o el ligando natural para CCR5, la quimiocina RANTES.

Se ha descubierto que el receptor de quimiocina CXCR4 es esencial para la vascularización del tubo digestivo (Tachibana, et al., Nature (1998) 393:591-594) como también para la hematopoyesis y el desarrollo cerebelar (Zou, et al., Nature (1998) 393:591-594). La interferencia con cualquiera de estas funciones importantes desempeñadas por la unión del factor estimulante del pre-crecimiento de células B/factor derivado estromal (PBSF/SDF-1) al receptor de quimiocina CXCR4 produce deficiencias mortales en el desarrollo vascular, la hematopoyesis y la cardiogénesis. De modo similar, el desarrollo cerebelar fetal parece depender del funcionamiento eficaz de CXCR4 en la migración de células neuronales y la formación de patrones en el sistema nervioso central. Este receptor de quimiocina acoplado a la proteína G parece desempeñar una función crucial en asegurar los patrones necesarios de migración de células de gránulos en el primordio cerebeloso.

En la presente memoria, describimos compuestos que tienen atributos químicos únicos y que exhiben efectos protectores contra la infección por el VIH de células diana uniéndose al receptor de quimiocina CXCR4 o CCR5 en un modo similar a los compuestos macrocíclicos previamente descritos. Asimismo, estos compuestos antagonizan la unión, la señalización y los efectos quimiotácticos del ligando natural para CXCR4, el factor derivado de células estromales de quimiocina 1 α (SDF-1) y/o el ligando natural para CCR5 (la quimiocina RANTES).

Además, los compuestos de la invención tienen el efecto de aumentar las células progenitoras y/o las células madre. Incluso más, los compuestos tienen el efecto de potenciar la producción de glóbulos blancos como también de exhibir propiedades antivíricas. Por lo tanto, estos agentes son útiles en casos en los que el tratamiento afecta las actividades dentro de la médula ósea, resultando en leucopenia, controlando así los efectos colaterales de la quimioterapia, radioterapia, potenciando el éxito del trasplante de médula ósea, potenciando la cicatrización de heridas y el tratamiento de quemaduras, como también combatiendo las infecciones bacterianas en leucemia. Asimismo, los compuestos de la invención efectúan la regeneración del tejido cardíaco.

La cita de los documentos anteriores no tiene como fin ser una admisión de que algo de lo antedicho es pertinente a la técnica anterior. Todas las declaraciones hasta el momento o la representación en cuanto a los contenidos se basan en la información disponible para los solicitantes y no constituye ninguna admisión de la exactitud de las fechas o los contenidos de estos documentos. Asimismo, todos los documentos a los que se ha hecho referencia en esta solicitud, se incorporan en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Descripción de la invención

La presente invención provee nuevos compuestos que se unen a los receptores de quimiocina e interfieren con la unión de los ligandos naturales. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que demuestran efectos protectores en las células diana de infección por VIH, y que son útiles para tratar la artritis reumatoidea. Las realizaciones de la presente invención son compuestos que actúan como antagonistas o agonistas de los receptores de quimiocina, que son útiles como agentes capaces de reconstituir el sistema inmunitario, aumentando el nivel de células CD4⁺; como agentes antagonistas de apoptosis en células inmunitarias, tales como células CD8⁺ y células neuronales; como agentes antagonistas de migración de células de linaje B de médula ósea humana al factor derivado de células estromales 1, como también otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de estos compuestos de inhibir la unión de quimiocinas a sus receptores.

Además, la invención se refiere a compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de animales, en particular, pacientes veterinarios y humanos, que presentan un recuento de glóbulos blancos (WBC) defectuoso, o que podrían beneficiarse con la elevación de los niveles de WBC. Además, la invención se refiere a compuestos de la presente invención para uso en la regeneración del tejido cardíaco en un sujeto que necesita dicha regeneración.

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4 a 8, 9A, 9B, 10 a 13, 15, 17, 19 a 26, 30 a 34, 37 a 41, 45 a 47, 50, 52 a 78, 81, 90, 92, 95, 97, 99 a 107, 109 a 111, 114, 115, 119 a 126, 129 a 132, 135 y 140, descritos en la presente memoria.

Se exponen en los Ejemplos diversas realizaciones de la presente invención.

En otros aspectos, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto seleccionado entre aquellos mencionados anteriormente y aquellos compuestos para uso como medicamentos, especialmente para uso en el alivio de afecciones moduladas por el receptor CXCR4 o el receptor CCR5. Dichas afecciones incluyen infección por VIH, enfermedades asociadas con inflamación, enfermedades asociadas con inmunosupresión y determinados tumores. Dichas afecciones también incluyen aquellas beneficiadas por la potenciación de poblaciones de células madre y células progenitoras y por la elevación de los recuentos de glóbulos blancos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la respuesta de pacientes humanos individuales a la administración intravenosa de AMD3100 (1,1'-[1,4-fenilenobis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetra-azaciotetradecano).

La Figura 2 muestra la respuesta en la elevación de recuentos de WBC observada en pacientes infectados con VIH que recibieron AMD3100 por infusión continua por un máximo de 10 días consecutivos.

Modos de llevar a cabo la invención

La invención provee los compuestos mencionados anteriormente, que son quimiocinas y por lo tanto moduladores de los receptores de quimiocina.

En más detalle, los compuestos se unen a los receptores de quimiocina e interfieren allí con la unión del ligando natural, y demuestran efectos protectores en células diana de la infección por el VIH. Los compuestos son también útiles como antagonistas o agonistas de los receptores de quimiocina, y por lo tanto son capaces de reconstituir el sistema inmunitario aumentando el nivel de células CD4⁺; como agentes antagonistas de apoptosis en células inmunitarias, tales como células CD8⁺, y células neuronales; como agentes antagonistas de migración de células de linaje B de médula ósea humana al factor derivado de células estromales 1, como también otras actividades biológicas relacionadas con la capacidad de estos compuestos de inhibir la unión de quimiocinas a sus receptores.

Los compuestos también inhiben la unión y señalización inducida por el ligando natural, la quimiocina SDF-1. Sin desear estar influenciados por ninguna teoría, los compuestos de la fórmula I que inhiben la unión de SDF-1 a CXCR4 realizan un incremento en células madre y/o progenitoras en virtud de dicha inhibición. Potenciar las células madre y/o progenitoras en la sangre es útil en los tratamientos para aliviar los efectos de los protocolos que afectan adversamente la médula ósea, tales como aquellos que resultan en leucopenia. Éstos son efectos colaterales conocidos de la quimioterapia y la radioterapia. Los compuestos de fórmula I también potencian el éxito del trasplante de médula ósea, potencian la cicatrización de heridas y el tratamiento de quemaduras, y auxilian en la restauración del tejido del órgano dañado. También combaten infecciones bacterianas que son prevalentes en la leucemia. Los compuestos de fórmula I se utilizan para movilizar y cosechar células CD34⁺ mediante aféresis con y sin combinaciones con otros factores de movilización. Las células cosechadas se utilizan en tratamientos que requieren trasplantes de células madre.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "células progenitoras" se refiere a células que, en respuesta a determinados estímulos, pueden formar células hematopoyéticas o mieloides diferenciadas. La presencia de células progenitoras puede evaluarse por la capacidad de las células en una muestra de formar unidades formadoras de colonias de diversos tipos, incluyendo por ejemplo CFU-GM (unidades formadoras de colonias, granulocito-

macrófago); CFU-GEMM (unidades formadoras de colonias multipotenciales); BFU-E (unidades formadoras de colonias eritroides en ramillete); HPP-CFC (células formadoras de colonias potenciales altamente proliferativas); u otros tipos de colonias diferenciadas que pueden obtenerse en cultivo usando protocolos conocidos.

5 Como se emplea en esta memoria, células "madre" son formas menos diferenciadas de células progenitoras. Típicamente, dichas células son a menudo positivas para CD34. Algunas células madre no contienen este marcador, no obstante. Estas células CD34⁺ pueden ensayarse usando clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) y por lo tanto su presencia puede evaluarse en una muestra usando esta técnica.

10 En general, las células CD34⁺ están presentes solamente en niveles reducidos en la sangre, pero están presentes en grandes cantidades en la médula ósea. Si bien otros tipos de células tales como las células endoteliales y los mastocitos pueden también exhibir este marcador, CD34 se considera un índice de la presencia de células madre.

15 Los antagonistas de quimiocina que interfieren en la unión de una quimiocina a su receptor son también útiles para reconstituir el sistema inmunitario, aumentando el nivel de células CD4⁺ (Biard-Piechaczyk, et al., Immunol. Lett. (1999) 70:1-3); como agentes antagonistas de apoptosis en células inmunitarias, tales como células CD8⁺ (Herbin, et al., Nature (1998) 395:189-19.3), y como agentes antagonistas de apoptosis en células neuronales (Ohagen, et al., J. of Virol (1999) 73:897-906; y Hesselgesser, et al., Curr. Biol. (1998) 8:595-598). Los agentes antagonistas de los receptores de quimiocina también inhiben la migración de células de linaje B de médula ósea humana hacia el factor derivado de células estromales 1 (Véase, por ejemplo: E. Fedyk, et al., J. of Leukocyte Biol. (1999) 66:667-783).

20 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado entre aquellos mencionados anteriormente junto con por lo menos un excipiente, y aquellos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades del cuerpo humano o de los cuerpos de otros mamíferos.

El compuesto se formula en una composición en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la lista anterior.

Compuestos de la invención

25 Los compuestos pueden también ser provistos como sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos que no sean tóxicos. No tóxico en el sentido presente debe considerarse con referencia al pronóstico para el paciente infectado sin tratamiento. Los ejemplos de bases inorgánicas con hidróxidos de metal alcalino (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), son hidróxidos de metal alcalino térreo (p. ej., de calcio, magnesio, etc.) e hidróxidos de aluminio, amonio, etc. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, ácido N,N'-dibenciletilenodiamina, etc. Los ejemplos
30 de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. También se incluyen sales con aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina, etc., y sales con aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

35 Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales adicionales además de aquellos para los que se muestra quiralidad. La invención incluye mezclas de estereoisómeros, estereoisómeros individuales y mezclas enantioméricas de múltiples estereoisómeros con respecto a estos centros adicionales.

Utilidad y administración

40 La invención se refiere a compuestos seleccionados entre aquellos mencionados anteriormente que modulan la actividad de los receptores de quimiocina. Los receptores de quimiocina incluyen, aunque sin limitarse a ello, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3 y CXCR4.

En una realización, la invención proporciona compuestos seleccionados de la lista anterior que demuestran efectos protectores sobre las células diana de infección por VIH, uniéndose específicamente al receptor de quimiocina y afectando así la unión de un ligando natural a CCR5 y/o CXCR4 de una célula diana.

45 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que afectan a los receptores de quimiocina tales como CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR3, CXCR4, donde dichos receptores de quimiocina se han correlacionado como importantes mediadores de muchas enfermedades inflamatorias, como así también inmunorreguladoras.

50 Otras enfermedades también implicadas con las quimiocinas como mediadores incluyen angiogénesis y tumorigénesis tales como de cerebro, tumores de mama y tumores de próstata, pulmón o tejidos hematopoyéticos. Por lo tanto, un compuesto que modula la actividad de dichos receptores de quimiocina es útil para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

El término "moduladores" como se emplea en esta memoria tiene como fin abarcar antagonistas y/o agonistas parciales, es decir inhibidores y activadores. En una realización de la presente invención, los compuestos

seleccionados de la lista anterior demuestran un efecto protector contra la infección por el VIH, inhibiendo la unión del VIH a un receptor de quimiocina tal como CCR5 y/o CXCR4, de una célula diana. Dicha modulación se obtiene por un método que comprende contactar una célula diana con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir la unión del virus al receptor de quimiocina.

- 5 Se pueden usar compuestos que inhiben la actividad y el funcionamiento de los receptores de quimiocina para el tratamiento de enfermedades asociadas con inflamación, que incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis con hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo demorado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociada con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); respuestas de anafilaxis sistémica o hipersensibilidad, alergias a los fármacos, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoidea, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, rechazo de injerto, incluyendo rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra hospedante; enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgico, urticaria; vasculitis (p. ej., vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); miotitis eosinofílica, fascitis eosinofílica; y cáncer.

- 20 Los compuestos de la invención también tienen utilidad en la preparación de un medicamento para terapia, tal como para el tratamiento del VIH, para tratar una afección mediada por un receptor de quimiocinas, para el tratamiento de una afección inflamatoria tal como artritis reumatoidea, o para el tratamiento de una afección tumoral.

- 25 Además, los compuestos que activan o promueven la función del receptor de quimiocina se utilizan para el tratamiento de enfermedades asociadas con inmunosupresión, tales como individuos que se someten a quimioterapia, radioterapia, cicatrización de heridas y tratamiento de quemaduras, terapia para enfermedades autoinmunitarias u otras terapias con fármacos (p. ej., terapia con corticosteroides) o combinación de fármacos convencionales utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injertos/trasplantes, que causan inmunosupresión; Inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas tales como enfermedades parasitarias que incluyen, aunque sin limitarse a ello, infecciones por helmintos tales como nemátodos; Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, anquilostoma, Strongiloidiasis, Trichinosis, filariasis; tremátodos; gusanos viscerales, visceral larva migrans (p. ej., Toxocara), gastroenteritis eosinofílica (p. ej., *Anisaki spp.*, *Phocanema ssp.*), larva cutánea *migrans* (*Ancilostoma braziliense*, *Ancilostoma caninum*); el protozoo causante de malaria *Plasmodium vivax*, citomegalovirus humano, *Herpesvirus saimiri* y herpesvirus sarcoma de Kaposi, también conocido como herpesvirus humano 8, y el virus de la viruela *Moluscum contagiosum*.

- 35 Las afecciones típicas que pueden aliviarse o de alguna manera beneficiarse con los compuestos de la invención incluyen trastornos hematopoyéticos tales como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos y déficits hematopoyéticos por quimioterapia o radioterapia. Los compuestos de la invención son también útiles para potenciar el éxito del trasplante durante y después de tratamientos inmunosupresores, como también en mejorar la cicatrización de heridas, y en el tratamiento de inflamación bacteriana. Los compuestos de la presente invención son también útiles para tratar a sujetos inmunocomprometidos o cuyo sistema inmunitario está de alguna manera debilitado. Las afecciones típicas que se alivian o se benefician de algún modo con los compuestos de la presente invención incluyen a aquellos sujetos infectados con un retrovirus y más específicamente a quienes están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los compuestos de la invención se dirigen entonces a un amplio espectro de afecciones para las cuales sería beneficiosa la elevación de células progenitoras y/o células madre en un sujeto, o donde sería beneficiosa la cosecha de células progenitoras y/o células madre para posterior trasplante de células madre. Asimismo, los compuestos de la invención se dirigen a un amplio espectro de afecciones caracterizadas por una deficiencia de glóbulos blancos, que podría beneficiarse con la elevación de dicho recuento de WBC.

- 50 Los compuestos de la invención pueden administrarse como ingredientes activos únicos, como mezclas de diversos compuestos seleccionados de la lista anterior, y/o en mezcla con ingredientes activos adicionales terapéutica o nutricionalmente útiles, tales como antibióticos, vitaminas, extractos herbales, antiinflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 3 (IL-3), Interleucina 8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión GM-CSF/IL-3), proteína inflamatoria de macrófagos, factor de células madre, trombopoyetina, oncogén relacionado con el crecimiento o quimioterapia y similares.
- 55 Además, los compuestos de la invención pueden administrarse en mezcla con ingredientes activos adicionales que sean terapéutica o nutricionalmente útiles, como antibióticos, vitaminas, extractos herbales, antiinflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos y similares.

- 60 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración a animales usando técnicas de formulación comúnmente entendidas y conocidas en la técnica. Las formulaciones que son adecuadas para modos particulares de administración y para compuestos del tipo representado por aquellos mencionados anteriormente se pueden hallar en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Preferiblemente, los compuestos se administran por inyección, lo más preferiblemente por inyección intravenosa, pero también por inyección subcutánea o intraperitoneal, y similares. Las rutas parenterales adicionales de administración incluyen inyección intramuscular e intraarticular. Para administración intravenosa o parenteral, los compuestos se formulan en forma líquida adecuada con excipientes, según se requiera. Las composiciones pueden contener liposomas u otros vehículos adecuados. Para inyección intravenosa, la disolución se torna isotónica usando preparaciones estándar tales como disolución de Hank.

Además de inyección, se pueden usar también otras rutas de administración. Los compuestos se pueden formular en comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos u otras formas adecuadas para administración oral. Con el uso de excipientes adecuados, estos compuestos pueden también administrarse a través de las mucosas, usando supositorios o pulverizadores intranasales. La administración transdérmica puede efectuarse también usando penetrantes adecuados y controlando el índice de liberación.

La formulación y la ruta de administración elegidas se adaptarán al sujeto individual, la naturaleza de la afección a tratar en el sujeto y, en general, al criterio del médico de cabecera.

Los intervalos de dosis adecuados mencionados anteriormente varían de acuerdo con estas consideraciones, pero en general, los compuestos se administran en el intervalo de aproximadamente 0,1 µg/kg-5 mg/kg de peso corporal; preferiblemente el intervalo es de aproximadamente 1 µg/300 µg/kg de peso corporal; más preferiblemente el intervalo es de aproximadamente 10 µg/-100 µg/kg de peso corporal. Para un sujeto humano de 70 kg típico, por lo tanto, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,7 µg-350 mg; preferiblemente aproximadamente 700 µg-2 mg; lo más preferiblemente aproximadamente 700 µg-7 mg. Las dosis pueden ser mayores cuando los compuestos se administran oral o transdérmicamente en comparación con, por ejemplo, administración iv.

Los compuestos se pueden administrar como una dosis en inyección i.v. rápida individual, una dosis durante un periodo, como en la administración i.v. o transdérmica, o en múltiples dosis.

Además de la administración directa al sujeto, los compuestos mencionados anteriormente se pueden usar en protocolos de tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que luego se utilizan para volver a suministrar las células sanguíneas del sujeto. El tratamiento *ex vivo* puede realizarse en células autólogas cosechadas de sangre periférica o médula ósea o de aloinjertos de donantes compatibles. La concentración del compuesto o compuestos mencionados anteriormente solos o en combinación con otros agentes, tales como proteína inflamatoria de macrófagos, es una cuestión de optimización de rutina.

Los compuestos de la presente invención pueden a su vez utilizarse en combinación con cualquier otro agente o composición farmacéutica donde dicha terapia combinada es útil para modular la actividad del receptor de quimiocina y así prevenir y tratar enfermedades inflamatorias e inmunorreguladoras.

Los compuestos pueden también utilizarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento del VIH. Los ejemplos de dichos agentes incluyen:

1. (1) inhibidor de transcriptasa inversa de nucleótidos tal como tenofovir disoproxil fumarato; lamiwudina/zidovudina; abacavir/lamivudina/zidovudina; emtricitabina; amdoxovir; alovudina; DPC-817; SPD-756; SPD-754; GS7340; ACH-126,443 (beta)-L-F d4C; didanosina, zalcitabina, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina todoxil, etc.;

2. (2) inhibidor de transcriptasa inversa no nucleotídico (incluyendo agentes que tengan actividad anti-oxidación tales como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, TMC-125; DPC-083; capravarina; calanolida A; serie SJ-3366, etc.;

3. (3) inhibidores de proteasa tales como saquinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, TMC-114, DPC-684, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir, etc.;

4. (4) inhibidores de entrada tales como T-20; T-1249; PRO-542; PRO-140; TNX-355; serie BMS-806; y 5-Helix;

5. (5) inhibidores del receptor CCR5 tales como Sch-C (o SCH351125); Sch-D y SCH350634; TAK779; UK 427,857 y TAK 449;

6. (6) inhibidores de integrasa tales como L-870,810; GW-810781 (S-1360); y

7. (7) inhibidores de gemación tales como PA-344; y PA-457.

Las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes para el VIH no se limitan a (1), (2) y/o (3), sino que incluye la combinación con cualquier agente útil para el tratamiento del VIH. Las combinaciones de los compuestos de la invención y otros agentes para el VIH se pueden administrar separadamente o en conjunto. La administración de un agente puede ser anterior, concomitante o posterior a la administración de otro agente(s).

Al igual que los compuestos de la presente invención, AMD3100 es un antagonista con el receptor de quimiocina CXCR4 (Gerlach, et al., J. Biol. Chem. (2001) 276:14153-14160). Estos compuestos interfieren con la unión de SDF-1 derivado de células estromales de médula ósea con CXCR4 en células madre, lo que conduce a la liberación de células madre hematopoyéticas de médula ósea hacia la circulación (Broxmeyer, et al., Blood (2001) 98:811 a (Abstract)). En un estudio de Fase 1 de la Universidad de Washington, Seattle, una dosis individual de 80 µg/kg de AMD3100 resultó en un recuento de WBC de 17.000/µl y un incremento pico de seis veces en células madre/progenitoras CD34⁺ circulantes en el punto de tiempo de 6 horas (Liles, et al., Blood (2001) 98:737a (Abstract)). En otro estudio reciente, se inyectó rhG-CSF y Factor de células Madre de rata recombinante (rrSCF) a ratones con el fin de movilizar grandes cantidades de células madre de médula ósea hacia la circulación, y luego se les indujo un ataque cardíaco. La combinación de rrSCF y rhG-CSF provee un número pico de células madre circulantes después de 5 inyecciones diarias. A los 27 días de efectuada la cirugía, hubo un avance de 68% en la supervivencia del grupo tratado frente a los controles. En ese momento, se reemplazó el tejido muerto con miocardio regenerante y todos los parámetros funcionales ensayados mejoraron en comparación con los controles (Orlic, et al., PNAS (2001) 98:10,344-10,349).

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para estimular la producción y la proliferación de células madre y células progenitoras.

Los compuestos de la invención, ya que son poliaminas, pueden administrarse preparados en las formas de sus sales de adición de ácidos o sus metales complejos. Las sales de adición de ácidos adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos que son biocompatibles, incluyendo HCl, HBr, ácido sulfúrico, fosfórico y similares, como también ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, butírico y similares, como también ácidos que contienen más de un grupo carboxilo, como ácido oxálico, glutárico, adípico y similares. Típicamente, a pH fisiológico, los compuestos de la invención tendrán las formas de las sales de adición de ácidos. Se prefieren particularmente los hidroclouros. Además, cuando se preparan como formas purificadas, los compuestos pueden también cristalizarse como los hidratos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como ingredientes activos únicos, como mezclas de diversos compuestos seleccionados de la lista anterior, y/o en mezcla con ingredientes activos adicionales terapéutica o nutricionalmente útiles, tales como antibióticos, vitaminas, extractos herbales, antiinflamatorios, glucosa, antipiréticos, analgésicos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 3 (IL-3), Interleucina 8 (IL-8), PIXY-321 (proteína de fusión GM-CSF/IL-3), proteína inflamatoria de macrófagos, factor de células madre, trombopoyetina, oncogén relacionado con el crecimiento o quimioterapia y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración a animales usando técnicas de formulación comúnmente entendidas y conocidas en la industria. Las formulaciones que son adecuadas para modos particulares de administración y para compuestos del tipo representado por aquellos mencionados anteriormente se pueden hallar en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Preferiblemente, los compuestos se administran por inyección, lo más preferiblemente por inyección intravenosa, pero también por inyección subcutánea o intraperitoneal, y similares. Las rutas parenterales adicionales de administración incluyen inyección intramuscular e intraarticular. Para administración intravenosa o parenteral, los compuestos se formulan en forma líquida adecuada con excipientes, según se requiera. Las composiciones pueden contener liposomas u otros vehículos adecuados. Para inyección intravenosa, la disolución se torna isotónica usando preparaciones estándar tales como disolución de Hank.

Además de inyección, se pueden usar también otras rutas de administración. Los compuestos se pueden formular en comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos u otras formas adecuadas para administración oral. Con el uso de excipientes adecuados, estos compuestos pueden también administrarse a través de las mucosas, usando supositorios o pulverizadores intranasales. La administración transdérmica puede efectuarse también usando penetrantes adecuados y controlando el índice de liberación.

La formulación y la ruta de administración elegidas se adaptarán al sujeto individual, la naturaleza de la afección a tratar en el sujeto y, en general, al criterio del médico de cabecera.

Los intervalos de dosis adecuados mencionados anteriormente varían de acuerdo con estas consideraciones, pero en general, los compuestos se administran en el intervalo de aproximadamente 0,1 µg/kg-5 mg/kg de peso corporal; preferiblemente el intervalo es de aproximadamente 1 µg/kg-300 µg/kg de peso corporal; más preferiblemente el intervalo es de aproximadamente 10 µg/-100 µg/kg de peso corporal. Para un sujeto humano de 70 kg típico, por lo tanto, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,7 µg-350 mg; preferiblemente aproximadamente 700 µg-21 mg; lo más preferiblemente aproximadamente 700 µg-7 mg. Las dosis pueden ser mayores cuando los compuestos se administran oral o transdérmicamente en comparación con, por ejemplo, la administración iv.

Los compuestos se pueden administrar como una dosis en inyección i.v. rápida individual, una dosis durante un periodo, como en la administración i.v. o transdérmica, o en múltiples dosis.

Además de la administración directa al sujeto, los compuestos mencionados anteriormente se pueden usar en protocolos de tratamiento *ex vivo* para preparar cultivos celulares que luego se utilizan para volver a suministrar las

células sanguíneas del sujeto. El tratamiento *ex vivo* puede llevarse a cabo en células autólogas cosechadas de la sangre periférica o de la médula ósea o de aloinjertos de donantes compatibles. La concentración del compuesto o compuestos mencionados anteriormente solos o en combinación con otros agentes, tales como proteína inflamatoria de macrófagos, es una cuestión de optimización de rutina.

- 5 Los sujetos que responderán favorablemente al método de la invención incluyen sujetos médicos y veterinarios en general, incluidos pacientes humanos. Entre otros sujetos para quienes los métodos de la invención son útiles se encuentran gatos, perros, animales grandes, aves tales como pollos, y similares. En general, cualquier sujeto que se beneficiaría de una elevación de células progenitoras y/o células madre, o de quien se desea el trasplante de sus células progenitoras y/o células madre, es apropiado para la administración del método de la invención.
- 10 Las afecciones típicas que pueden aliviarse o de alguna manera beneficiarse con la estimulación de hematopoyesis incluyen trastornos hematopoyéticos tales como anemia aplásica, leucemias, anemias inducidas por fármacos y déficits hematopoyéticos por quimioterapia o radioterapia. Los compuestos de la invención son también útiles para potenciar el éxito del trasplante durante y después de tratamientos inmunosupresores, como también para efectuar cicatrización de heridas y tratamientos de inflamaciones bacterianas más eficientes, y para tratar a sujetos que están inmunocomprometidos o cuyo sistema inmunitario está de algún modo debilitado. Las afecciones típicas que se
- 15 alivian o se benefician de algún modo con estimulación de hematopoyesis invención incluyen las de aquellos sujetos infectados con un retrovirus y más específicamente a quienes están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los compuestos de la invención se dirigen entonces a un amplio espectro de afecciones para las cuales sería beneficiosa la elevación de células progenitoras y/o células madre en un sujeto, o donde sería
- 20 beneficiosa la cosecha de células progenitoras y/o células madre para posterior trasplante o transfusión de células madre.

Los compuestos de la invención también se administran para regenerar el miocardio, movilizando las células madre de médula ósea.

- 25 Se contempla un amplio espectro de rutas de administración. Por ende, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por inyección o infusión oral, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal, inyección subcutánea, administración transdérmica o transmucosal, o por implante. También se pueden administrar por pulverización para inhalación, rutas nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuada que contengan vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos y apropiados para cada ruta de administración.

- 30 Los compuestos de la invención se usan para tratar a animales, incluidos ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y monos, y aves tales como pollos y similares. Los compuestos de la invención son también eficaces para uso en seres humanos. En general, cualquier sujeto que se beneficiaría con la elevación de células progenitoras y/o células madre, o cuyas células progenitoras y/o células madre se desean para trasplante, es apropiado para administración del método de la invención, y/o cualquier sujeto que posea deficiencia de WBC o,
- 35 más en general, que se beneficiaría con la elevación del recuento de glóbulos blancos, o con la regeneración del tejido cardíaco, es apropiado para administración del método de la invención.

- La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del compuesto anteriormente mencionado. Los compuestos se pueden administrar solos o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (*p. ej.*, formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.) pueden administrarse oral o no oralmente. Los ejemplos de formulaciones no orales incluyen inyecciones, gotas, supositorios, óvulos.
- 40

- En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación del receptor de quimiocina, un nivel de dosificación apropiado en general oscila entre aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del sujeto por día, que pueden administrarse en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosis oscilará entre
- 45 aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg por día. Se ha de entender que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, el índice de excreción, la combinación del fármaco, la gravedad de la afección en particular y la terapia que esté recibiendo el
- 50 paciente.

Parte experimental

- Se preparó el intermedio *N*-(4-hidroximetil-bencil)-2-nitro-*N*-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida de acuerdo con los procedimientos descritos en Bridger, et al., patente de Estados Unidos núm. 6.506.770. Se preparó el intermedio
- 55 éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 02/34745, ambos incorporados a la presente memoria por referencia.

Procedimientos generales

Procedimiento general A: N-Alquilación de hexahidro-[2,2'6'2"]terpiridinas

5 A una disolución de hexahidro-[2,2';6'2"]terpiridina] sustituida (1 equiv) en DMF o CH₃CN (concentración 0,1-0,2 M) se le añadieron haluro de alquilo (1-1,4 equivalentes), KI (0,05-0,16 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,5-2 equiv), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL/mmol amina) y se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL/mmol alcohol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml/mmol amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía para proporcionar el producto N-alquilado deseado.

Procedimiento general B: Formación de sal usando HBr(g) saturado en HOAc

10 A una disolución de la base libre en HOAc glaciar (2 mL) se le añadió una disolución saturada de HBr(g) en HOAc (2 mL). Se añadió luego un gran volumen de éter (25 mL) para precipitar un sólido, que se dejó sedimentar hacia el fondo del matraz, y el sobrenadante se decantó. El sólido se lavó por decantación con éter (3 x 25 mL) y los indicios restantes de disolvente se eliminaron a vacío. Para mayor purificación, el sólido se disolvió en MeOH y se reprecipitó con un gran volumen de éter. Lavando el sólido con éter por decantación, seguido de secado del sólido a vacío (0,1 Torr), se produjo el compuesto deseado.

Procedimiento general C: Aminación reductora directa con NaBH(OAc)₃ o NaBH₄

20 A una disolución agitada de la amina (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (concentración □0,2 M), a temperatura ambiente, se le añadió el compuesto carbonilo (□1-2 equivalentes), HOAc glaciar (0-2 equivalentes) y NaBH(OAc)₃ (□1,5-3 equivalentes), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso o NaOH acuoso 1,0 M (10 mL / mmol amina). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml/mmol amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía.

Procedimiento general D: Condensación Mannich de dos etapas

25 A una disolución del piridinacarboxaldehído apropiado (2 equivalentes) en MeOH (concentración □0,1-1 M) a 0°C se le añadió NH₄OAc (1,1 equivalentes) seguido de adición lenta (un periodo de aprox. 15 minutos) de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (1 equivalente). Después de que cedió el burbujeo vigoroso, la disolución se dejó agitar durante 1 hora mientras se entibiaba hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y se añadieron CH₂Cl₂ (10 mL /mmol amina) y Na₂CO₃ saturado acuoso (10 mL /mmol amina). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml/mmol amina). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento general E: Reducción Wolff-Kishner

35 La siguiente reacción se llevó a cabo bajo un flujo de nitrógeno en un matraz de fondo redondo y 3 cuellos equipado con un condensador calentado usando un manto de calentamiento Variac relleno de arena. A una disolución de tetrahidro-1'H-[2,2';6',2"]terpiridin-4'-ona sustituida apropiada (1 equivalente) en dietilenglicol (concentración □0,1-0,2 M) se le añadió monohidrato de hidrazina (40 equivalentes) y esferas de hidróxido de potasio (20 equivalentes), y la reacción se agitó a 80°C durante 1-2 horas. El exceso de hidrazina se separó por destilación (temperatura del baño de □200°C) mediante el uso de un aparato de destilación de trayecto corto, y el resto de la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL /mmol amina) y H₂O (10 mL /mmol amina) y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (10 mL /mmol amina) y los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) se secaron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la -tetrahidro-1'H [2,2';6',2"]terpiridina sustituida deseada.

Procedimiento general F: Reacción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo

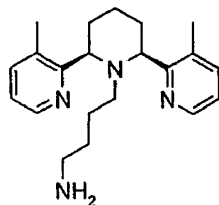
45 A una disolución agitada del alcohol (1 equivalente) y Et₃N (1,5-2 equivalentes) en CH₂Cl₂ (o THF) (concentración □0,1 M), a temperatura ambiente (o 0°C), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (□1,5 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso o en NH₄Cl saturado (10 mL/mmol alcohol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml/mmol amina). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía o se usó sin más purificación en la etapa de N-alquilación.

50 Procedimiento general G: Acoplamiento EDCI

A una disolución agitada de 1° o 2° amina (0,1-0,3 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,5 equiv.), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) (1,5 equiv.) y DIPEA (2,0 equiv.) en CH₂Cl₂ o DMF (0,05 M), se le añadió ácido carboxílico (1,0-2,0 equiv). La disolución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con

CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂).

Ejemplo 1



5 COMPUESTO 1:

4-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']teripridin-1'-il)-butilamina

A una disolución fría (-78 °C) de N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) (4,06 mL, 26,9 mmol) en THF seco (50 mL) en atmósfera de Ar se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 10,7 mL, 26,9 mmol). Se añadió gota a gota 2-bromo-3-metilpiridina (3,0 mL, 26,9 mmol) y la temperatura se elevó hasta -55°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se tornó roja. Se enfrió luego hasta -78°C y se añadió glutarato de dimetilo (1,65 mL, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces, 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos) para proveer 1,5 g (48%) de 1,5-bis-(3-metil-piridin-2-il)-pentano-1,5-diona en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 2,00 (p, 2H, J= 7,5 Hz), 2,44 (s, 6H), 3,19 (t, 4H, J= 7,5 Hz), 7,18 (dd, 2H, J = 7,8, 4,2 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 4,2 Hz).

A una disolución de 1,5-bis-(3-metil-piridin-2-il)-pentano-1,5-diona (340 mg, 1,20 mmol) mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió NaBH₄ (100 mg, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el MeOH a vacío, se añadió agua (25 mL) al residuo, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre mgSO₄ y se concentraron para dar 365 mg (100%) de 1,5-bis-(3-metil-piridin-2-il)-pentano-1,5-diol en forma de una espuma blanca. 1H RMN (CDCl₃): δ 1,52-1,81 (m, 6H), 2,33 (s, 6H), 4,69 (dd, 2H, J= 7,5, 4,5 Hz), 4,79-4,86 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,43-7,45 (m, 2H), 8,36-8,39 (m, 2H).

A una disolución fría (-20°C) de 1,5-bis-(3-metil-piridin-2-il)-pentano-1,5-diol (527 mg, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL) se le añadió Et₃N (0,767 mL, 5,52 mmol) seguido de cloruro de mesilo (0,357 mL, 4,61 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a -20°C, luego se calentó hasta 0°C antes de la adición de disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces, 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el volumen de disolvente se redujo hasta aproximadamente 5 mL sin calentamiento. 1H NMR de una alícuota demostró la conversión completa y limpia al di-mesilato.

A la disolución del di-mesilato anterior a 0°C se le añadió alilamina (1,38 mL, 18,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proveer una mezcla 1:1 de dos productos (cis y trans). La separación de los dos isómeros se logró por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (2:1 hexanos:EtOAc luego EtOAc luego MeOH) para proveer 204 mg de isómero menos polar (trans) y 194 mg de isómero más polar (cis). El isómero más polar se sometió además a cromatografía (Et₂O saturado con NH₄OH) y se obtuvieron 142 mg (25%) de 1'-alil-3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']teripridina. 1H RMN (CDCl₃): δ 1,48-1,75 (br m, 3H), 1,77-2,10 (m, 3H), 2,45 (br s, 6H), 2,80 (d, 2H, J= 6,9 Hz), 3,98 (br d, 2H, J = 9,9 Hz), 4,28-4,36 (br m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 7,04 (dd, 2H, J= 7,8, 4,8 Hz), 7,39 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 8,35 (br s, 2H); ES-MS m/z 308,3 (M+H).

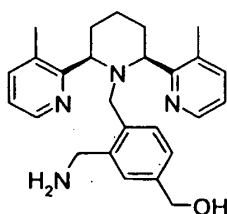
A una disolución de 1'-alil-3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']teripridina (142 mg, 0,462 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadieron ácido 1,3-dimetilbarbatúrico (361 mg, 2,31 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (9:1:0,2 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) para proveer 105 mg (85%) de la 3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']teripridina como un aceite transparente. 2H NMR (CDCl₃) δ 1,51-1,63 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 3,10-3,30 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, J= 10,8 Hz), 7,02 (dd, 2H, J= 7,5, 4,5 Hz), 7,38 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 8,45 (d, 2H, J= 4,5 Hz); 13C NMR (CDCl₃) δ 18,68, 25,84, 32,28, 57,60, 121,96, 129,73, 138,04, 147,31, 160,94; ES-MS m/z 269,1 (M+H). Anal. Calc. para C₁₇H₂₁N₃O: C, 74,45; H, 7,75; N, 15,23. Encontrado: C, 74,70; H, 7,80; N, 15,18.

A una disolución de 3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']teripridina (75.4 mg, 0,282 mmol) en DMF (6 mL) se le añadieron 2-(4-bromo-butil)-isoindol-1,3-diona (159 mg, 0,564 mmol), KI (4 mg, 0,03 mmol), DIPEA (0,6 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio de alto

vacío. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos luego EtOAc luego 9:1 EtOAc:MeOH) proporcionó 83,6 mg (63%) de 2-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-isoindol-1,3-diona en forma de una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,75 (br s, 1H), 0,91-0,97 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 3H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,50-2,72 (m, 2H), 3,23 (dd, 2H, J= 6,9, 7,2 Hz), 4,0 (br s, 2H), 6,99 (dd, 2H, J= 7,5, 4,5 Hz), 7,31 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 2H), 8,41 (br s, 2H).

A una disolución de 2-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1-il)-butil]-isoindol-1,3-diona (83 mg, 0,1771 mmol) en EtOH (25 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró, y la purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 9:1:0,1 1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 37 mg (62%) del COMPUESTO 1 en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,66-0,80 (m, 3H), 1,57-1,66 (m, 3H), 1,97-2,22 (br m, 7H), 2,52 (br s, 6H), 2,50-2,54 (br s, 1H), 4,02 (d, 2H, J= 10,8 Hz), 7,08 (dd, 2H, J= 4,5, 7,2 Hz), 7,42 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 8,45 (br s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,2, 23,3, 30,6, 31,1, 41,6, 49,8, 64,1, 71,4, 122,2, 138,7, 139,8, 147,0, 160,7; ES-MS m/z 339,3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₃₁N₅O•0,5H₂O•0,5CH₂Cl₂: C, 66,22; H, 8,27; N, 14,37. Encontrado: C, 65,82; H, 8,24; N, 14,20,

Ejemplo 2



COMPUESTO 2: [3-Aminometil-4-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol

A una disolución de 3-metilpiridinacetaldehído (43,27 g, 357 mmol) en MeOH (179 mL), a 0°C, se le añadió NH₄OAc (151,14 g, 197 mmol). Se añadió luego lentamente ácido 1,3-acetonadicarboxílico (26,10 g, 178,6 mmol) a la reacción durante un periodo de 15 minutos. Después de que cesó el burbujeo vigoroso, la disolución se dejó agitar durante 1 hora mientras se entibiaba hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y se añadió CH₂Cl₂ (500 mL). La disolución se lavó con Na₂CO₃ saturado acuoso (350 mL) y se separó. La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (2 x 400 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar, después de la cromatografía en columna rápida a través de un tapón de gel de sílice (2:0,5:97,5 MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), meso-3,3"-Dimetil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona en forma de un sólido amarillo (30,1 g, 60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,37 (s, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,37 (m, 1H, NH), 4,50 (t, 2H, J= 9,0 Hz), 7,10 (m, 2H), 7,45 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 8,47 (d, 2H, J= 4,5 Hz).

Se preparó una disolución de la cetona anterior (20,00 g, 71,1 mmol) en dietilenglicol (350 mL) en un matraz con fondo redondo de 1L y 3 cuellos. El recipiente se purgó bajo un flujo de gas N₂ y también se equipó con un condensador. Se añadieron monohidrato de hidrazina (138 mL, 2,84 mol) y esferas de KOH (79,77 g, 1,42 mol) a la disolución, y se equipó el matraz con un agitador mecánico superior. La mezcla de reacción se agitó luego y se calentó hasta 80°C durante 2 horas usando un manto de calentamiento controlado Variac relleno con arena en papel de aluminio. El exceso de hidrazina se destiló luego a partir de la reacción a una temperatura del baño de \square 200°C. Una vez que se había recogido toda la hidrazina, la disolución se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadieron CH₂Cl₂ (500 mL) y H₂O (400 mL), y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (2 x 500 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna (NH₃/Et₂O escalando a 5% y luego 10% MeOH en NH₃/Et₂O), meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina en forma de un sólido amarillo pálido (15,0 g, 79%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59 (dq, 2H, J= 12,4, 3,6 Hz), 1,80 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 3,09 (br, 1H, NH), 4,20 (br d, 2H, J= 11,1 Hz), 7,03 (m, 2H), 7,39 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 8,46 (d, 2H, J= 4,5 Hz).

Se trató una disolución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (27,95 g, 154 mmol) en MeOH (550 mL) con H₂SO₄ concentrado (10 mL, 188 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 17 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc (300 mL) y salmuera (400 mL) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente disolución 10N de NaOH (40 mL) hasta que el contenido de ácido se neutralizó y la disolución se tornó básica. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 400 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar éster metílico de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico en forma de un sólido blanco (29,37 g, 98%).

El éster anteriormente mencionado (29,37 g, 150 mmol) se añadió a un matraz de hidrogenación de 2L Parr y se disolvió en MeOH anhidro (200 mL) más EtOAc (25 mL). La disolución se trató luego con 10 % Pd/C (2,25 g, 50%

húmedo) y se equipó con un aparato hidrogenador. Después de purgar el matraz 3 veces con gas hidrógeno, la mezcla se agitó durante 1 hora a 30 psi. El matraz luego se extrajo y se filtró a través de una almohadilla celite lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar éster metílico de ácido 3-amino-4-metil-benzoico en forma de un sólido blanco (25,0 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 3,70 (br s, 2H, NH₂), 3,88 (s, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

La amina anterior (25,00 g, 150 mmol) se suspendió en agua (140 mL) y se trató con ácido clorhídrico (41 mL) a 0°C. Tras la disolución, se añadió otra porción de agua (33 mL). La disolución de sustrato se trató luego con NaNO₂ (11,39 g, 165 mmol) en agua (26 mL) y se agitó durante media hora. Después de neutralizar el contenido de ácido con K₂CO₃ (-20 g), la mezcla se transfirió con cánula a una disolución de NaCN (17,64 g, 360 mmol) y CuCN (16,12 g, 180 mmol) en agua (65 mL) a 60°C. La mezcla se calentó luego hasta reflujo durante 1 hora. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre disolución saturada acuosa de NaHCO₃ (200 mL) y CH₂Cl₂ (400 mL), y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (5% EtOAc/hexanos), éster metílico de ácido 3-ciano-4-metil-benzoico en forma de un sólido de color durazno (15,8 g, 60%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,27 (s, 1H).

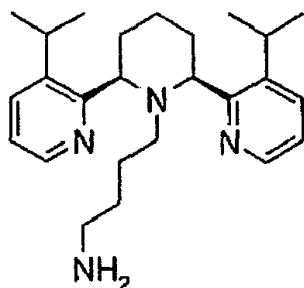
A una disolución del nitrilo anterior (5,08 g, 29,0 mmol) en CCl₄ (90 mL) se le añadieron N-bromosuccinimida (5,68 g, 32,0 mmol), y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (1,06 g, 4,3 mmol). La disolución se agitó a reflujo durante 2 horas y luego se añadió una segunda porción de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (0,35 g, 1,4 mmol). Después de 16 horas más de agitación a reflujo, la disolución se dejó enfriar, se filtró a través de un embudo fritado de vidrio mediano, y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (5% EtOAc/hexano ascendiendo hasta 20% EtOAc/hexanos), éster metílico de ácido 4-bromometil-3-ciano-benzoico en forma de un sólido anaranjado pálido. (3,94 g, 53%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,33 (s, 1H).

Una disolución de meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (1,01 g, 3,8 mmol), éster metílico de ácido 4-bromometil-3-ciano-benzoico (1,25 g, 4,9 mmol) y KI (126 mg, 0,76 mmol) en DMF anhidra (19 mL) se trató con DIPEA (1,32 mL, 7,6 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (25 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 20 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:0,5:97,5 MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), éster metílico de ácido 3-ciano-4-(meso-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido de color beis claro (1,52 g, 91%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,70 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,33 (m, 2H); 2,49 (s, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (br d, 2H, J = 10,5 Hz), 6,85 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,25 (d, 2H, J = 4,5 Hz).

El producto alquilado anteriormente mencionado (1,52 g, 3,45 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y MeOH (30 mL), se enfrió hasta 0°C y se trató con LiBH₄ sólido (0,90 g, 41,4 mmol). Después de que cediera el burbujeo vigoroso, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora mientras se agitaba. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (10 mL) más salmuera (30 mL). La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 60 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 2-(meso-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroxi-metil-benzonitrilo en forma de un sólido blanco esponjoso (1,42 g, 100%).

Se preparó una disolución del alcohol anteriormente mencionado (0,69 g, 1,67 mmol) en MeOH (20 mL) en un matraz de hidrogenación Parr de 250 mL y se añadió níquel Raney anhidro (□1 g). La mezcla se saturó luego con gas de amoníaco y se transfirió a un aparato hidrogenador. Después de purgar el recipiente de reacción (lavando tres veces con gas hidrógeno), el matraz se presurizó hasta 50 psi H₂ y se agitó durante 16 horas. Después el matraz se extrajo del hidrogenador, se filtró a través de una almohadilla de celite (lavando varias veces con MeOH), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color verde claro que no proporcionó un espectro ¹H NMR correcto. La impureza de níquel se eliminó luego disolviendo el sólido en MeOH (5 mL) y agua (5 mL) y tratando con NaCN (0,33 g, 6,7 mmol) a 50°C durante media hora. Después de enfriar, la disolución se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice {1:1:10 MeOH:NH₄OH:CH₂Cl₂}, el COMPUESTO 2 como un sólido blanco (0,46 g, 65%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,67 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,58 (br, 3H), 3,48 (br s, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,13 (br d, 2H, J = 11,4 Hz), 4,40 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,86 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 4,2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,87 (2C), 25,26 (2C), 28,79, 42,51, 53,43, 64,69 (2C), 66,34, 121,85 (2C), 124,41, 125,96, 129,24, 131,72 (2C), 137,47, 137,86 (2C), 138,71, 139,06, 146,35 (2C), 159,66 (2C). ES-MS m/z 417 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₂N₄O•0,5CH₂Cl₂: C, 69,34; H, 7,25; N, 12,21, Encontrado: C, 69,63; H, 7,54; N, 12,30,

Ejemplo 3 (eliminado)

Ejemplo 4

COMPUESTO 4: 4-(3,3'-Diisopropil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (sal de HBr)

Una disolución al 50% de peróxido de hidrógeno (24,89 mL) se añadió lentamente a una disolución de 3-isopropil-2-metil-piridina (24,5 g, 183 mmol) (Ishiguro, et al., Yakugaku Zasshi (1958) 78:220) en HOAc (280 mL). La mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para eliminar la mayor parte del HOAc. La mezcla se convirtió a una base con disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 12 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 1-óxido de 3-isopropil-2-metil-piridina (26,05 g, 94%) en forma de un aceite amarillo. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,24 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 2,56 (s, 3H), 3,13 (sep, 1H, J = 7,0 Hz), 7,06-7,17 (m, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 6,6 Hz).

A una disolución agitada de 1-óxido de 3-isopropil-2-metil-piridina (26,05 g, 173 mmol) en CH₂Cl₂ (690 mL) se le añadió gota a gota TFAA (51,83 mL) durante 30 min, bajo N₂, después se agitó durante otras 3 h. Precaución: reacción exotérmica en la adición de TFAA. La mezcla se concentró a vacío hasta un volumen mínimo. Se añadió salmuera (200 mL), se convirtió a una base hasta pH 9 con K₂CO₃ sólido lentamente, después la mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar (3-isopropil-piridin-2-il)-metanol (26 g, 99%) en forma de un aceite anaranjado. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,24 (d, 6H, 7,0 Hz), 2,92 (sep, 1H, J = 6,6 Hz), 4,79 (s, 2H), 7,02-7,25 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

A una disolución vigorosamente agitada de (3-isopropil-piridin-2-il)-metanol (26 g, 170 mmol) en CH₂Cl₂ (575 mL) se le añadió MnO₂ (105 g, 1,20 mol) bajo N₂. La mezcla se agitó durante 18 h, después se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:3) proporcionó 3-isopropil-piridina-2-carbaldehído (15,65 g, 61%) en forma de un aceite anaranjado. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,26 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 4,17 (sep, 1H, J = 6,6 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 7,9, 4,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,56 (dd, 1H, J = 4,4, 1,3 Hz), 10,2 (s, 1H).

A una disolución de 3-isopropil-piridina-2-carbaldehído (235 mg, 1,57 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron NH₄OAc (67 mg, 0,866 mmol) y ácido 1,3-acetonadicarboxílico (115 mg, 0,787 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y se añadió NaHCO₃ saturado (10 mL) seguido de CH₂Cl₂ (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂ (2 veces, 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 EtOAc:hexanos) proporcionó 106 mg (40%) de 3,3'-diisopropil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona en forma de un sólido. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (d, 6H, J = 9,3 Hz), 2,54 (d, 2H, J = 13,5 Hz), 2,88 (dd, 2H, J = 12,0, 12,6 Hz), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 1H), 4,59-4,63 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H, J = 7,8, 4,5 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,48 (d, 2H, J = 4,5 Hz).

A una disolución de 3,3'-diisopropil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona (106 mg, 0,314 mmol) en dietilenglicol (3 mL) se le añadieron KOH (352 mg, 6,29 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,61 mL, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ~100°C durante 1 h usando un baño de arena. Después de 1h, la temperatura se elevó hasta 200°C durante aproximadamente 45 minutos. Se añadió CH₂Cl₂ (50 mL) a la mezcla restante y se lavó con agua (3 veces, 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proveer 100 mg (99%) de 3,3'-diisopropil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (con algo de DEG). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (d, 6H, J = 9,3 Hz), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,68-1,89 (m, 3H), 2,10-2,14 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 3H), 4,33 (br s, 1H), 7,10 (dd, 2H, J = 7,8, 4,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,46 (d, 2H, J = 4,5 Hz).

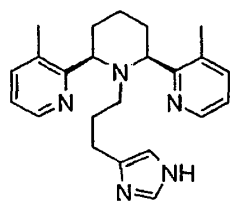
A una disolución de 3,3'-diisopropil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (100 mg, 0,3141 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron 2-(4-bromo-butyl)-isoindol-1,3-diona (106 mg, 0,376 mmol), KI (4 mg, 0,03 mmol), DIPEA (0,10 mL, 0,62 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Los componentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio de alto vacío. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O saturado con NH₄OH) proporcionó 81,3 mg (49%) de 2-[4-(3,3'-diisopropil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butyl]-isoindol-1,3-diona en forma

de una espuma blanca. Por ¹H NMR, el producto pareció una mezcla de dos rotámeros en aproximadamente una relación 2,5:1, ES-MS m/z 525 (M+H).

A una disolución de 2-[4-(3,3"-diisopropil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-il)-butil]-isoindol-1,3-diona (80 mg, 0,153 mmol) en EtOH (25 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y la purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 56 mg (93%) de 4-(3,3"-diisopropil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-il)-butilamina en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR demostró que se obtuvo una mezcla de isómeros (~2:1) que se separó en LCMS y tuvo masa idéntica (m/z 395 (M+H)).

A una disolución de 4-(3,3"-diisopropil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-il)-butilamina (53 mg, 0,134 mmol) en HOAc glaciado (1,0 mL) se le añadió HBr, HOAc saturado (1,0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos, luego se añadió Et₂O (100 mL). El precipitado blanco se dejó sedimentar y el disolvente se eliminó con una pipeta. El sólido se lavó con Et₂O (100 mL) dos veces más. El polvo blanco resultante se secó a presión reducida para dar 79,4 mg (88%) del COMPUESTO 4. ¹H NMR (D₂O) δ 1,14-1,23 (m, 3H), 1,32-1,36 (m, 7H), 1,54-1,76 (m, 3H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 2H), 7,95 (dd, 2H, J = 8,4, 5,7 Hz), 8,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,67 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 20,2, 22,5, 22,7, 23,5, 25,0, 27,9, 34,0, 39,4, 52,2, 57,6, 126,6, 140,2, 146,0, 146,9, 153,1; ES-MS m/z 395,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₃₈N₄•3HBr•2,2H₂O: C, 44,36; H, 6,76; N, 8,28; Br, 35,41, Encontrado: C, 44,67; H, 6,69; N, 8,50; Br, 35,65.

Ejemplo 5



COMPUESTO 5: (2'R,6'S)-1'-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'"]terpiridina (sal de HBr)

A una disolución de éster terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-propil)-imidazol-1-carboxílico (147 mg, 0,648 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) se le añadió piridina (0,080 mL, 0,98 mmol) seguida de cloruro de p-toluenosulfonilo (247 mg, 1,30 mmol) y DMAP (8,0 mg, 0,065 mmol). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 60:40) proporcionó una mezcla regioisomérica de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propil]-imidazol-1-carboxílico (99 mg, 40%) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) de regioisómero mayor δ 1,59 (s, 9H), 1,99 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,4,3 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,33 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,93 (s, 1H).

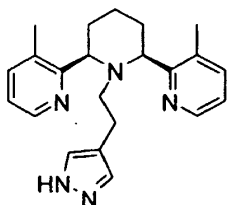
A una disolución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(tolueno-4-sulfoniloxi)-propil]-imidazol-1-carboxílico (99 mg, 0,26 mmol) en CH₃CN seco (2,5 mL) se le añadieron (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'"]terpiridina (104 mg, 0,389 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,78 mmol). La disolución resultante se calentó hasta 60°C durante una noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (25 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 92:4:4) proporcionó una mezcla de la amina deseada y (2'R,6'S)-3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'"]terpiridina (93 mg). La mezcla se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con TFA (1 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y a continuación se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (40 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía radial en una placa de gel de sílice de 1 mm (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:2:2, después 92:4:4) proporcionó la base libre del compuesto del título (18 mg, 13% en 2 etapas).

Usando el Procedimiento general B: La conversión de la base libre anteriormente mencionada (18 mg, 0,049 mmol) a una sal de HBr seguida de re-precipitación del material bruto de MeOH/éter proporcionó el COMPUESTO 5 en forma de un sólido de color crema (25 mg, 77%). ¹H NMR (D₂O) δ 1,43-1,83 (m, 5H), 1,88-2,04 (m, 1H); 2,07-2,19 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 4,59 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,80-7,93 (m, 2H), 8,38 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,67 (d, 2H, J = 5,0 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,08, 21,36, 22,22, 22,40, 32,42,

51,43, 58,39, 115,99, 126,03, 132,90, 133,38, 136,65, 140,35, 148,95, 154,36; ES-MS m/z 376 (M+H). Anal. Calc para C₂₃H₂₉N₅ • 3,0 HBr • 2,7 H₂O: C, 41,42; H, 5,65; N, 10,50; Br, 35,94. Encontrado: C, 41,58; H, 5,71; N, 10,45; Br, 35,82.

Ejemplo 6

5



COMPUESTO 6: (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1'-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2',6',2'"]terpiridina

A una suspensión de cloruro de metoximetil-trifenil-fosfonio (2,06 g, 6,00 mmol) en THF seco (20 mL), enfriada a -15°C (etilglicol/hielo seco), se le añadió LDA (2,0 M en THF, 3,1 mL, 6,2 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a -15°C durante 30 min, y se añadió una disolución de 2-bencil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 5,37 mmol) (Werner, A., et al., Tetrahedron (1995) 51:4779-4800) en THF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL) y CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂) para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en THF (3 mL) y se añadió HCl acuoso (4 N, 15 mL). Después de agitar durante 72 h, la mezcla se neutralizó con K₂CO₃ saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en una columna de gel de sílice (2:1 CH₂Cl₂/Et₂O), proporcionando (2-bencil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído en forma de un aceite incoloro (0,548 g, 51%). 1H NMR (CDCl₃) δ 3,56 (d, 2H, J = 2,1 Hz), 5,29 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 9,70 (t, 1H, J = 2,1 Hz).

Se disolvió (2-bencil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído (0,548 g, 2,74 mmol) en EtOH seco (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (0,104 g, 2,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 mL), y se extrajo MeOH por evaporación a vacío. El residuo acuoso se neutralizó con HCl (1 N), y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío para proveer un aceite amarillo pálido.

A 0°C, a una disolución del aceite en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadieron MsCl (0,345 g, 3,01 mmol) y Et₃N (0,415 g, 4,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre una columna de gel de sílice (4:1 CH₂Cl₂/Et₂O), proporcionando éster 2-(2-bencil-1H-pirazol-4-il)-etílico de ácido metanosulfónico (0,734 g, 96%). 1H NMR (CDCl₃) δ 2,84 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 5,22 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,40 (s, 1H).

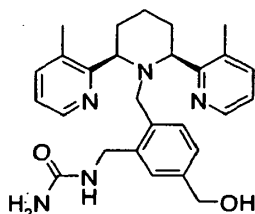
Una mezcla de (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2',6',2'"]terpiridina (0,320 g, 1,20 mmol), éster 2-(2-bencil-1H-pirazol-4-il)-etílico de ácido metanosulfónico (0,540 g, 1,60 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,255 g, 1,80 mmol) en CH₃CN (5 mL) se agitó y calentó a reflujo durante una noche. El disolvente luego se eliminó, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre una columna de gel de sílice (500:15:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando (2'R,6'S)-1'-[2-(2-bencil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2',6',2'"]terpiridina en forma de un aceite amarillo pálido (0,420 g, 93%).

A una disolución de (2'R,6'S)-1'-[2-(2-bencil-1H-pirazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2',6',2'"]terpiridina (0,130 g, 0,288 mmol) en DMSO seco (0,70 mL) y THF (12 mL) se le añadió tamiz molecular 4Å (~1 g) pre-calentado a 140°C, y KOtBu (0,600 g, 5,35 mmol). La disolución se burbujeó con aire (pre-secado pasando a través de una columna de NaOH) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió luego NH₄Cl saturado acuoso (20 mL). La mezcla se filtró a través de una torta de celite y la torta se lavó con EtOAc abundantemente. Se recogió la capa orgánica en el filtrado, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre una columna de gel de sílice (200:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando un sólido amarillo pálido (0,067 g, 64%) después de la precipitación a partir de CH₂Cl₂ /hexanos por evaporación a vacío. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,85 (4H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,25-2,62 (m, 10H), 4,10-4,20 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,43 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,45 (s, br. 2H), 13C NMR

(CD₂Cl₂) δ 19,02, 21,33, 25,61, 30,31, 50,86, 64,12, 118,85, 122,40, 132,22, 132,65, 138,78, 147,03, 160,46. ES-MS m/z 362 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅·0,2H₂O: C, 72,38; H, 7,56; N, 19,18. Encontrado: C, 72,31; H, 7,70; N, 18,98.

Ejemplo 7

5

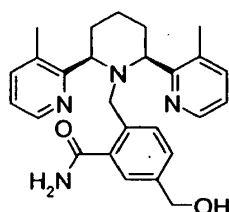


COMPUESTO 7: [2-meso-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroxiometil-bencil]-urea

Una disolución de [3-aminometil-4-meso-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (0,138 mg, 0,33 mmol) en isopropanol (2,2 mL) se trató con trimetilsililsocianato (63 μL, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 24 h y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH), el COMPUESTO 7 en forma de un sólido cristalino (112 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,94 (br d, 2H, J = 10,5 Hz), 4,35 (s, 2H), 5,00 (br, 3H), 6,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,85 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 3,9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,24 (2C), 25,00, 32,01 (2C), 41,64, 57,50, 64,59 (2C), 65,85, 122,21 (2C), 124,59, 126,36, 129,96, 130,96 (2C), 135,74, 138,31, 138,52 (2C), 140,25, 146,79 (2C), 160,41, 160,86 (2C). ES-MS m/z 460 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₃N₅O₂·0,6CH₂Cl₂: C, 64,93; H, 6,75; N, 13,72. Encontrado: C, 64,60; H, 6,90; N, 13,74.

Ejemplo 8

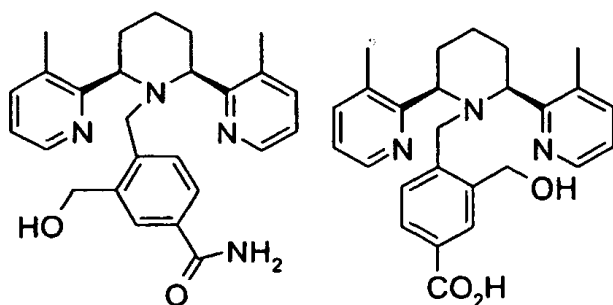
20



COMPUESTO 8: 2-meso-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroxiometil-benzamida

Se disolvió 2-(meso-3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroxiometil-benzonitrilo (100 mg, 0,24 mmol) en una disolución de peróxido de hidrógeno al 50% (0,07 mL), NaOH 3 N (0,3 mL) y MeOH (0,75 mL) y se calentó hasta 60°C durante 20 horas. Se añadieron agua (5 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL) y se separaron las fases. Se extrajo luego la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y los componentes orgánicos combinados (Na₂SO₄) se secaron y concentraron a presión reducida. Esto proporcionó, después de la cromatografía radial con gel de sílice (5:0,5:94,5 CH₃OH/NH₄OH/CH₂Cl₂), el COMPUESTO 8 en forma de un sólido amarillo pálido (33 mg, 32%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,66 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,05 (br d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,40 (s, 2H), 5,74 (br, 1H, NH), 6,84 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18 (m, 3H), 8,25 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 9,49 (br, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,87 (2C), 24,65, 30,37 (2C), 53,45, 64,08, 65,79 (2C), 121,87 (2C), 126,90, 127,37 (2C), 130,53, 130,73, 134,94, 135,32, 138,02 (2C), 139,79, 146,48 (2C), 159,89, 170,53 (2C). ES-MS m/z 431 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₀N₄O₂·0,7CH₂Cl₂: C, 65,45; H, 6,46; N, 11,43. Encontrado: C, 65,30; H, 6,54; N, 11,44.

Ejemplos 9A y 9B



COMPUESTO 9A COMPUESTO 9B

COMPUESTO 9A: 4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-benzamida y
 COMPUESTO 9B: Ácido 4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-benzoico

5 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (0,260 g, 0,98 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,360 g, 1,42 mmol), KI (37 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,35 mL, 2,01 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 60°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 415 mg (96%) de éster metílico de ácido 5-ciano-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido tostado.

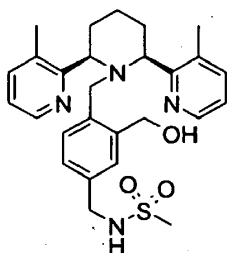
10 A una disolución fría (0°C) de éster metílico de ácido 5-ciano-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,409 g, 0,937 mmol) en THF (4.5 mL) y MeOH (9 mL) se le añadió LiBH₄ (229 mg, 10,52 mmol), y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con NaOH 1,0 N (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,332 g (87%) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo en forma de una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,77 (m, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,11 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,94 (br s, 1H), 6,87-6,96 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 3H), 8,21 (d, 2H, J = 4,2 Hz).

20 A una disolución del 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo (0,310 g, 0,75 mmol) en MeOH (4 mL) se le añadieron agua (4 mL) y NaOH sólido (0,315 g, 7,88 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante una noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta pH ~ 4 con HCl 4 N (□2 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 5:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH seguida de 5:1:1:1 CH₂Cl₂-CH₃CN-CH₃OH-NH₄OH), proporcionó 24 mg (6%) del COMPUESTO 9A en forma de un sólido amarillo y 171 mg (45%) del COMPUESTO 9B como un sólido blanco.

30 Datos de caracterización para el COMPUESTO 9A (24 mg, 6%), un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,75 (m, 3H), 1,80-2,15 (m, 1H), 2,23-2,43 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, J=10,8 Hz), 4,44 (s, 2H), 5,45 (br s, 1H), 5,97 (br s, 1H), 6,83-6,96 (m, 3H), 7,19-7,32 (m, 4H), 8,19 (d, 2H, J = 10,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,43, 25,69, 29,52, 53,39, 62,67, 67,47, 122,38, 126,18, 127,64, 129,20, 131,27, 131,95, 138,53, 139,05, 143,49, 146,83, 159,66, 169,56; ES-MS m/z 431 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₀N₄O₂•1,4CH₂Cl₂: C, 59,90; H, 6,02; N, 10,20, Encontrado: C, 60,22; H, 5,99; N, 10,38.

35 Datos de caracterización para el COMPUESTO 9B (171 mg, 45%), un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,66-1,77 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,39 (s, 2H), 6,86 (dd, 2H, J = 4,8, 7,5 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,24 (d, 2H, J = 4,8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,17, 25,02, 30,39, 54,42, 62,52, 66,71, 122,66, 128,25, 129,40, 130,22, 130,80, 131,93, 138,97, 139,12, 142,19, 146,66, 159,27, 170,67; ES-MS m/z 432 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₂₉N₃O₃•0,5H₂O•0,7CH₂Cl₂: C, 64,14; H, 6,33; N, 8,40, Encontrado: C, 63,76; H, 6,24; N, 8,60,

40 Ejemplo 10



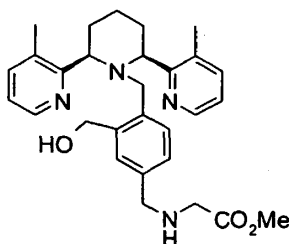
COMPUESTO 10: N-[4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxiometil-bencil]-metanosulfonamida

5 A una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxiometil-benzonitrilo (0,64 g, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se le añadió 3,4-dihidro-2H-piran (0,7 mL, 7,67 mmol) seguido de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,21 g, 6,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL). La disolución se lavó con NaOH 1,0 N (15 mL), NaHCO₃ saturado, acuoso (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) seguida de cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₄OH, Et₂O saturado) proporcionó 0,56 g (72%) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-benzonitrilo en forma de una espuma de color tostado.

15 La espuma de color tostado (0,56 g, 1,12 mmol) se disolvió en MeOH saturado con NH₃ (8 mL), se trató con níquel Raney (500 mg) y se dispuso bajo 50 psi H₂, en un agitador Parr, durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida y el material así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) y proporcionó 0,405 g (72%) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-bencilamina en forma de un sólido anaranjado.

20 A una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-bencilamina (0,104 g, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se le añadió Et₃N (0,09 mL, 0,65 mmol) seguida de MsCl (24 µL, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, a continuación se diluyó con salmuera (5 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se concentró y proporcionó 105 mg de un sólido blanco. El sólido blanco (105 mg) se disolvió en THF (3,5 mL) y se trató con HCl 6 N (3 mL) seguido de agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se saturó con K₂CO₃ sólido (□3 g) y se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL) y agua (10 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 10 (59 mg, 59%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,71 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 4,01 (m, 4H) 4,31 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,37 (s, 2H), 5,10 (br s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,83-6,87 (m, 3H), 7,23-7,26 (m, 2H), 8,21 (d, 2H, J = 3,3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,42, 25,59, 30,16, 41,19, 47,03, 54,27, 62,46, 67,31, 122,18, 126,13, 128,44, 129,60, 131,75, 134,83, 138,49, 139,78, 146,80, 160,05; ES-MS m/z 495 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₄N₄O₃S•0,3H₂O•1,0CH₂Cl₂: C, 57,49; H, 6,31; N, 9,58; S, 5,48. Encontrado: C, 57,45; H, 6,35; N, 9,63; S, 5,53.

35 Ejemplo 11

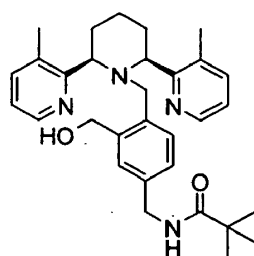


COMPUESTO 11: Éster metílico de ácido [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxiometil-bencilaminol]-acético

40 A una disolución fría (0 °C) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-bencilamina (0,112 g, 0,22 mmol) en THF (2 mL) se le añadió Et₃N (0,04 mL, 0,28 mmol) seguida de bromoacetato de metilo (24 µL, 0,25 mmol). Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con salmuera (5 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se

concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 43 mg de un aceite amarillo. El aceite (43 mg) se disolvió en THF (2 mL) y se trató con HCl 6 N (2 mL) seguido de agua (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se saturó con K₂CO₃ sólido (~1,8 g) y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL) y agua (5 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 11 (27 mg, 24%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,71 (m, 3H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,20 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,35 (s, 2H), 6,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,83-6,87 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,23 (d, 2H, J = 3,6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,45, 25,62, 30,20, 49,90, 52,17, 52,92, 54,90, 62,95, 67,49, 122,08, 126,57, 129,38, 129,59, 131,73, 137,52, 137,87, 138,45, 139,28, 146,86, 160,18, 173,18; ES-MS m/z 489 (M+H). Anal. Calc. para C₂₉H₃₆N₄O₃·1,0H₂O: C, 68,75; H, 7,56; N, 11,06. Encontrado: C, 68,89; H, 7,29; N, 10,82.

Ejemplo 12

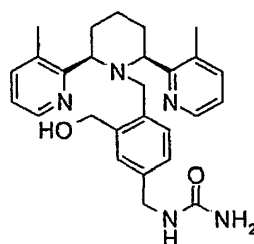


COMPUESTO 12: N-[4-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-bencil]-2,2-dimetil-propionamida

Una disolución de 4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-benzonitrilo (0,412 g, 1,00 mmol) en MeOH saturado con NH₃ (20 mL) se trató con níquel Raney (500 mg) y se dispuso en 50 psi H₂, en un agitador Parr, durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,371 g (89%) de [5-aminometil-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol en forma de un sólido blanco.

A una disolución fría (0°C) de [5-aminometil-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (126 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió Et₃N (0,08 mL, 0,58 mmol) seguido de cloruro de pivaloilo (42 µL, 0,34 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con salmuera (3 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 12 (111 mg, 67%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,18 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 4,02 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,36 (s, 2H), 5,13 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,81-6,86 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 8,22 (d, 2H, J = 4,2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,45, 25,70, 27,96, 29,57, 38,99, 43,53, 53,83, 63,01, 67,68, 122,10, 126,16, 128,78, 129,51, 131,92, 136,47, 138,02, 138,41, 139,29, 146,79, 160,01, 178,33; ES-MS m/z 501 (M+H). Anal. Calc. para C₃₁H₄₀N₄O₂·0,6H₂O·0,4CH₂Cl₂: C, 69,14; H, 7,76; N, 10,27. Encontrado: C, 68,85; H, 7,74; N, 10,20,

Ejemplo 13



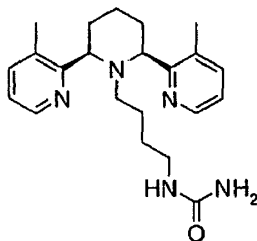
COMPUESTO 13: [4-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-metil-bencil]-urea

A una disolución de [5-aminometil-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (98 mg, 0,24 mmol) en 2-propanol (4 mL) se le añadió trimetilsilil-isocianato (30 µL, 0,22 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-

NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 13 (62 mg, 49%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,71 (m, 3H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,06 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,28 (br s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82-6,86 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 3,3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,52, 25,64, 30,82, 43,99, 55,21, 62,78, 67,58, 122,29, 126,06, 128,12, 129,37, 131,60, 137,66, 138,47, 139,16, 146,89,159,9,3; ES-MS m/z 460 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₃N₅O₂•0,9CH₂Cl₂: C, 62,52; H, 6,54; N, 13,07. Encontrado: C, 62,81; H, 6,56; N, 13,01,

Ejemplo 14 (eliminado)

Ejemplo 15



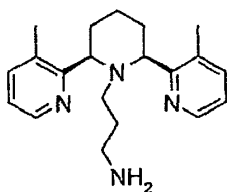
COMPUESTO 15:[4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-urea (sal de HBr)

A una disolución de la base libre del COMPUESTO 1 (75 mg, 0,22 mmol) en 2-propanol (2 mL) se le añadió trimetilsilil-isocianato (30 μL, 0,22 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 33 mg (40 %) de la base libre del compuesto del título en la forma de una espuma blanca.

Usando el Procedimiento general B: La conversión de la espuma blanca (33 mg) a la sal de HBr, seguida por reprecipitación del sólido intermedio de MeOH/éter, proporcionó el COMPUESTO 15 (42 mg, 28%) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,04-1,27 (m, 4H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,09-2,27 (m, 4H), 2,62 (s, 6H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,61 (dd, 2H, J = 2,7, 11,1 Hz), 7,91 (dd, 2H, J = 6,0, 7,8 Hz), 8,44 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,67 (d, 2H, J = 6,0 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,06,20,00, 22,44, 26,92, 32,58, 39,03, 53,14, 58,28, 125,95, 136,89, 139,67, 149,45, 154,92; ES-MS m/z 382 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₃₁N₅O•3,1HBr•2,4H₂O•0,4CH₃CH₂OCH₂CH₃: C, 40,19; H, 6,13; N, 9,93; Br, 35,12. Encontrado: C, 40,45; H, 6,05; N, 9,92; Br, 34,78.

Ejemplo 16 (eliminado)

Ejemplo 17



COMPUESTO 17:meso-2'β,6'β-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-propilamina]

A una disolución de dibromopropano (0,61 mL, 6,0 mmol) en DMF (8 mL) se le añadió ftalimida de potasio (0,2756 g, 1,5 mmol), y se agitó a 90°C durante 17 horas. La mezcla se concentró, se añadió NaOH 1 N (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 15 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1 hexanos-EtOAc) proporcionó 0,1977 g (49%) de 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,21-2,30 (m, 2H), 3,41 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,82-7,86 (m, 2H).

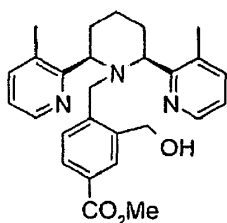
Siguiendo el Procedimiento general A: Una mezcla de meso-2',6'-[3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina] (0,1796 g, 0,67 mmol), 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (0,1977 g, 0,74 mmol), KI (0,0116 g, 0,07 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,34 mmol) y DMF (6,7 mL) se agitó a 60°C durante 18 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2823 g (93%) de meso-2',6'-[2-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-propil]-isoindol-1,3-diona] en forma de una espuma anaranjada. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,55-1,64 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,28-2,30 (m, 2H), 2,46-

2,48 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 6,87-6,88 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 4H), 8,29-8,30 (m, 2H).

5 A una disolución de meso-2',6'-[2-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-il)-propil]-isoindol-1,3-diona] (0,2823 g, 0,62 mmol) en EtOH (6,2 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,30 mL, 6,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 luego 12:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,1606 g (80%) del COMPUESTO 17 en forma de un aceite pegajoso amarillo. 1H NMR (CDCl₃) δ 0,69 (s, 1H), 1,53-1,66 (m, 3H), 2,01-2,02 (m, 5H), 2,29-2,30 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,52-2,53 (m, 1H), 4,04 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,41 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,43 (s, 2H). 13C NMR (CDCl₃) δ 19,03, 25,48, 29,67, 40,13, 46,71, 64,73, 71,53, 122,18, 131,97, 138,63, 146,81, 160,45, ES-MS m/z 325,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₀H₂₈N₄•0,7CH₂Cl₂: C, 64,76; H, 7,72; N, 14,59. Encontrado: C, 64,51; H, 7,96; N, 14,65.

Ejemplo 18 (eliminado)

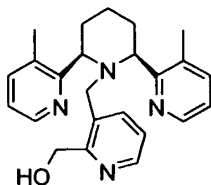
Ejemplo 19



15 COMPUESTO 19: Éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzoico

20 A una disolución de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzoico (0,107 g, 0,25 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y Na₂O₃ saturado acuoso (10 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 19 (86 mg, 75%) como un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,77(m, 3H), 2,07-2,11 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,44 (s, 2H), 4,90 (br s, 1H), 6,82-6,87 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,59 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J = 3,9 Hz); 13C NMR (CDCl₃) δ 19,38, 25,69, 29,11, 52,20, 53,05, 62,82, 67,35, 122,41, 127,86, 128,01, 128,93, 130,27, 131,99, 138,50, 138,92, 144,87, 146,82, 159,60, 167,35; ES-MS m/z 446 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₃₁N₃O₃•0,2CH₂Cl₂: C, 70,63; H, 6,84; N, 9,08. Encontrado: C, 70,61; H, 6,95; N, 8,91,

30 Ejemplo 20



COMPUESTO 20:

[3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-piridin-2-il]-metanol

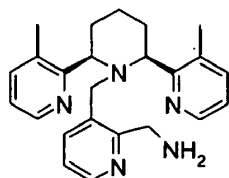
35 A una disolución de 3-metilpicolinonitrilo (700 mg, 5,93 mmol) en CCl₄ (15 mL) se le añadió N-bromosuccinimida recristalizada (1,21 g, 6,82 mmol), seguida de HOAc glacial (0,34 mL, 1,0 eq) y AIBN (anillo 97, 0,60 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 3 horas, a 80°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro, y se concentró el líquido filtrado. La purificación del material bruto por cromatografía rápida (Hexanos/EtOAc, 90:10 seguido de 80:20) proporcionó 3-bromometil-piridina-2-carbonitrilo (250 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 4,63 (s, 2H), 7,55 (dd, 1H, J = 8,0, 4,6 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 7,9, 1,2 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz).

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (0,104 g, 0,39 mmol), 3-Bromometil-piridina-2-carbonitrilo (0,115 g, 0,58 mmol), KI (23 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a 60 °C durante 20 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 133 mg (88%) de 3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carbonitrilo en forma de un sólido tostado.

A una disolución de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carbonitrilo (0,127 g, 0,33 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadieron agua (3 mL) y NaOH sólido (0,120 g, 2,99 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante una noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta pH ~ 4 con HCl 3 N (~1 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y proporcionaron 0,14 g de un sólido blanco. El sólido blanco (0,14 g) se disolvió en MeOH (10 mL), se trató con H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) y se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y Na₂CO₃ saturado acuoso (5 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 72,0 mg (52%) de éster metílico de ácido 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

A una disolución fría (0°C) de éster metílico de ácido 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carboxílico (72 mg, 0,17 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se le añadió LiBH₄ (75 mg, 3,45 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con NaOH 1,0 N (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 20 (50 mg, 74%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,78 (m, 3H), 2,12-2,14 (m, 1H), 2,33-2,48 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 6,74 (dd, 1H, J = 4,8, 7,5 Hz); 6,86 (dd, 2H, J = 4,5, 7,5 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,28 (d, 2H, J = 4,5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,15, 25,70, 27,29, 46,27, 61,30, 66,87, 121,16, 122,46, 132,32, 133,57, 136,63, 138,18, 144,84, 146,78, 154,48, 159,25; ES-MS m/z 389 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₈N₄O•0,3H₂O: C, 73,18; H, 7,32; N, 14,22. Encontrado: C, 73,17; H, 7,23; N, 14,17.

Ejemplo 21

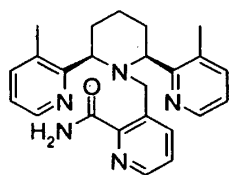


COMPUESTO 21: C-[3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridin-2-il]-metilamina (sal de HBr)

Una disolución de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carbonitrilo (0,161 g, 0,42 mmol) en MeOH saturado con NH₃ (8 mL) se trató con níquel Raney (80 mg) y se dispuso en 50 psi H₂, en un agitador Parr durante 19 h. La mezcla se filtró con Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 109 mg (67 %) de la base libre del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

Usando el Procedimiento general B: La conversión del sólido blanco (101 mg) a la sal de HBr proporcionó el COMPUESTO 21 (194 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,55-1,86 (m, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,59 (d, 2H J = 9,0 Hz), 7,16 (dd, 1H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,77 (dd, 2H, J = 7,8, 5,7 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,31 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,62 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,35, 22,25, 33,09, 40,58, 57,76, 61,98, 124,19, 126,25, 130,22, 136,94, 139,65, 140,10, 149,19, 149,37, 149,67, 154,93; ES-MS m/z 388 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₉N₅•4,2HBr•3,3H₂O: C, 36,64; H, 5,10; N, 8,90; Br, 42,65. Encontrado: C, 36,68; H, 5,13; N, 8,68; Br, 42,59.

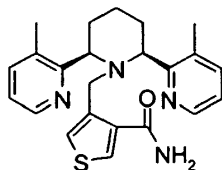
Ejemplo 22



COMPUESTO 22:Amida de ácido 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpíridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carboxílico

5 A una disolución de NaOH 3 N (0,76 mL, 2,28 mmol) y 50% H₂O₂ (0,06 mL, 1,04 mmol) en MeOH (1 mL) se le añadió una disolución de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpíridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carbonitrilo (0,175 g, 0,46 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 6 horas y luego fue enfriada a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 22 (138 mg, 75%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,71 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 4,05-4,10 (m, 4H), 5,27 (br s, 1H), 6,80 (dd, 2H, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,51 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,51, 25,33, 31,27, 52,74, 53,85, 67,03, 121,91,124,85, 131,56, 138,21, 139,60, 141,42, 145,07, 147,19, 160,26, 169,19; ES-MS m/z 402 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₇N₅O•0,3H₂O: C, 70,84; H, 6,84; N, 17,21,
15 Encontrado: C, 70,85; H, 6,74; N, 17,16.

Ejemplo 23

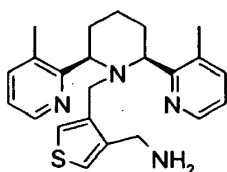


20 COMPUESTO 23:Amida de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpíridin-1'-ilmetil)-tiofeno-3-carboxílico

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpíridina (0,097 g, 0,37 mmol), 4-Bromometil-tiofeno-3-carbonitrilo (0,168 g, 0,83 mmol) (Terpstra, J. W., et al., J. Org. Chem. (1986) 51:230-238), KI (21 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) en DMF (3 mL) se calentó a 60°C durante 21 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 118 mg (84%) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpíridin-1'-ilmetil)-tiofeno-3-carbonitrilo en forma de un sólido tostado.
25

A una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpíridin-1'-ilmetil)-tiofeno-3-carbonitrilo (0,118 g, 0,30 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadieron agua (3 mL) y NaOH sólido (0,109 g, 2,72 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante una noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta pH 4 con HCl 3 N (~1 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y proporcionaron 0,12 g de un sólido tostado. El sólido tostado (0,12 g) se disolvió en MeOH (10 mL), se trató con H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) y se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y Na₂CO₃ saturado acuoso (5 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml).
30 Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 25:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 23 (43 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,53-1,64 (m, 1H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,82 (dd, 2H, J = 11,4, 3,0 Hz), 5,55 (br s, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,36 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 9,27 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,34, 24,65, 33,00, 56,95, 66,39, 122,27, 125,11, 130,22, 132,84, 136,92, 137,16, 138,35, 147,33, 160,54, 164,99; ES-MS m/z 407 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₄O_S•0,5CH₂Cl₂: C, 62,86; H, 6,06; N, 12,48; S, 7,14. Encontrado: C, 63,08; H, 6,36; N, 12,31; S, 6,94.
40

Ejemplo 24



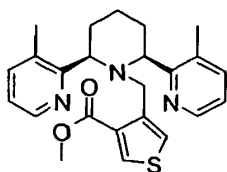
COMPUESTO 24: C-[4-(3,3"-Dimetil-3'.4'.5'.6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-tiofen-3-il]-metilamina (sal de HBr)

5 A una mezcla fría (0°C) de LiAlH₄ (131 mg, 3,46 mmol) en THF seco (3 mL) se le añadió 4-(3,3"-dimetil-3'.4'.5'.6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-tiofen-3-carbonitrilo (129 mg, 0,33 mmol) en forma de una disolución en THF (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se enfrió en un baño de agua con hielo. La mezcla se trató con tartrato de sodio y potasio saturado acuoso (2 mL) y se diluyó con THF (10 mL). La mezcla se trató con Na₂SO₄ sólido (2 medidas) y se filtró a través de papel de filtro. El eluyente se concentró y el material así obtenido se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) y proporcionó 47 mg (35%) de la base libre del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

15 Usando el Procedimiento general B: La conversión de la espuma blanca (47 mg) a la sal de HBr proporcionó el COMPUESTO 24 (69 mg, 84%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,49-1,61 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 3,70 (s, 4H), 4,52 (dd, 2H, J = 12,0, 3,0 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,78 (dd, 2H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,32 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,60 (d, 2H, J = 6,0 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,23, 22,24, 32,93, 36,10, 54,38, 61,57, 125,91, 128,31, 128,68, 131,57, 134,97, 136,57, 139,45, 149,23, 155,44; ES-MS m/z 393 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₈N₄S•3,2HBr•2,4H₂O: C, 39,76; H, 5,22; N, 8,06; Br, 36,81; S, 4,61, Encontrado: C, 39,77; H, 5,12; N, 7,78; Br, 36,81; S, 4,48.

Ejemplo 25

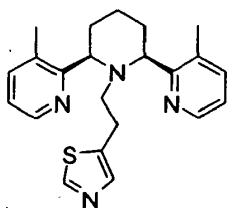
20



COMPUESTO 25: Éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3'.4'.5'.6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-tiofen-3-carboxílico

25 Una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3'.4'.5'.6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-tiofen-3-carbonitrilo (0,120 g, 0,31 mmol) en MeOH (6 mL), se trató con H₂SO₄ concentrado (0,5 mL) y HCl concentrado (0,5 mL) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH 1,0 N ~10 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 25 (50 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,51-1,70 (m, 3H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,03 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,90 (dd, 2H, J = 4,8, 7,2 Hz), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,37 (br s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,34 (d, 2H, J = 4,8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,26, 25,57, 29,46, 47,58, 51,60, 66,60, 122,07, 124,99, 132,06, 132,42, 138,21, 139,75, 142,64, 146,85, 160,17, 163,50; ES-MS m/z 422 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₇N₃O₂S•0,7H₂O: C, 66,39; H, 6,59; N, 9,68; S, 7,38. Encontrado: C, 66,75; H, 6,74; N, 9,47; S, 7,11,

35 Ejemplo 26



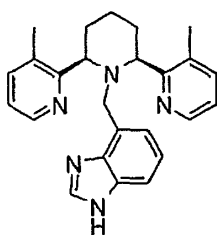
COMPUESTO 26: (2'R,6'S)-3,3"-Dimetil-1'-(2-tiazol-5-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2'6',2'']terpiridina (sal de HBr)

Una mezcla de 5-metil-tiazol (1,00 g, 10,1 mmol), NBS (2,06 g, 11,6 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,164, 1,00 mmol) en CCl₄ (60 mL) se agitó y calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la disolución a temperatura

- ambiente, se añadió Na₂S₂O₃ (5 g) en agua (50 mL) y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 60 L). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL) y se concentraron hasta ~150 mL por evaporación a vacío. Se añadieron a continuación DMF (40 mL) y NaCN (1,00 g, 20,4 mmol) en agua (20 mL); y los disolventes de baja ebullición (CH₂Cl₂ y CCl₄) se eliminaron por evaporación a vacío. El residuo se agitó luego durante la noche. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (5 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (3:4 Et₂O/CH₂Cl₂) para proporcionar tiazol-5-carbonitrilo en forma de un líquido amarillo pálido (0,550 g, 44%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,97 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).
- Una suspensión de tiazol-5-carbonitrilo (0,550 g, 4,43 mmol) en NaOH acuoso (3 N, 20 mL) se agitó y calentó a 50°C durante 2 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (4 N) para ajustar la acidez de la disolución hasta pH = ~3, y la disolución se extrajo con EtOAc (10 x 50 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío para dar ácido tiazol-5-il-acético en forma de un sólido amarillo pálido.
- El sólido se disolvió en THF seco (10 mL) y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente BH₃ (1,0 M en THF, 10 mL, 10 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió luego MeOH (10 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2h. A temperatura ambiente, la mezcla se concentró por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice ((EtOAc) para proporcionar 2-tiazol-5-il-etanol en forma de un líquido amarillo pálido (0,154g, 27% dos etapas).
- A 0°C, a una disolución de 2-tiazol-5-il-etanol (0,154 g, 1,19 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadieron MsCl (0,150 g, 1,31 mmol) y Et₃N (0,180 g, 1,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (EtOAc), proporcionando éster 2-tiazol-5-il-etílico de ácido metanosulfónico en forma de un líquido amarillo pálido (0,246 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,99 (s, 3H), 3,33 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,42 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 7,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).
- Una mezcla de (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2 ;6',2"]terpiridina (0,140 g, 0,523 mmol), éster 2-tiazol-5-il-etílico de ácido metanosulfónico (0,105 g, 0,505 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,107 g, 0,758 mmol) en CH₃CN (2 mL,) se agitó y calentó a reflujo durante una noche. Se eliminó el disolvente, se añadió NaHCO₃ saturado, acuoso (10 mL), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (500:25:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando un aceite incoloro (0,144 g, 75%).
- Siguiendo el Procedimiento general B, el aceite (0,115 g, 0,303 mmol) se trató con HBr/MeOH para proporcionar una sal de HBr en forma de un sólido amarillo (0,210 g, 96%). ¹H NMR (D₂O) δ 1,52-1,64 (2H), 1,72-1,86 (m, 1H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 8H), 3,07-3,13 (m, 2H), 4,70-4,76 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (dd, 2H, J = 5,4, 8,1 Hz), 8,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,70 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 9,65 (s, 1H); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,41, 21,03, 22,35, 32,60, 52,84, 57,74, 126,34, 131,83, 137,08, 140,23, 140,77, 149,97, 153,75, 157,08. ES-MS m/z 379 (M+H). Anal. Calc. para C₂₂H₂₆N₄S•3,6HBr•1,8H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 38,46; H, 5,04; N, 7,73; Br, 39,70; S, 4,43. Encontrado: C, 38,46; H, 5,07; N, 7,66; Br, 39,63; S, 4,37.

Ejemplos 27 a 29 (eliminados)

Ejemplo 30

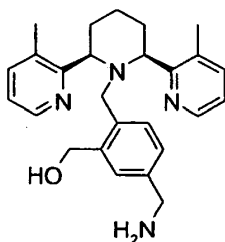


- 45 COMPUESTO 30:(2'R,6'S)-1'-((1H-Benzimidazol-4-ilmetil)-3,3"-dimetil-1'.2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina

Siguiendo el Procedimiento general A, usando (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina (0,134 g, 0,501 mmol), éster terc-butílico de ácido 4-bromometil-benzimidazol-1-carboxílico (0,168 g, 0,602 mmol), DIPEA (0,129 g, 1,00 mmol) y KI (0,0083 g, 0,050 mmol) en CH₃CN (5 mL). Se obtuvo un sólido blanco después de la purificación por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (500:20:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH).

El sólido blanco resultante se trató con TFA (1 mL) en CH₂Cl₂ (2 mL) para eliminar el grupo protector Boc. Se obtuvo un sólido blanco (0,109 g, 53% dos etapas) después de la purificación por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62-1,78 (m, 4H), 1,92-2,20 (m, 8H), 3,65 (s, br. 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,05 (s, br. 1H), 6,51 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (s, br. 2H), 7,07 (s, br. 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,24 (s, br. 2H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,78,25,14, 32,57 (br.), 59,28, 117,21, 120,40, 120,93, 122,21, 124,38, 131,97 (br.), 132,88, 138,51, 140,13, 142,48, 146,01, 160,24. ES-MS m/z 398 (M+Na). Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅•0,4CH₂Cl₂: C, 70,70; H, 6,49; N, 16,23. Encontrado: C, 70,79; H, 6,61; N, 15,98.

Ejemplo 31



COMPUESTO 31:

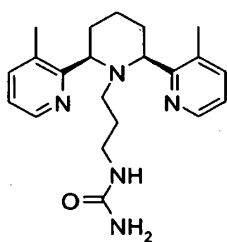
Meso-2',6'-[5-aminometil-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6'2'']terpiridin-1'-ilmetil-fenil)-metanol

Seguendo el Procedimiento general A: A una disolución de meso-2',6'-[3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2',6'2'']terpiridina] (0,4647 g, 1,7 mmol) en DMF (17 mL) se le añadieron éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,5035 g, 2,0 mmol), KI (0,0309 g, 0,2 mmol) y DIPEA (0,62 mL, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 23 horas antes de concentrarse. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,6284 g (82%) de éster metílico de ácido meso-2',6'-[5-ciano-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6'2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico] en forma de un sólido anaranjado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,74 (m, 3H), 2,06-2,10 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,83-6,88 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,22 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

A una disolución de éster metílico de ácido meso-2',6'-[5-ciano-2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H cis-[2,2',6'2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico] (0,6284 g, 1,42 mmol) en MeOH (14 mL) bajo Ar se le añadió LiBH₄ (0,3505 g, 14,2 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron CH₂Cl₂ (50 mL) y NaOH 1N (15 mL) y se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proveer 0,5703 g (97%) de meso-2',6'-[4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6'2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetilbenzonitrilo] en forma de un polvo beis. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62-1,76 (m, 3H), 2,32-2,43 (m, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,83-6,96 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 3H), 8,21 (d, 2H, J = 3,0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,26, 25,61, 28,03, 51,97, 61,64, 66,92, 109,29, 119,57, 122,28, 129,19, 129,68, 131,03, 132,28, 138,44, 139,92, 144,92, 146,59.

A níquel Raney, que había sido lavado con MeOH, se le añadió meso-2',6'-[4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6'2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetilbenzonitrilo] (0,5703 g, 1,38 mmol) en MeOH (10 mL). Se burbujeó NH₃(g) a través de la disolución durante 10 minutos, luego se dispuso en el hidrogenador a 40 psi durante 22 horas. La mezcla resultante se lavó con Ar y se filtró a través de un tapón de celite con CH₂Cl₂ y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2823 g (49%) del COMPUESTO 31 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,70 (m, 3H), 2,00-2,01 (m, 1H), 2,29-2,33 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,32 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,73 (d, 1 H, J = 6,0 Hz), 6,80-6,84 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 3,0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,32, 25,62, 29,36, 46,27, 52,37, 62,47, 67,08, 122,02, 125,09, 127,30, 129,26, 131,94, 137,32, 138,27, 139,23, 140,84, 146,61, 159,99. ES-MS m/z 417.3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₂N₄O•0,3CH₂Cl₂•0,5H₂O: C, 70,03; H, 7,51; N, 12,42. Encontrado: C, 69,82; H, 7,55; N, 12,12.

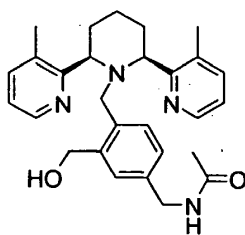
Ejemplo 32



COMPUESTO 32: Meso-2',6'-[3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpitidin-1'-il]-propil-urea

5 A una disolución de meso-2',6'-[3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpitidin-1'-il]-propilamina] (0,0869 g, 0,27 mmol), en 2-propanol (3 mL) se le añadió trimetil isocianato (0,15 mL, 1,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y la purificación del material bruto por
 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:2:1 luego 16:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0697 g (64%) del COMPUESTO 32 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,56-1,68 (m, 3H), 1,97-2,00 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,34-2,47 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 3,65 (s, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,47 (s, 1H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,44 (s, 2H) ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,18, 25,35, 26,91, 30,97, 39,22, 49,73, 64,71, 122,34, 131,68, 138,82, 146,98, 159,44, 160,73. ES-MS m/z 368,2 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₉N₅O•0,4CH₂Cl₂: C, 64,02; H, 7,48; N, 17,44. Encontrado: C, 63,75; H, 7,52; N, 17,16.

Ejemplo 33



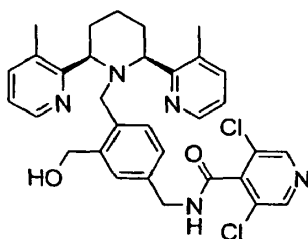
15 COMPUESTO 33: Meso-2',6'-N-[4-(3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpitidin-1'-il)metil]-3-hidroximetil-bencil]-acetamida

A una disolución de meso-2',6'-[5-aminometil-2-(3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpitidin-1'-il)metil]-fenil]-metanol (0,1089 g, 0,35 mmol) en CH₃CN (4 mL) se le añadieron anhídrido acético (0,03 mL, 0,35 mmol), Et₃N (0,07 mL, 0,53 mmol) y KI (0,0059 g, 0,04 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió
 20 NaHCO₃ saturado (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0709 g (37%) del COMPUESTO 33 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,69 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 4,04 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,37 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 6,81-6,86 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,21 (d, 2H, J = 4,5 Hz).

25 ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,42, 23,56, 25,66, 29,73, 43,50, 53,68, 62,79, 67,54, 122,10, 126,19, 128,48, 129,44, 131,88, 136,26, 138,24, 138,42, 139,30, 146,74, 160,00, 170,11. ES-MS m/z 459,3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₄N₄O₂•1,1CH₂Cl₂: C, 63,32; H, 6,61; N, 10,15. Encontrado: C, 63,65; H, 6,65; N, 10,19.

Ejemplo 34

30



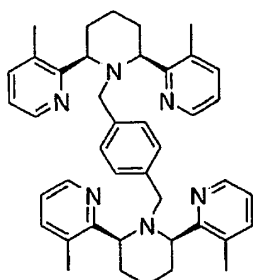
COMPUESTO 34:

Meso-2',6'-[3,5-dicloro-N-(4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-(2,2';6',2'")terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-isonicotinamida]

A una disolución de meso-2',6'-[5-aminometil-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'")terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (0,1765 g, 0,57 mmol) en DMF (6 mL) se le añadieron ácido 3,5-dicloro-isonicotínico (0,1201 g, 0,63 mmol), EDCI (0,1309 g, 0,68 mmol), HOBT (0,0915 g, 0,68 mmol) y DIPEA (0,2 mL, 1,14 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron salmuera (10 mL), agua (5 mL) y EtOAc (30 mL), y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0403 g (45%) del COMPUESTO 34 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,64 (m, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,29-2,33 (m, 4H), 2,50 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 4,02 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,38 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,02 (s, 1H), 6,67-6,76 (m, 2H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 8,50 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,04, 24,22, 28,52, 42,38, 52,87, 61,33, 66,19, 120,73, 124,83, 127,23, 127,98, 128,22, 130,43, 133,53, 137,09, 138,12, 141,34, 145,36, 146,63, 158,62. ES-MS m/z 591,2 (M+H). Anal. Calc. para C₃₂H₃₃N₅Cl₂O₂•1,1CH₂Cl₂•0,6H₂O: C, 57,22; H, 5,28; N, 10,08; Cl, 21,43. Encontrado: C, 57,18; H, 5,21; N, 9,95; Cl, 21,36.

Ejemplos 35 y 36 (eliminados)

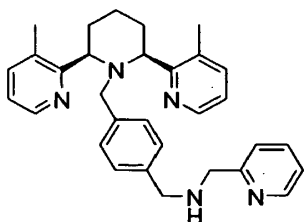
Ejemplo 37



COMPUESTO 37: Meso-2',6'-[1,4-bis-N(3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'")terpiridina)metil-benceno]

Siguiendo el Procedimiento general A: meso-2',6'-[3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'")terpiridina] (0,2324 g, 0,87 mmol), 1,4-bis-bromometil-benceno (0,1148 g, 0,43 mmol), KI (0,0066 g, 0,04 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,29 mmol) y DMF (5 mL) se agitaron a 60°C durante 18 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (33:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,1603 g (47%) del COMPUESTO 37 en forma de un sólido beis. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,70 (m, 4H), 1,95-2,03 (m, 6H), 2,33 (s, 12H), 3,42 (s, 4H), 3,91 (s, 4H), 4,98-5,00 (m, 2H), 6,21 (s, 4H), 6,97-7,01 (m, 4H), 7,30 (d, 4H, J = 7,5 Hz), 8,44 (d, 4H, J = 2,1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,18, 25,57, 29,94, 51,43, 64,60, 122,03, 128,19, 132,25, 136,41, 138,60, 146,80, 160,61, ES-MS m/z 637,8 (M+H). Anal. Calc. para C₄₂H₄₈N₆•1,8CH₂Cl₂: C, 66,61; H, 6,59; N, 10,64. Encontrado: C, 66,47; H, 6,53; N, 10,73.

Ejemplo 38



COMPUESTO 38: Meso-2',6'-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'")terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-piridin-2-ilmetil-amina

A una disolución en agitación de N-(4-hidroximetil-bencil)-2-nitro-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida (Bridger, et al., núm. de Estados Unidos 09/111,895) (0,2096 g, 0,51 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), a 0°C bajo Ar, se le añadieron Et₃N (0,14 mL, 1,02 mmol) y MsCl (0,05 mL, 0,66 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron Et₃N adicional (0,30 mL, 2,16 mmol) y MsCl (0,10 mL, 1,32 mmol), y se agitó durante 18 horas. Se añadió NaHCO₃ saturado (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30

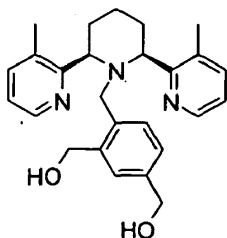
mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proveer 0,2383 g (95%) de éster 4-[(2-nitro-bencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil-amino]-metil]-bencilico de ácido metanosulfónico en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,14 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,60 (s, 4H), 7,02-7,24 (m, 6H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,66 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,41-8,43 (m, 1H).

5 A una disolución de meso-2',6'-[3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6'2"]terpiridina] (0,0997 g, 0,37mmol) y éster 4-[(2-nitrobencenosulfonil)-piridin-2-ilmetil-amino]-metil]-bencilico de ácido metanosulfónico (0,2383 g, 0,48 mmol) en DMF (4 mL), se le añadieron KI (0,0066 g, 0,04 mmol) y DIPEA (0,13 mL, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas y después se concentró. Se añadió NaHCO₃ saturado (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2005 g (82%) de meso-2',6'-N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-2-nitro-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida en forma de un sólido beis. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,57-1,70 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 3,43-3,48 (m, 3H), 4,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,43 (d, 4H, J = 9,0 Hz), 6,42 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,71 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,97-7,00 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,40-8,41 (m, 3H).

A una disolución de meso-2',6'-N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-2-nitro-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida (0,2005 g, 0,30 mmol) en CH₃CN (3 mL) se le añadieron K₂CO₃ (0,2625 g, 1,80 mmol) y tiofenol (0,16 mL, 1,51 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se añadió CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0763 g (49%) del COMPUESTO 38 en forma de un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,50-1,70 (m, 4H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,05 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,27-7,28 (m, 2H), 7,62-7,63 (m, 1H), 8,43 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 4,5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,17, 25,65, 29,56, 52,11, 53,51, 54,64, 65,13, 122,13, 122,26, 122,63, 127,42, 129,03, 130,38, 132,37, 136,74, 137,73, 138,46, 146,85, 149,69, 160,21, 160,53. ES-MS m/z 478,3 (M+H). Anal. Calc. para C₃₁H₃₅N₅•0,5CH₂Cl₂: C, 72,74; H, 6,98; N, 13,46. Encontrado: C, 72,56; H, 6,94; N, 13,35.

Ejemplo 39

30



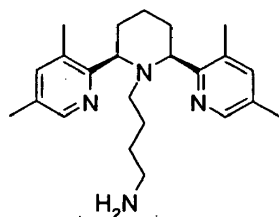
COMPUESTO 39: Meso-2',6'-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxitil-fenil]-metanol

35 Siguiendo el Procedimiento general A: A una disolución de meso-2',6'-[3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6'2"]terpiridina] (0,1339 g, 0,50 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron éster dimetílico de ácido 4-bromometil-isoftálico (0,1438 g, 0,50 mmol), KI (0,0083 g, 0,05 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 1,00 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas antes de concentrarse. La purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2473 g (100%) de éster dimetílico de ácido meso-2',6'-β-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-ilmetil)-isoftálico] en forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64-1,69 (m, 2H), 2,31-2,41 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,75 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (d, 2H, J = 3,0 Hz).

45 A una disolución de éster metílico de ácido meso-2',6'-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2';6'2"]terpiridin-1'-ilmetil)-isoftálico] (0,2273 g, 0,48 mmol) en THF (5 mL), a 0°C en Ar, se le añadió LiAlH₄ (0,3100 g, 4,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió agua destilada (0,3 mL), seguida de 15% NaOH (1 mL) y agua destilada (3 mL), y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite con CH₂Cl₂ y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,1282 g (59%) del COMPUESTO 39 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,65 (m, 3H), 2,01-2,02 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 4,02 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 4,33 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,22 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,20 (d, 2H, J = 3,9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,44, 25,67, 29,69, 53,70, 62,82, 64,86, 67,61, 122,15, 125,24, 127,71, 129,23, 131,93, 138,00, 138,45, 138,90, 139,44, 146,72, 159,97. ES-MS m/z 418,5 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₁N₃O₂•0,4CH₂Cl₂: C, 70,15; H, 7,09; N, 9,29. Encontrado: C, 70,17; H, 7,05; N, 9,19.

50

Ejemplo 40



COMPUESTO 40: Meso-2',6'-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina] (sal de HBr)

5 A una disolución de (3,5-dimetil-piridin-2-il)-metanol (2,12 g, 15,45 mmol) (Weidmann, K., et al., J. Med. Chem. (1992) 35:438-450) en CH₂Cl₂ (50 mL) se le añadió MnO₂ (9,41 g, 108,18 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. A continuación se enfrió y la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró para proveer un aceite pardo/amarillo. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando 30% EtOAc/hexano proporcionó 3,5-dimetil-piridina-2-carbaldehído en forma de un aceite amarillo (960 mg, 31% en 3 etapas). 1H NMR (CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

10 Siguiendo el Procedimiento general D: A una disolución de 3,5-dimetil-piridina-2-carbaldehído (0,6551 g, 4,9 mmol) en MeOH (24 mL) se le añadieron NH₄OAc (0,2172 g, 2,6 mmol) y ácido 1,3-acetonadicarboxílico (0,3533 g, 2,4 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (200:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,4526 g (61%) de meso-2',6'-[3,5,3'',5''-tetrametil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona] en forma de un sólido amarillo. 1H NMR (CDCl₃) δ 2,27 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,24 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 4,40-4,47 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 8,28 (s, 2H).

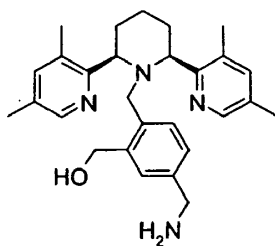
15 Siguiendo el Procedimiento general E: se usaron meso-2',6'-[3,5,3'',5''-tetrametil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-4'-ona] (0,4526 g, 1,5 mmol), KOH (1,64 g, 29,3 mmol), monohidrato de hidrazina (2,84 mL, 58,5 mmol) y dietilenglicol (10 mL). La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,3521 g (79%) de meso-2',6'-β-[3,5,3'',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina] en forma de un aceite anaranjado oscuro. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,55-1,63 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 4,16-4,19 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 8,27 (s, 2H).

20 Siguiendo el Procedimiento general A: se agitaron meso-2',6'-[3,5,3'',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina] (0,0939 g, 0,32 mmol), 2-(4-bromo-butil)-isoindol-1,3-diona (0,0913 g, 0,32 mmol), KI (0,0053 g, 0,03 mmol), DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) y DMF (3,2 mL) a 60°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0951 g (60%) de meso-2',6'-[2-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-isoindol-1,3-diona] en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 0,92-0,94 (m, 2H), 1,63-1,64 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,99-4,00 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,23 (s, 2H).

25 Siguiendo el Procedimiento general A: se agitaron meso-2',6'-[2-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-isoindol-1,3-diona] (0,0951 g, 0,19 mmol) en EtOH (2 mL) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,1 mL, 1,90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 luego 12:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,0474 g (68%) de meso-2',6'-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina] en forma de un aceite incoloro. 1H NMR (CDCl₃) δ 0,76-0,91 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 4H), 1,91-2,04 (m, 3H), 2,18-2,23 (m, 4H), 2,26 (s, 6H), 2,45 (s, 6H), 2,58-2,59 (m, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 7,22 (s, 2H), 8,26 (s, 2H).

30 Siguiendo el Procedimiento general B: Se convirtió meso-2',6'-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina] a la sal de HBr seguida por precipitación del sólido intermedio a partir de MeOH/éter para dar el COMPUESTO 40 (0,0621 g, 68%) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (D₂O) δ 1,14-1,15 (m, 2H), 1,28-1,29 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,51 (s, 6H), 2,69-2,70 (m, 2H), 4,51 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 8,22 (s, 2H), 8,46 (s, 2H). 13C NMR (D₂O) δ 16,92, 17,53, 19,99, 22,41, 25,16, 32,63, 39,31, 52,07, 57,49, 135,99, 137,37, 139,18, 150,04, 151,71, EMS m/z 367,4 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₃₄N₄•3,3HBr•2,1CH₄O: C, 43,02; H, 6,57; N, 7,99; Br, 37,62. Encontrado: C, 42,96; H, 6,44; N, 8,23; Br, 37,49.

Ejemplo 41



COMPUESTO 41: meso-2',6'-[5-aminometil-3,5,3',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-fenil]-metanol

5 Siguiendo el Procedimiento general D: A una disolución de 3,5-dimetilpiridina-2-carbaldehído (0,6551 g, 4,9 mmol) en MeOH (24 mL) se le añadió NH₄OAc (0,2172 g, 2,6 mmol) y ácido 1,3-acetonadicarboxílico (0,3533 g, 2,4 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (200:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,4526 g (61%) de meso-2',6'-[3,5,3',5''-tetrametil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-4'-ona] en forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,27 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 3,24 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 4,40-4,47 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 8,28 (s, 2H).

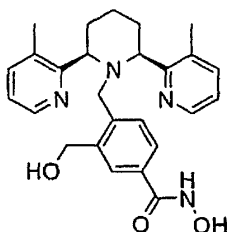
10 Siguiendo el Procedimiento general E: se usaron meso-2',6'-[3,5,3',5''-tetrametil-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-4'-ona] (0,4526 g, 1,5 mmol), KOH (1,64 g, 29,3 mmol), monohidrato de hidrazina (2,84 mL, 58,5 mmol) y dietilenglicol (10 mL). La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,3521 g (79%) de meso-2',6'-β,6'-[3,5,3',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2',6',2'']terpiridina] en forma de un aceite anaranjado oscuro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,55-1,63 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 2,33 (s, 6H), 4,16-4,19 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 8,27 (s, 2H).

15 Siguiendo el Procedimiento general A: se agitaron meso-2',6'-[3,5,3',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2',6',2'']terpiridina] (0,1903 g, 0,64 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,1630 g, 0,64 mmol), KI (0,0100 g, 0,06 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,29 mmol) y DMF (6,4 mL) a 60°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2682 g (89%) de éster metílico de ácido meso-2',6'-[5-ciano-2-(3,5,3',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico] en forma de un aceite pardo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,67 (m, 3H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H).

20 A una disolución de éster metílico de ácido meso-2',6'-[5-ciano-2-(3,5,3',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico] (0,2682 g, 0,57 mmol) en THF (6 mL), a 0°C bajo Ar, se le añadió gota a gota LiAlH₄ 1,0 M en THF (5,7 mL, 5,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió agua destilada (0,3 mL), seguida de 15% NaOH (1 mL) y agua destilada (3 mL), y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite con CH₂Cl₂ y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,14, 35 g (54%) del COMPUESTO 41 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,62 (m, 4H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,58 (d, 4H, J = 10,8 Hz), 4,36 (s, 2H), 6,57-6,67 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 8,01 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,08, 19,26, 25,84, 29,08, 46,30, 52,52, 62,98, 67,18, 125,22, 125,72, 127,84, 129,13, 131,23, 131,41, 138,04, 138,94, 140,91, 146,94, 157,02. ES-MS m/z 445,5 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₆N₄O•0,2CH₂Cl₂•0,3H₂O: C, 72,53; H, 7,99; N, 12,00, Encontrado: C, 72,91; H, 8,07; N, 11,91.

Ejemplos 42 a 44 (eliminados)

Ejemplo 45



40 COMPUESTO 45: 4-(3,3-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxi-3-hidroximetilbenzamida

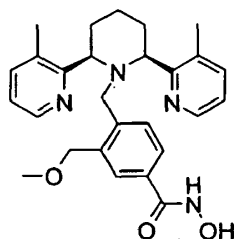
Seguendo el Procedimiento general A: 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (1,6 g, 6,0 mmol) se hizo reaccionar con éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (1,5 g, 6,0 mmol) para dar éster metílico de ácido 5-ciano-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (2,05 g, 78%), en forma de un sólido amarillo pálido.

5 A una disolución agitada, a temperatura ambiente, del éster anteriormente mencionado (2,05 g, 4,6 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió LiBH₄ (1,0 g, 50 mmol) en tres porciones. Se observó efervescencia, y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y se añadió NaOH 1 N (50 mL) al residuo resultante. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía sobre gel de sílice (40 g, eluidos con 5% de NH₄OH/ 5% de MeOH/ CH₂Cl₂) proporcionó 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-
10 metil-benzonitrilo (1,63 g, 86%) en forma de un sólido amarillo pálido.

El nitrilo anteriormente mencionado (1,13 g, 2,7 mmol) se agitó en 50% H₂SO₄ a reflujo (50 mL) durante 16 horas. La redisolución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para extraer agua. El residuo se recogió en MeOH (50 mL) y se concentró tres veces. Se añadió MeOH al residuo resultante, y la disolución se sometió a reflujo durante 2 horas. La disolución se concentró para eliminar el MeOH. El residuo se convirtió a una base con NaOH 10 N (pH final = 10) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (30 g, eluidos con 5% NH₄OH/ 5% MeOH/ CH₂Cl₂) proporcionó dos productos: éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-
15 metil-benzoico (700 mg, 58%) y éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-metoximetil-benzoico (210 mg, 17%).

A una disolución agitada de sodio (320 mg, 14 mmol) en MeOH anhidro (15 mL) se le añadió NH₂OH·H₂O (550 mg, 7,9 mmol) seguido de una disolución de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi-
20 metil-benzoico (700 mg, 1,6 mmol) en MeOH anhidro (7 mL). La mezcla se agitó durante 2 h, momento en el cual la TLC indicó que la reacción se había obstruido. Se añadió una disolución de sodio (320 mg, 14 mmol) y NH₂OH·H₂O (550 mg, 7,9 mmol) en MeOH anhidro (8 mL) a la mezcla de reacción y se siguió agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (100 mL) y se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL). La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (5 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron hasta 100 mL, se lavaron una vez con disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se secaron en alto vacío para dar el COMPUESTO 45 (647 mg, 92%) en forma de un sólido blanquecino. 1H NMR (DMSO-d₆) δ 1,46 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,69-1,84 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,48 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 4,13 (d, 2H, J = 3,8 Hz), 4,40 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,79-4,85 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,18-7,28 (m, 3H), 8,14 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 8,75 (s br, 1H), 10,82 (s br, 1H); 13C NMR (D₂O) δ 18,38(2), 24,40, 25,32(2), 55,27, 60,85(2), 64,75, 122,31(2), 123,64, 124,88, 126,82, 132,62, 137,64(2), 138,08, 143,18, 145,86(2), 158,58, 164,49; ES-MS m/z 447 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₀N₄O₃·1,1H₂O: C, 66,96; H, 6,96; N, 12,01, Encontrado: C, 66,95; H, 6,71; N, 11,66.

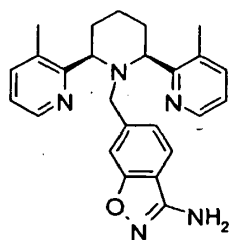
Ejemplo 46



40 COMPUESTO 46: 4-(3,3"-Dimetil-3'.4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2.2':6'.2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxi-3-metoximetil-benzamida

A una disolución agitada de sodio (100 mg, 4,2 mmol) en MeOH anhidro (4 mL) se le añadió NH₂OH·H₂O (260 mg, 3,7 mmol) seguido de una disolución de éster metílico de ácido 4-(3,3 "-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-metoximetil-benzoico (170 mg, 0,37 mmol) en MeOH anhidro (4 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas, se diluyó con CHCl₃ (50 mL) y se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL). La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (5 x 25 mL). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material bruto resultante se purificó en columna de gel de sílice (10 g, eluidos con 5% NH₄OH/ 10% MeOH/ CH₂Cl₂) y se secó en alto vacío para dar el COMPUESTO 46 (60 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,57-1,71 (m, 2H), 1,80-2,14 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 6,61-6,71 (m, 1H), 6,74-6,84 (m, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,20 (s, 3H), 8,22 (s, 2H), 9,85 (s br, 1H); ES-MS m/z 461 (M+H).

Ejemplo 47



COMPUESTO 47:6-((2'S,6'R)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-2,2';6',2"-terpiridin-1'-ilmetil)-1,2-benzisoxazol-3-ilamina (sal de HBr)

5 Bajo N₂, a una suspensión de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-benceno (2,59 g, 13,7 mmol) y Zn(CN)₂ (1,60 g, 13,7 mmol) en DMF seca (50 mL) se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (0,0753 g, 0,136 mmol) y Pd₂(dba)₃ (dba= di(bencilideno)acetona) (0,0623 g, 0,0681 mmol). Después de calentar la mezcla a 130°C durante 2 días, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (40 mL). La suspensión acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 40 mL), y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el sólido residual se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (1:20 EtOAc/hexanos), proporcionando 2-fluoro-4-metil-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (1,21 g, 65%). 1H NMR (CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H).

10 A una disolución de 2-fluoro-4-metil-benzonitrilo (1,45 g, 10,7 mmol) en CCl₄ (100 mL) se le añadieron 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (0,240 g, 0,982 mmol) y NBS (2,19 g, 12,3 mmol). Se agitó y calentó la mezcla resultante a reflujo durante una noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió una disolución de Na₂S₂O₃ (5 g) en H₂O (100 mL), y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), y los extractos se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (1:10 EtOAc/hexanos), proporcionando 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido (1,49 g, 65 %). 1H NMR (CDCl₃) δ 4,45 (s, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H, J = 6,3, 8,1 Hz).

15 Una mezcla de (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,267 g, 1,00 mmol), 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo (0,321 g, 0,1,50 mmol), DIPEA (0,259 g, 2,00 mmol) y KI (0,017 g, 0,10 mmol) en CH₃CN seco (10 mL) se agitó a 60°C durante 16 h. Después de ese periodo de tiempo, el CH₃CN se eliminó por evaporación a vacío y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (1000:30:1, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando 4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-2-fluoro-benzonitrilo en forma de una espuma blanca (0,400 g, 100%). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,80 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,37-6,43 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,35 (dd, 2H, J = 0,9, 4,5 Hz).

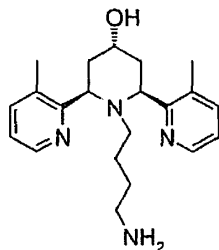
20 A una disolución de terc-butóxido de potasio (0,140 g, 1,25 mmol) en DMF seca (5 mL) se le añadió oxima de acetona (0,0877 g, 1,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de 4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-2-fluoro-benzonitrilo (0,400 g, 1,00 mmol) en DMF seca (5 mL), y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó luego por evaporación a vacío, y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL) y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (1000:25:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando 4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-2-isopropilidenoaminooxi-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (0,311 g, 69%). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,75 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 6,14 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,35 (d, 2H, J = 3,9 Hz).

25 A una disolución de 4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-2-isopropilidenoaminooxi-benzonitrilo (0,145 g, 0,320 mmol) en EtOH (4 mL) se le añadió HCl acuoso (3 N, 4 mL), y la mezcla se agitó y calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se eliminó el EtOH y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 × 40 mL), y el extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación a vacío, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (100:5:2 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), proporcionando 6-((2'S,6'R)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-2,2';6',2"-terpiridin-1'-ilmetil)-1,2-benzisoxazol-3-ilamina en forma de un sólido blanco (0,082 g, 62%).

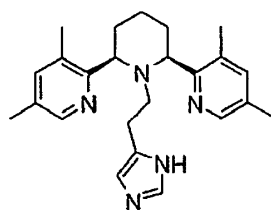
30 Siguiendo el Procedimiento general B, el sólido blanco (0,060 g, 0,15 mmol) se trató con HBr/MeOH para proporcionar una sal de HBr en forma de un sólido amarillo (0,099 g, 96%). 1H NMR (CD₃OD) δ 1,83-1,94 (m, 3H), 2,03-2,16 (m, 3H), 2,63 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 4,57-4,60 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,76 (dd, 2H, J = 5,7, 7,8 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,69 (d, 2H, J = 5,7 Hz). 13C NMR (CD₃OD/D₂O) δ 16,98, 22,07, 38,37, 61,33, 61,83, 110,25, 114,90, 122,14, 124,69, 125,39, 136,38, 138,93, 139,65, 148,66, 154,78,

157,50, 161,07. ES-MS m/z 414 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₅O-3.4HBr-1,1H₂O: C, 42,39; H, 4,64; N, 9,89; Br, 38,35. Encontrado: C, 42,22; H, 4,55; N, 9,60; Br, 38,54.

Ejemplos 48 y 49 (eliminados)



5 Ejemplo 50

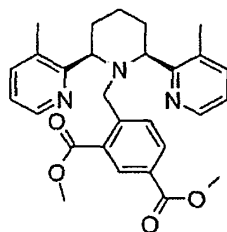


COMPUESTO 50: Meso-2' β ,6' β -[2-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo]

- 10 A una disolución de meso-2' β ,6' β -[3,5,3'',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,2860 g, 0,97 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron 5-(2-cloro-etil)-1H-imidazol (0,1896 g, 1,45 mmol), KI (0,0161 g, 0,10 mmol) y DIPEA (0,34 mL, 1,94 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 18 horas, después se concentró. Se añadió NaHCO₃ saturado (25 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (100:1:1 luego 50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 76,7 mg (19%) del COMPUESTO 50 en forma de un sólido beis. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,53-1,67 (m, 4H), 1,84-2,06 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 2,46-2,57 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,14 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,17 (s, 2H). 13C NMR (CDCl₃) 17,44, 18,22, 22,51, 24,67, 31,07, 50,85, 64,51, 119,07, 130,19, 130,81, 133,62, 138,86, 140,08, 146,54, 157,06. ES-MS m/z 390,3 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N₅O,4CH₂Cl₂: C, 69,20; H, 7,57; N, 16,54. Encontrado: C, 69,05; H, 7,75; N, 16,46.
- 20

Ejemplo 51 (eliminado)

Ejemplo 52



- 25 COMPUESTO 52: Éster dimetílico de ácido 4-(3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-isofáltico

Se suspendió éster metílico de ácido 5-ciano-2-metil-benzoico (1,09 g, 6,22 mmol) en una mezcla de agua (25 mL) y ácido sulfúrico concentrado (10 mL). La disolución amarilla se agitó a 150°C durante 4 horas para dar una suspensión amarilla pálida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se aisló por

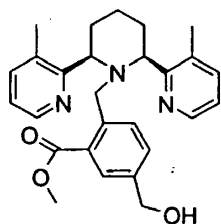
30 filtración con succión, se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó a vacío para dar ácido 4-metil-isofáltico en forma de un sólido tostado. El diácido luego se suspendió en MeOH (25 mL) y ácido sulfúrico concentrado (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 14 horas para dar una disolución amarilla brillante. Se eliminó el MeOH a presión reducida y el resto de la disolución acuosa se diluyó con salmuera (60 mL) y EtOAc (50 mL) y después se neutralizó con NaOH 3M hasta que el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente 10, La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x

100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar éster dimetílico de ácido 4-metil-isoftálico puro en forma de un sólido anaranjado pálido (1,06 g, 82 %, 2 etapas). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

5 Se suspendieron éster dimetílico de ácido 4-metil-isoftálico (1,06 g, 5,10 mmol), N-bromosuccinimida (1,00 g, 5,61 mmol) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (0,31 g, 1,27 mmol) en tetracloruro de carbono (22 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas en N₂. La disolución anaranjada se concentró a presión reducida y el residuo anaranjado resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 7:1, v/v). Se aisló éster dimetílico de ácido 4-bromometil-isoftálico en forma de un sólido amarillo cristalino (1,05 g, 72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 9,0, 3,0 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

15 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,402 g, 1,50 mmol), éster dimetílico de ácido 4-bromometil-isoftálico (0,603 g, 2,10 mmol), KI (63 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,60 mL, 3,44 mmol) en DMF (7,5 mL) se calentó a 60 °C durante 24 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 710 mg (99%) del COMPUESTO 52 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,77 (m, 3H), 2,09 (br s, 1H), 2,34-2,52 (m, 8H), 3,84 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 6,82 (dd, 2H, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,72 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,22 (d, 2H, J = 4,8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,32, 25,66, 28,30, 50,13, 52,23, 52,36, 67,14, 122,20, 126,83, 128,07, 130,49, 131,08, 131,33, 132,14, 138,08, 146,90, 149,71, 159,50, 166,88, 167,23; ES-MS m/z 474 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₁N₃O₄·0,3H₂O: C, 70,21; H, 6,65; N, 8,77. Encontrado: C, 70,17; H, 6,60; N, 8,72.

Ejemplo 53



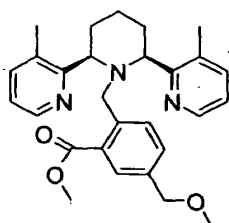
25 COMPUESTO 53: Éster metílico de ácido 2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'ilmetil)-5-hidroximetil-benzoico

30 A una disolución fría (0°C) de éster dimetílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'ilmetil)-isofáltico (0,710 g, 1,50 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (15 mL) se le añadió LiBH₄ (720 mg, 33,1 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con NaOH 1,0 N (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 31 mg (4%) de éster dimetílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'ilmetil)-isofáltico en forma de una espuma, 155 mg (23%) de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'ilmetil)-3-hidroximetil-benzoico en forma de una espuma blanca y 375 mg (56%) del COMPUESTO 53 en forma de una espuma blanca. Datos de caracterización para el

35 COMPUESTO 53: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,52-1,74 (m, 3H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 8H), 2,62 (br s, 1H, OH), 3,80 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 3Hz), 6,82-6,87 (dd, 2H, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 4,8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,38, 25,62, 28,97, 50,63, 52,01, 64,91, 67,26, 122,05, 127,58, 128,07, 129,26, 131,61, 132,08, 137,64, 138,09, 143,24, 146,85, 159,86, 167,97; ES-MS m/z 446 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₃O₃·1,3H₂O: C, 69,15; H, 7,22; N, 8,96.

40 Encontrado: C, 69,22; H, 6,90; N, 8,87.

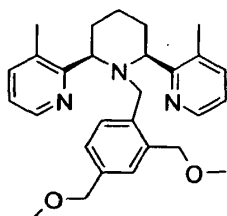
Ejemplo 54



COMPUESTO 54 Éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoximetil-benzoico

A una disolución fría (0°C) de éster metílico de ácido 2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroximetil-benzoico (0,290 g, 0,65 mmol) en THF (3 mL) se le añadió una suspensión de NaH (95% seco, 0,105 g, 4,38 mmol) en THF (10 mL) seguida de MeI puro (0,40 mL, 6,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas y se trató con NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 54 (239 mg, 80%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,69 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,30-2,48 (m, 8H), 3,24 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,13 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 4,23 (s, 2H), 6,82 (dd, 2H, J = 4,5, 7,5 Hz), 7,06-7,22 (m, 4H), 7,61 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 8,25 (d, 2H, J = 4,5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,31, 25,55, 28,99, 50,64, 51,97, 58,01, 66,99, 74,20, 122,01, 127,92, 128,41, 130,02, 131,46, 131,98, 134,84, 138,05, 143,31, 146,84, 159,84, 167,91; ES-MS m/z 460 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₃N₃O₃: C, 73,18; H, 7,24; N, 9,14. Encontrado: C, 73,07; H, 7,15; N, 9,16.

15 Ejemplo 55

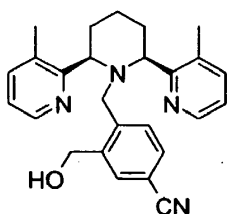


COMPUESTO 55:1'-(2,4-Bis-metoximetil-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina

A una disolución de éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoximetil-benzoico (0,191 g, 0,42 mmol) en THF (8 mL) se le añadió LiBH₄ (89 mg, 4,07 mmol), y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NaOH 1,0 N (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 153 mg (83%) de [2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoximetil-fenil]-metanol en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,73 (m, 3H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,03 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,17 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,09 (br s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,82-6,86 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 3,6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,44, 25,66, 30,06, 54,39, 57,89, 62,89, 67,47, 74,45, 122,08, 126,07, 128,95, 129,20, 131,76, 136,26, 138,42, 139,05, 146,82, 160,11; ES-MS m/z 432 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₃N₃O₂•0,6H₂O: C, 73,31; H, 7,79; N, 9,50. Encontrado: C, 73,20; H, 7,60; N, 9,36.

A una disolución fría (0°C) de [2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoximetil-fenil]-metanol (0,085 g, 0,20 mmol) en THF (2 mL) se le añadió una suspensión de NaH (95% seco, 0,100 g, 4,17 mmol) en THF (2 mL) seguida de MeI puro (0,25 mL, 4,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas y se trató con salmuera (5 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó el COMPUESTO 55 (60 mg, 64%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,73 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,20-2,41 (m, 8H), 3,21 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 3H), 7,14-7,20 (m, 3H), 8,31 (d, 2H, J = 3,6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,22, 25,72, 28,37, 48,62, 57,85; 58,50, 66,60, 72,27, 74,68, 122,14, 125,94, 126,81, 129,51, 132,43, 135,29, 135,36, 138,11, 138,62, 146,56, 160,00; ES-MS m/z 446 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₅N₃O₂•0,3CH₂Cl₂: C, 72,16; H, 7,62; N, 8,92. Encontrado: C, 71,88; H, 7,61; N, 8,95.

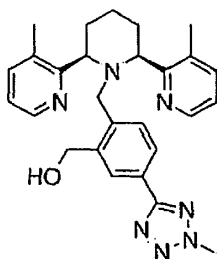
Ejemplo 56



COMPUESTO 56:4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroxi metil-benzonitrilo

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina (0,260 g, 0,98 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,360 g, 1,42 mmol), KI (37 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,35 mL, 2,01 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 60°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 415 mg (96%) de éster metílico de ácido 5-ciano-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido tostado. A una disolución fría (0°C) de éster metílico de ácido 5-ciano-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,409 g, 0,937 mmol) en THF (4,5 mL) y MeOH (9 mL) se le añadió LiBH₄ (229 mg, 10,52 mmol), y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con NaOH 1,0 N (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,332 mg (87%) del COMPUESTO 56 como una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,77 (m, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 4,11 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,94 (br s, 1H), 6,87-6,96 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 3H), 8,21 (d, 2H, J = 4,2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,35, 25,70, 28,19, 51,31, 62,24, 67,36, 109,58, 119,48, 122,56, 129,25, 130,02, 132,00, 132,24, 138,53, 139,79, 145,29, 146,76, 159,25; ES-MS m/z 413 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₂₈N₄O•1,0H₂O: C, 72,53; H, 7,02; N, 13,01. Encontrado: C, 72,46; H, 6,73; N, 12,91.

Ejemplo 57



COMPUESTO 57:[2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol

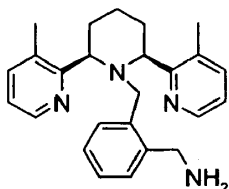
A una disolución de éster metílico de ácido 5-ciano-2-metilbenzoico (1,069 g, 6,10 mmol) en 2-metoxietanol (6 mL) se le añadió NaN₃ (0,400g, 6,16 mmol) seguido de LiCl (0,421 g, 9,94 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo (□25 g) y se trató con 37% HCl (2 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y proporcionaron 1,43 g de un sólido anaranjado. A una disolución fría (0°C) del sólido anaranjado (1,43 g) en DMF (6 mL) y 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió K₂CO₃ (2,52 g, 18,23 mmol) seguido de MeI (1,0 mL, 16,06 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (60 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (8:1:hexanos - EtOAc) proporcionó 0,50 g (30%) de éster 2-metoxietílico de ácido 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-metilbenzoico en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,75 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,41 (s, 3H), 4,49 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 7,5, 2,4 Hz).

A una disolución de éster 2-metoxietílico de ácido 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-metilbenzoico en CCl₄ (6 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (0,366 g, 2,06 mmol) seguida de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (74 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (4: 1:hexanos-EtOAc) proporcionó 0,35 g de un sólido blanco. Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina (0,140 g, 0,52 mmol), el sólido blanco (0,35 g), KI (16 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 1,03 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 60°C durante 23 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,28 g (99%) de éster 2-metoxietílico de ácido 5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido tostado. A una disolución fría del éster (0,280 g, 0,52 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiBH₄ (168 mg, 7,72 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 1,0 N (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,215 mg (85%) del COMPUESTO 57 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,77 (m, 3H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,54 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,34 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,98 (br s, 1H), 6,82 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 4,8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,42, 25,72, 28,99, 39,75, 52,92,

63,08, 67,58, 122,31, 124,98, 125,19, 127,58, 129,53, 132,08, 138,49, 139,38, 141,98, 146,80, 159,69, 165,44; ES-MS m/z 470 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₇O•0,8H₂O: C, 67,00; H, 6,79; N, 20,26. Encontrado: C, 66,68; H, 6,39; N, 19,93.

Ejemplo 58

5

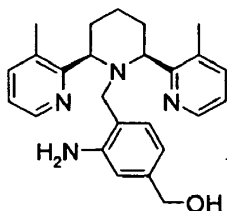


COMPUESTO 58:2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencilamina (sal de HBr)

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,602 g, 2,25 mmol), α -bromo-*o*-tolunitrilo (0,668 g, 3,41 mmol), KI (100 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,80 mL, 4,59 mmol) en DMF (11 mL) se calentó a 60°C durante 23 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,78 g (91%) de 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-hidroximetil-benzonitrilo en forma de un sólido tostado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,73 (m, 3H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 6,83-6,89 (m, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,27 (d, 2H, J = 3,9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,44, 25,53, 29,42, 52,72, 67,05, 109,86, 118,06, 122,19, 125,90, 130,68, 131,41, 131,54, 132,02, 138,18, 145,77, 147,23, 159,61; ES-MS m/z 383 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₆N₄ C, 78,50; H, 6,852; N, 14,65. Encontrado: C, 78,28; H, 6,93; N, 14,57.

Una disolución de 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,129 g, 0,34 mmol) en MeOH saturado con NH₃ (5 mL) se trató con níquel Raney (60 mg) y se dispuso en 50 psi H₂, en un agitador Parr durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 96 mg (73 %) de la base libre del compuesto del título en la forma de un sólido blanco. Usando el Procedimiento general B: La conversión del sólido blanco (92 mg) a la sal de HBr proporcionó el COMPUESTO 58 (152 mg, 96%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,49-1,61 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 2H), 2,54 (s, 6H), 3,82 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,57 (dd, 2H J = 1,1,4, 3,0 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,73 (dd, 2H, J = 7,8, 5,7 Hz), 8,26 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,53 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,25, 22,25, 33,11, 39,91, 58,88, 61,96, 125,96, 129,91, 130,13, 130,57, 131,21, 132,11, 134,86, 136,53, 139,49, 149,14, 155,32; ES-MS m/z 387 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₃₀N₄•3,0HBr•2,0H₂O: C, 45,13; H, 5,61; N, 8,42; Br, 36,03. Encontrado: C, 45,07; H, 5,71; N, 8,23; Br, 36,20.

Ejemplo 59



COMPUESTO 59:[3-Amino-4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol

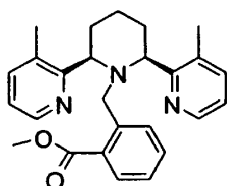
A una disolución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (5,52 g, 30,5 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió ácido sulfúrico al 98% (2 mL), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (20 mL). Se añadió Na₂CO₃ sólido hasta que la fase acuosa se tornó básica al papel tornasol. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y proporcionaron 5,79 g (97%) de éster metílico de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico en forma de un sólido blanco. A una disolución de éster metílico de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (5,01 g, 25,7 mmol) en CCl₄ (65 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (5,04 g, 28,3 mmol) seguida de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (1,21 g, 4,96 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de

silice (9:1 hexanos-EtOAc) proporcionó 4,30 g (61%) de éster metílico de ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico en forma de un aceite amarillo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,98 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,67 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$, 1,5 Hz), 8,66 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

5 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'"]terpiridina (0,829 g, 3,10 mmol), éster metílico de ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico (1,26 g, 4,61 mmol), KI (115 mg, 0,69 mmol) y DIPEA (1,20 mL, 6,89 mmol) en DMF (16 mL) se calentó a 60°C durante 18 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (40:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 1,40 g (98%) de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-nitro-benzoico en forma de un sólido tostado. A una disolución de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-nitro-benzoico (1,40 g, 3,03 mmol) en MeOH (15 mL) y EtOAc (15 mL) se le añadió paladio (50% húmedo con agua), 10% en peso activado sobre carbono (0,30 g). La mezcla resultante se hidrogenó a 30 psi en un agitador Parr durante 3 horas. La mezcla se filtró a vacío a través de una torta de celite y la torta se lavó con MeOH y EtOAc. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) y proporcionó 0,90 g (69%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico.

15 A una disolución de éster metílico de ácido 3-amino-4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,61 g, 1,42 mmol) en THF (14 mL) se le añadieron LiBH_4 (430 mg, 19,74 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 1,0 N (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 20:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 0,220 g (37%) del COMPUESTO 59 como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,23 (br s, 1H), 1,47-1,72 (m, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,73 (dd, 2H, $J = 11,7$, 3,0 Hz), 4,26 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 4,53 (br s, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,07 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,86 (dd, 2H, $J = 7,8$, 4,8 Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 8,33 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 19,44, 25,02, 25,92, 60,69, 65,60, 68,25, 112,98, 115,09, 122,09, 122,80, 129,96, 131,38, 138,18, 140,42, 146,89, 147,51, 161,18; ES-MS m/z 403 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 71,40; H, 7,67; N, 13,32. Encontrado: C, 71,31; H, 7,55; N, 13,22.

Ejemplo 60

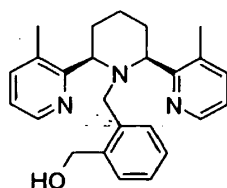


30 COMPUESTO 60: Éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico

35 A una disolución de éster metílico de ácido 2-metil-benzoico (4,58 g, 30,5 mmol) en CCl_4 (75 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (5,79 g, 32,5 mmol) seguida de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (1,42 g, 5,80 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 hexanos-EtOAc) proporcionó 5,44 g (78%) de éster metílico de ácido 2-bromometil-benzoico en forma de un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,95 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,36-7,50 (m, 3H), 7,97 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz).

40 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2 ;6',2'"]terpiridina (0,901 g, 3,37 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-benzoico (1,17 g, 5,13 mmol), KI (121 mg, 0,73 mmol) y DIPEA (1,50 mL, 8,61 mmol) en DMF (17 mL) se calentó a 60°C durante 23 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH) proporcionó 1,19 mg (85%) del COMPUESTO 60 como un sólido tostado. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,58-1,72 (m, 3H), 2,02-2,06 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,11 (d, 2H, $J = 10,5$ Hz), 6,79-6,91 (m, 3H), 7,09-7,26 (m, 4H), 7,63 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,26 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 19,39, 25,69, 28,76, 50,43, 51,98, 67,31, 122,06, 124,90, 128,02, 129,03, 130,54, 131,20, 132,11, 138,04, 143,92, 146,89, 159,83, 168,12; ES-MS m/z 416 (M+H). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 74,51; H, 7,07; N, 10,03. Encontrado: C, 74,56; H, 7,08; N, 9,99.

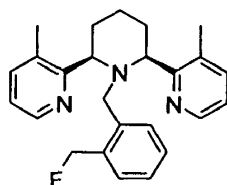
Ejemplo 61



COMPUESTO 61: [2-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol

A una disolución de éster metílico de ácido 2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,204 g, 0,49 mmol) en THF (5 mL) se le añadió LiBH₄ (133 mg, 6,13 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 1,0 N (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,139 mg (70%) del COMPUESTO 61 como un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,73 (m, 3H), 2,02-2,40 (m, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 4,04 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,36 (s, 2H), 5,14 (br s, 1H), 6,63-6,93 (m, 6H), 7,24 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 3,9 Hz). 13C NMR (CDCl₃) δ 19,46, 25,67, 29,68, 54,30, 63,19, 67,73, 122,24, 126,60, 126,81, 128,99, 129,61, 131,87; 138,43, 138,85, 139,13, 146,85, 159,92; ES-MS m/z 388 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₉N₃O•0,9H₂O: C, 74,37; H, 7,69; N, 10,41. Encontrado: C, 74,43; H, 7,44; N, 10,34.

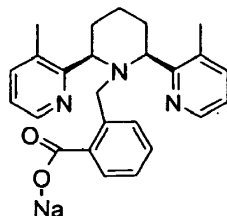
Ejemplo 62



COMPUESTO 62: 1'-(2-Fluorometil-bencil)-3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina

A una disolución fría (0°C) de [2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (0,107 g, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (80 µL, 0,61 mmol). Después de 15 minutos, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de otras 3 horas, la mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ acuoso (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 100:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,032 g (29%) del COMPUESTO 62 como un sólido blanco. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,74 (m, 3H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,26-2,41 (m, 8H), 3,56 (s, 2H), 4,13 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 5,06 (d, 2H, JC-F = 48 Hz), 6,81-6,88 (m, 5H), 7,14-7,16 (m, 3H), 8,31 (d, 2H, J = 3,6 Hz). 13C NMR (CDCl₃) δ 19,24, 25,64, 28,65, 50,09, 67,20, 82,93 (d, JC-F = 648 Hz), 122,29, 125,94, 127,47, 127,62, 129,79, 132,36, 133,66 (d, JC-F = 62 Hz), 138,14, 139,34, 146,63, 159,99; ES-MS m/z 390 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₃F•0,1H₂O: C, 76,73; H, 7,26; N, 10,74. Encontrado: C, 76,66; H, 7,23; N, 10,70.

Ejemplo 63



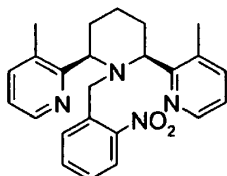
COMPUESTO 63: Sal de sodio de ácido 2-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico

A una disolución de éster metílico de ácido 2-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,723 g, 1,74 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadieron agua (5 mL) y NaOH sólido (0,757 g, 18,93 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante una noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y proporcionaron 0,80 (97%) del COMPUESTO 63 como un sólido blanco. 1H NMR (D₂O) δ 1,58-1,73 (m, 3H), 1,88-2,04 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 6,92-7,03 (m,

4H), 7,40-7,47 (m, 3H), 8,13 (d, 2H, J = 3,9 Hz). ¹³CNMR (D₂O) δ 16,66, 24,13, 32,40, 56,97, 65,27, 122,76, 125,65, 127,27, 128,10, 130,45, 132,60, 136,88, 139,70, 146,15, 159,77, 177,12; ES-MS m/z 402 (M+H), 424 (M+Na). Anal. Calc. para C₂₅H₂₆N₃O₂Na•2,7H₂O: C, 63,60; H, 6,70; N, 8,90. Encontrado: C, 63,60; H, 6,78; N, 8,55.

Ejemplo 64

5

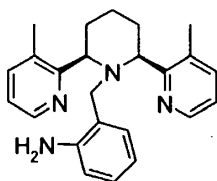


COMPUESTO 64:3,3"-Dimetil-1'-(2-nitro-bencil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,431 g, 1,61 mmol), bromuro de 2-nitrobencilo (0,509 g, 2,75 mmol), KI (60 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,6 mL, 3,44 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 60°C durante 24 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,58 mg (90%) del COMPUESTO 64 como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,70 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 4,12 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 6,83-6,91 (m, 3H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,78 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 403 (M+H).

15

Ejemplo 65



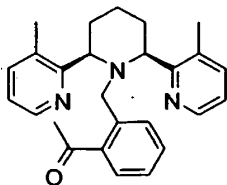
COMPUESTO 65:2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenilamina

A una disolución de 3,3"-dimetil-1'-(2-nitro-bencil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,55 g, 1,37 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió paladio (50% húmedo con agua), 10% en peso sobre carbón activado (0,113 g). La mezcla resultante se hidrogenó a 30 psi en un agitador Parr durante 3 horas. La mezcla se filtró a vacío a través de celite y la torta se lavó con MeOH. Se extrajo el disolvente del filtrado a presión reducida y el aceite así obtenido se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm, 100:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) y proporcionó 80 mg (16%) del COMPUESTO 65 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,49-1,72 (m, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,75 (dd, 2H, J = 11,7, 3,0 Hz), 4,47 (br s, 2H), 6,07 (dd, 2H, J = 7,5, 6,0 Hz), 6,42-6,45 (m, 1H), 6,54 (td, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz), 6,87 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 373 (M+H).

25

Ejemplo 66

30



COMPUESTO 66:1-[2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-etanona

A una disolución de 2'-metil-acetofenona (2,68 g, 20,0 mmol) en benceno (100 mL) se le añadió etilenglicol (2,0 mL, 35,9 mmol) seguido de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,39 g, 2,10 mmol). El matraz de reacción se cubrió con un aparato Dean-Stark, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (100 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado acuso (5 x 20 mL) y salmuera (3

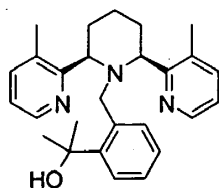
35

x 25 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró. El aceite incoloro resultante (3,6 g) se disolvió en CCl₄ (50 mL) y a esta disolución se le añadió N-bromosuccinimida (3,76 g, 21,1 mmol) seguida de 1,1'-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) (0,98 g, 3,99 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:hexanos-EtOAc) proporcionó 4,09 g (80%) de 2-(2-bromometil-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,74 (s, 3H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 2H).

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,547 g, 2,04 mmol), 2-(2-bromometil-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano (1,03 g, 3,99 mmol), KI (73 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (0,70 mL, 4,02 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 60°C durante 24 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,81 g (90%) de 3,3"-dimetil-1'-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 3H), 1,60-1,83 (m, 3H), 2,15-2,20 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 8H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,44 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 6,72-6,82 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 4,8 Hz); ES-MS mlz 444 (M+H).

A una disolución de 3,3"-dimetil-1'-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,78 g, 1,76 mmol) en THF (8 mL) se le añadió HCl 1,0 N (18 mL, 18,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con NaOH 10 N (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,64 g (91%) del COMPUESTO 66 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,71 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,30-2,37 (m, 5H), 2,44 (s, 6H), 3,82 (s, 2H), 4,09 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 6,81-6,85 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 4H), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,26 (d, 2H, J = 3,6 Hz); ES-MS m/z 400 (M+H).

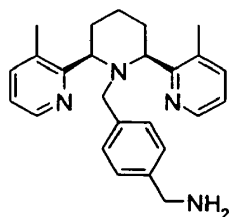
Ejemplo 67



COMPUESTO 67:2-[2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpirdin-1'-ilmetil)-fenil]-propan-2-ol

A una disolución fría (-78°C) de 1-[2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpirdin-1'-ilmetil)-fenil]-etanona (0,283 g, 0,71 mmol) en THF (14 mL) se le añadió MeLi (1,32 M en Et₂O, 1,10 mL, 1,45 mmol). Después de 15 minutos, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 5 horas más, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (15 mL) y EtOAc (30 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 50:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,111 g (38%) del COMPUESTO 67 como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,46 (s, 6H), 1,57-1,78 (m, 3H), 2,14-2,20 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 8H), 4,14-4,40 (m, 5H), 6,59-6,84 (m, 6H), 7,10-7,27 (m, 2H), 8,14-8,21 (m, 2H); ES-MS m/z 416 (M+H).

Ejemplo 68



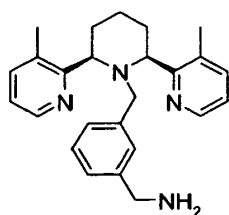
COMPUESTO 68:4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpirdin-1'-ilmetil)-bencilamina

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,502 g, 1,83 mmol), α-bromo-p-tolunitrilo (0,538 g, 2,75 mmol), KI (65 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,72 mL, 4,13 mmol) en DMF (9 mL) se calentó a 60°C durante 16 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,66 g (94%) de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-

tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-hidroximetil-benzonitrilo en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,73 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,95 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,37 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 383 (M+H).

- 5 Una disolución de 4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,122 g, 0,32 mmol) en MeOH saturado con NH₃ (3 mL) se trató con níquel Raney (100 mg) y se dispuso en 50 psi H₂, en un agitador Parr durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 93 mg (76%) del COMPUESTO 68 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44-1,57 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,90-2,11 (m, 3H), 2,34 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,98 (d, 2H J = 10,5 Hz), 6,54 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,01 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,47 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 387 (M+H).

Ejemplo 69



15

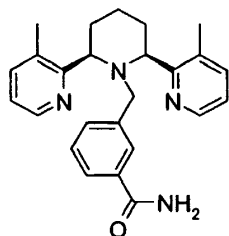
COMPUESTO 69:3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencilamina

- Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1,2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,414 g, 1,55 mmol), α-bromo-m-tolunitrilo (0,466 g, 2,38 mmol), KI (53 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,55 mL, 3,16 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 60°C durante 18 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 0,447 g (75%) de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-hidroximetil-benzonitrilo en forma de un sólido beis. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,56-1,72 (m, 3H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,93-7,00 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,25-7,27 (m, 2H), 8,39 (dd, 2H, J = 4,8, 1,2 Hz); ES-MS m/z 383 (M+H).

- 25 Una disolución de 3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,107 g, 0,28 mmol) en MeOH saturado con NH₃ (5 mL) se trató con níquel Raney (100 mg) y se dispuso en 50 psi H₂, en un agitador Parr durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 62 mg (58%) del COMPUESTO 69 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,49-1,71 (m, 3H), 1,95-2,23 (m, 3H), 2,36 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,01 (d, 2H J = 10,2 Hz), 6,42-6,48 (m, 2H), 6,91-7,02 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 2H), 8,45 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 387 (M+H).

30

Ejemplo 70



35 COMPUESTO 70:3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzamida

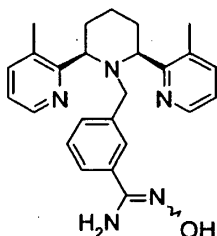
- A una disolución de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,178 g, 0,47 mmol) en MeOH (5,0 mL) se le añadió agua (2,0 mL) seguida de tetrahidrato de perborato (0,218 g, 1,42 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 5 horas y luego fue enfriada a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 25:1:1 CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 52 mg (28%) del COMPUESTO 70 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,55-1,75 (m, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 3,37 (s, 2H), 3,96 (dd, 2H, J =

40

11,4, 2,7 Hz), 5,52 (br s, 1H), 6,46 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,74 (dd, 1 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 6,85 (dd, 2H, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,85 (s, 1H), 8,24 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 8,57 (br s, 1H); ES-MS m/z 401 (M+H).

Ejemplo 71

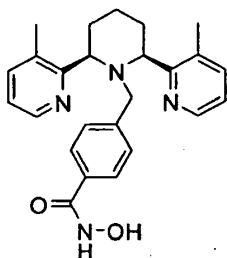
5



COMPUESTO 71:3-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxi-benzamidina

A una disolución de 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,117 g, 0,31 mmol) en MeOH (3,0 mL) se le añadió Et3N (0,14 mL, 1,00 mmol) seguido de NH2OH·H2O (0,070 g, 1,01 mmol). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con CH2Cl2 (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1:1 CH2Cl2-CH3OH-NH4OH) proporcionó 113 mg (88%) del COMPUESTO 71 como un sólido blanco. 1H NMR (CDCl3) δ 1,50-1,72 (m, 3H), 1,94-2,19 (m, 3H), 2,40 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 5,75 (br s, 2H), 6,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 7,5, 7,5 Hz), 6,89 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 8,30 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 416 (M+H).

Ejemplo 72



COMPUESTO 72:4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxi-benzamida

Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,485 g, 1,81 mmol), éster metílico de ácido 4-bromometil-benzoico (0,642 g, 2,80 mmol), KI (64 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (0,65 mL, 3,73 mmol) en DMF (9 mL) se calentó a 60°C durante 23 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40:1:1 CH2Cl2-CH3OH-NH4OH) proporcionó 0,67 g (89%) de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-hidroximetil-benzoico en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl3) δ 1,54-1,72 (m, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,20-2,34 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,12 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 6,57 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,96 (dd, 2H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,26 (d, 2H, J = 4,5 Hz); ES-MS m/z 416 (M+H).

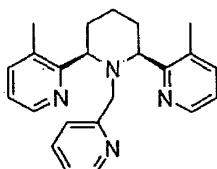
A una disolución de éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,420 g, 1,01 mmol) en MeOH (5 mL) se añadieron agua (5 mL) y NaOH sólido (0,448 g, 11,21 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante una noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó hasta pH ~5 con HCl 6 N (□2 mL) y se extrajo con CH2Cl2 (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na2SO4), se concentraron y proporcionaron 0,440 g (rendimiento cuantitativo) de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido blanco. 1H NMR (CDCl3) δ 1,80-2,05 (m, 6H), 2,42 (s, 6H), 3,83 (br s, 2H), 4,55 (br s, 2H), 6,79 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,02 (dd, 2H, J = 7,5, 5,1 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,42 (d, 2H, J = 3,9 Hz); ES-MS m/z 402 (M+H).

A una disolución fría (0°C) de ácido 4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,124 g, 0,31 mmol) en CH2Cl2 (3 mL) y DMF (5 gotas) se le añadió cloruro de oxalilo (0,11 mL, 1,26 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla se concentró y proporcionó un sólido beis. El sólido se disolvió en DMF (3 mL) y se trató con DIPEA (0,50 mL, 2,87 mmol) seguido de NH2OH·H2O (72 mg, 1,04 mmol). La mezcla resultante se

40

agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación del material bruto por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, 5:1:1 CH₂ClN-CH₃OH-NH₄OH) proporcionó 21 mg (16%) del COMPUESTO 72 como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,48-1,67 (m, 3H), 1,88-2,13 (m, 3H), 2,31 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,94 (d, 2H, J = 10,5 Hz), 6,54 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,93 (dd, 2H, J = 7,5, 4,5 Hz), 7,26-7,39 (m, 4H), 8,28 (d, 2H, J = 3,3 Hz); ES-MS mlz 417 (M+H).

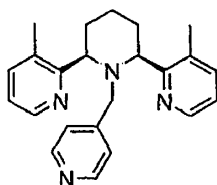
Ejemplo 73



10 COMPUESTO 73:(2'R,6'S)-3,3''-Dimetil-1'-piridin-2-ilmetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[2,2';6',2'']terpiridina

Una disolución de (2'R,6'S)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (166 mg, 0,621 mmol), hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (189 mg, 0,745 mmol), DIPEA (265 μL, 1,52 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en CH₃CN (6 mL) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 15,5 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94:5:1), proporcionó el COMPUESTO 73 (127 mg, 57%) en forma de un sólido anaranjado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,75-1,85 (m, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 3,80 (bs, 2H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,96 (dd, 2H, J = 7,7, 3,9 Hz), 7,23-7,30 (m, 3H), 8,18 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,40 (d, 2H, J = 4,4 Hz); ES-MS mlz 359 (M+H).

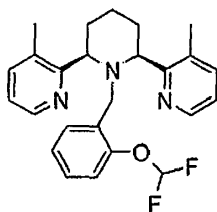
Ejemplo 74



20 COMPUESTO 74:(2'R,6'S)-3,3''-Dimetil-1'-piridin-4-ilmetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[2,2';6',2'']terpiridina

Una disolución de (2'R,6'S)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (163 mg, 0,609 mmol), hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (185 mg, 0,730 mmol), DIPEA (265 μL, 1,52 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en CH₃CN (6 mL) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 15,5 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94:5:1), proporcionó el COMPUESTO 74 (110 mg, 37%) en forma de un sólido oleoso anaranjado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,73 (m, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 4,22 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 6,14 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 6,96 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 8,37 (d, 2H, J = 4,4 Hz); ES-MS m/z 359 (M+H).

30 Ejemplo 75

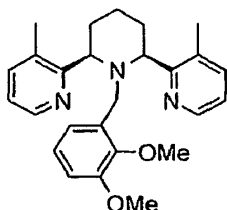


35 COMPUESTO 75:(2'R,6'S)-1'-(2-Difluorometoxi-bencil)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[2,2';6',2'']terpiridina

Una disolución de (2'R,6'S)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (169 mg, 0,624 mmol), bromuro de 2-(difluorometoxi)bencilo (114 μL, 0,745 mmol), DIPEA (160 μL, 0,936 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en CH₃CN (6 mL) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 15,5 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La

purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94:5:1), proporcionó el COMPUESTO 75 (238 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,65-1,70 (m, 3H), 2,05-2,07 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 4,16 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 6,50 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 3H), 8,30 (d, 2H, J = 3,1 Hz); ES-MS m/z 424 (M+H).

5 Ejemplo 76

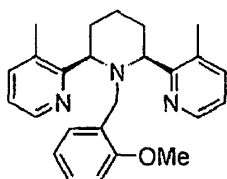


COMPUESTO 76:(2'R,6'S)-1'-(2,3-Dimetoxi-bencil)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpidina

10 Una disolución de (2'R,6'S)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpidina (164 mg, 0,613 mmol), cloruro de 2,3-dimetoxibencilo (136 mg, 0,731 mmol), DIPEA (160 μL, 0,936 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en CH₃CN (6 mL) se calentó a 50°C y se agitó durante 15,5 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94:5:1), proporcionó el COMPUESTO 76 (61 mg, 24%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,76 (m, 3H), 2,16-2,23 (m, 3H), 2,45 (s, 6H), 3,68 (s, 6H), 4,16 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,45-6,48 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,89-6,73 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 8,38 (d, 2H, J = 3,1 Hz); ES-MS m/z 418 (M+H).

15

Ejemplo 77

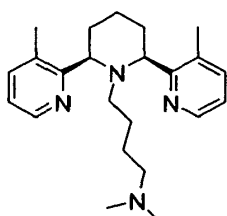


COMPUESTO 77:(2'R,6'S)-1'-(2-Metoxi-bencil)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpidina

20 Una disolución de (2'R,6'S)-3,3''-dimetil-1,2,3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpidina (197.6 mg, 0,739 mmol), cloruro de 2-metoxibencilo (125 μL, 0,898 mmol), DIPEA (195 μL, 1,12 mmol) y KI (10 mg, 0,060 mmol) en CH₃CN (6 mL) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 26 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94:5:1), proporcionó el COMPUESTO 77 (78 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20-1,30 (m, 3H), 1,65-1,72 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 3,59 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 6,32 (bs, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,81-6,91 (m, 4H), 7,23-7,25 (m, 2H), 8,36 (bs, 2H); ES-MS m/z 388 (M+H).

25

Ejemplo 78



30 COMPUESTO 78:Sal de HBr de [4-((2'R,6'S)-3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpididin-1'-il)-butil]-dimetil-amina

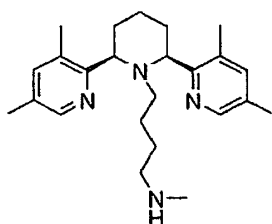
35 Una disolución de 4-(3,3''-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpididin-1'-il)-butilamina (221 mg, 0,476 mmol) disuelta en agua (10 mL) se convirtió a una base hasta pH13 con NaOH 1N (3 mL), que se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar la base libre (177 mg) en forma de un aceite amarillo.

A una disolución de la base libre (177 mg, 0,511 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió paraformaldehído (133 mg, 4,43 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min. y luego se añadió NaBH(OAc)₃ (1,30 g, 6.14 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL) y se separó. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94.5:5:0,5), proporcionó el compuesto del título (188 mg, 100%) en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,75-0,80 (m, 3H), 1,64-1,77 (m, 5H), 1,95-2,05 (m, 9H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,45-2,75 (m, 9H), 4,07 (d, 2H, J= 10,5 Hz), 7,07 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,42 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 8,46 (bs, 2H).

A una disolución de [4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2;6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-dimetil-amina (188 mg, 0,511 mmol) en MeOH (1 mL) se le añadió una disolución saturada de HBr en MeOH (1 mL) de acuerdo con el Procedimiento general B. Se recogió el COMPUESTO 78 como un sólido blanco (199 mg, 38%). ¹H NMR (D₂O) δ 1,25 - 1,34 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,15 (d, 2H, J= 13,6 Hz), 2-25-2,31 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,71 (s, 6H), 2,99-2,93 (m, 2H), 4,60 (dd, 2H, J= 11,3, 2,9 Hz), 7,90 (dd, 2H, J = 8,0, 5,9 Hz), 8,44 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 8,68 (d, 2H, J = 5,5 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 19,44, 22,19, 24,71, 34,83, 5,26, 54,39, 56,69, 60,03, 128,34, 139,34, 142,13, 151,92; ES-MS m/z 367 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₃₄N₄•0,0(HBr)•1,0(H₂O)•0,5(C₄H₁₀O): C, 40,29; H, 6,09; N, 7,52; Br, 42,89. Encontrado: C, 40,31; H, 6,36; N, 7,57; Br, 42,81.

Ejemplos 79 y 80 (eliminados)

Ejemplo 81



COMPUESTO 81: Sal de HBr de metil-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-amina

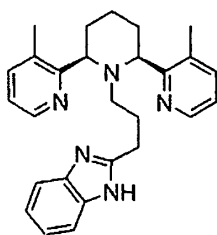
A una disolución enfriada (0°C) de éster terc-butílico de ácido (4-hidroxi-butil)-metil-carbámico (497 mg, 2,44 mmol) y Et₃N (850 µL, 6,10 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) se le añadió MsCl (416 µL, 0,537 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el mesilato (815 mg) en forma de un aceite amarillo.

A una disolución del mesilato (815 mg) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (240 µL, 1,42 mmol) en CH₃CN (10 mL) se le añadió 3,5,3'',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (328 mg, 1,11 mmol). La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 16 h de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (94.3:5:0,7), proporcionó las fracciones que contenían el producto y que se concentraron. La mezcla de producto se disolvió en CH₂Cl₂ (12 mL) al que se le añadió TFA (3 mL) y se agitó durante 16 h. La reacción se convirtió a una base con NaOH 10 N (7 mL), se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice, usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90:5:5), proporcionó la base libre (168 mg, 40%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,79-0,93 (m, 3H), 1,41-1,64 (m, 3H), 1,86-2,25 (m, 16H), 2,42 (s, 6H), 2,45-2,60 (m, 1H), 3,97 (d, 2H, J= Hz), 7,22 (s, 2H), 8,18-8,29 (m, 2H).

A una disolución de metil-[4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-amina (168 mg, 0,440 mmol) en MeOH (1 mL) se le añadió una disolución saturada de HBr en MeOH (1 mL) de acuerdo con el Procedimiento general B. Se recogió el COMPUESTO 81 en forma de un sólido blanco (240 mg, 82%). ¹H NMR (D₂O) δ 1,19-1,31 (m, 4H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,11 (d, 2H, J= 13,0 Hz), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,55 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 2H), 4,53 (d, 2H, J= 9,1 Hz), 8,26 (s, 2H), 8,51 (s, 2H); ¹³C NMR (D₂O) δ 16,96, 17,56, 20,05, 22,43, 23,84, 32,65, 32,99, 48,80, 52,14, 57,55, 136,00, 137,42, 139,20, 150,10, 151,69; ES-MS m/z 381 (M+H)., Anal. Calc. para C₂₄H₃₆N₄•3,0(HBr)•2,1(H₂O): C, 43,60; H, 6,59; N, 8,47; Br, 36,26. Encontrado: C, 43,62; H, 6,38; N, 8,15; Br, 36,26.

Ejemplos 82 a 89 (eliminados)

Ejemplo 90

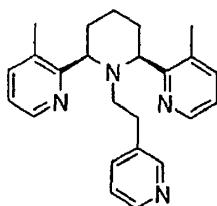


COMPUESTO 90:-(2S,6'R)-1'-[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-propil]-3,3'-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina

5 A una disolución de ácido 4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butírico (113 mg, 0,32 mmol) en HCl 3 M (3 mL) se le añadió 1,2-fenileno diamina (40 mg, 0,37 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂-MeOH-NR₄OH, 50:1:1 después 25:1:1) para proporcionar el COMPUESTO 90 en forma de un aceite amarillo pálido (31 mg, 23%). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,16-1,26 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 3H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,97 (d, 2H, J= 12 Hz), 5,62 (br s, 1H), 6,87 (dd, 2H, J= 7,2, 4,8 Hz), 7,13-7,20 (m, 4H), 7,28-7,35 (br m, 1H), 7,53-7,59 (br m, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H); 13C NMR (CDCl₃) δ 19,22, 24,78, 25,14, 27,09, 32,66, 52,74, 63,85, 111,25, 118,84, 121,76, 122,17, 131,17, 138,85, 146,79, 155,44, 160,86; ES-MS m/z 426 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₁N₅•3,0H₂O: C, 67,62; H, 7,78; N, 14,60. Encontrado: C, 67,36; H, 7,68; N, 14,97.

15 Ejemplo 91 (eliminado)

Ejemplo 92



COMPUESTO 92:(3,3'-Dimetil-1'-(2-piridin-3-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina

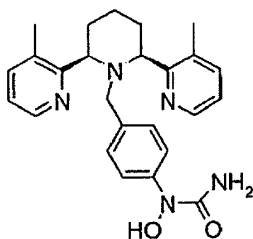
20 A una disolución de 3-piridilacetato de etilo (983 mg, 5,95 mmol) en THF (10 mL), a 0°C, se le añadió una disolución de LiAlH₄ (1,0 M en THF, 9,0 mL, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. antes de inactivarse a 0°C con H₂O (0,35 mL), luego NaOH acuoso al 15% (0,35 mL), luego H₂O (1,0 mL). La mezcla se agitó 10 min. y después se filtró, lavando con Et₂O y EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4) para proporcionar el alcohol deseado (0,47 g, 64%) en forma de un aceite incoloro.

25 A una disolución del alcohol anterior (366 mg, 2,98 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), a -78°C, se le añadieron Et₃N (0,85 mL, 6,11 mmol) y cloruro de mesilo (0,35 mL, 4,52 mmol), y la reacción se agitó a -78°C durante 25 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (25 mL), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar éster 2-piridin-3-il-etílico de ácido metanosulfónico, que se utilizó sin purificación adicional en la reacción siguiente.

30 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3'-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (0,219 g, 0,82 mmol), éster 2-piridin-3-il-etílico de ácido metanosulfónico (aprox. 3 mmol), KI (15 mg) y DIPEA (0,25 mL, 1,44 mmol) en DMF (3 mL) se calentó a 80°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH, 94:4:2) seguida de cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH, 50:1:1) proporcionó 193 mg (63%) del COMPUESTO 92 en forma de un aceite incoloro: 1H NMR (CDCl₃) δ 1,61-1,70 (m, 4H), 2,00-2,22 (m, 4H), 2,51 (s, 6H), 2,51-2,55 (m, 2H), 4,14-4,18 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H, J= 7,5, 4,8 Hz), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, J= 6,9 Hz), 7,54-7,60 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H, J= 4,8, 1,5 Hz), 8,42-8,46 (m, 2H); 13C NMR (CDCl₃) δ 17,59, 22,43, 24,32, 26,23, 28,85, 30,67, 47,26, 51,85, 63,52, 70,06, 121,05, 121,87, 131,24, 134,51, 137,16, 138,57, 145,34, 145,73, 148,78, 158,55; ES-MS m/z 373 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₈N₄•0,3 H₂O: C, 76,28; H, 7,63; N, 14,83. Encontrado: C, 76,14; H, 7,78; N, 14,82.

40 Ejemplos 93 y 94 (eliminados)

Ejemplo 95

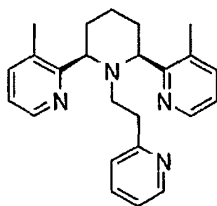


COMPUESTO 95:[4-(3,3"-Dimetil-3',4',5,6-tetrahydro-2'H-cis-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-N-hidroxiurea

- 5 Usando el Procedimiento general A: Una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (558 mg, 2,09 mmol), bromuro de 4-nitrobencilo (547 mg, 2,53 mmol), KI (15 mg) y DIPEA (0,60 mL, 3,45 mmol) en CH₃CN (10 mL) se calentó a 65°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-CH₃OH, 96:4 luego 92:8) proporcionó el material N-alquilado (0,73 g, 87%) en forma de una espuma amarilla.
- 10 A una disolución de 3,3"-dimetil-1'-(4-nitro-bencil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (245 mg, 0,61 mmol) en THF (3 mL) se le añadió rodio (5% sobre carbono, 15 mg) seguido de hidrato de hidrazina (0,30 mL, 6,15 mmol) y la reacción se agitó 6,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando con MeOH y CH₂Cl₂, y el filtrado se concentró. A una disolución del residuo resultante en CH₂Cl₂ (6 mL) se le añadió isocianato de trimetilsililo (0,13 mL, 0,96 mmol), y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH, 50:1:1 a 10: 1: 1) para proporcionar el COMPUESTO 95 en forma de una espuma amarilla (37 mg, 14%).
- 15 ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 1,34-1,42 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 5H), 2,24 (s, 6H), 3,15 (s, 2H), 3,24-3,46 (m, 3H), 3,82 (br d, 2H, J = 9 Hz), 6,28 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 7,2, 4,8 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,29 (d, 2H, J = 3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 18,79, 24,68, 32,36, 53,94, 62,16, 119,82, 122,59, 129,65, 130,42, 131,67, 138,70, 141,42, 146,67, 158,98, 159,94;
- 20 ES-MS m/z 432 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₉N₅O₂•1,9 H₂O: C, 64,47; H, 7,10; N, 15,04, encontrado: C, 64,43; H, 6,77; N, 15,05.

Ejemplo 96 (eliminado)

Ejemplo 97



- 25 COMPUESTO 97:Preparación de (3,3"-Dimetil-1'-(2-piridin-2-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis[2,2';6',2'']terpiridina

A una disolución de 2-(2-hidroxi)etilpiridina (602 mg, 4,89 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), a -78°C, se le añadieron Et₃N (1,0 mL, 7,20 mmol) y cloruro de mesilo (0,45 mL, 5,8 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL) y NaHCO₃ (25 mL) saturado acuoso, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el mesilato deseado (1,01 g), que se utilizó sin más purificación en la reacción siguiente.

30

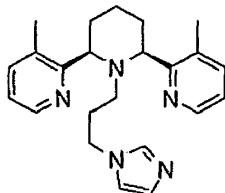
Usando el Procedimiento general A: Una suspensión de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina (252 mg, 0,94 mmol), éster 2-piridin-2-il-etílico de ácido metanosulfónico (aprox. 4,9 mmol) y K₂CO₃ (1,30 g, 9,42 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 85 °C durante 2,5 d. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH, 96:4:0 luego 94:4:2) seguida por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm, CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH, 25:1:1) proporcionó 152 mg (43%) del COMPUESTO 97 en forma de un aceite amarillo.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,72 (m, 3H), 1,96-2,23 (m, 5H), 2,51 (s, 6H), 2,61-2,66 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 12 Hz), 6,33-6,38 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H, J = 7,2, 5,1 Hz), 7,07 (dd, 2H, J = 7,5, 4,8 Hz), 7,27 (dt, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,42-8,47 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,18, 25,52, 30,76, 34,77, 49,87, 63,61, 120,80, 122,22, 122,76, 131,72, 136,15, 138,83, 147,10, 149,18, 160,47, 161,42;

40 ES-MS m/z 373 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₂₈N₄O•1,6 H₂O: C, 71,83; H, 7,84; N, 13,96. Encontrado: C, 71,84; H, 7,53; N, 13,65.

Ejemplo 98 (eliminado)

Ejemplo 99



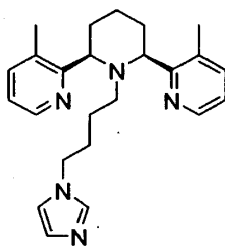
5 COMPUESTO 99: 1'-(3-Imidazol-1-il-propil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (sal de HBr)

A una disolución agitada de imidazol (500 mg, 7,35 mmol) y 1,3-dibromopropano (2,2 mL, 22,0) en THF (35 mL) se le añadió NaH al 60% (356 mg, 8,82 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con H₂O (25 mL) y se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) proporcionó 1-(3-Bromo-propil)-1H-imidazol (410 mg, 30%) en forma de un aceite incoloro. 1H NMR (CDCl₃) δ 2,20-2,34 (m, 2H), 3,31 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,51 (s, 1H).

15 Usando el Procedimiento general A: 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (91,3 mg, 0,341 mmol), 1-(3-Bromo-propil)-1H-imidazol (129 mg, 0,680 mmol), KI (5,6 mg, 0,034 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,02 mmol) y DMF (3,4 mL) se agitaron a 60°C durante una noche. La purificación del material bruto por cromatografía rápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90:5:5) seguida por cromatografía radial en una placa de gel de sílice de grado TLC de 1 mm (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:2:2) proporcionó la base libre del compuesto del título (48 mg, 38%) en forma de un aceite incoloro.

20 Usando el Procedimiento general B: La conversión de la base libre anteriormente mencionada (48 mg, 0,13 mmol) a una sal de HBr seguida de re-precipitación del material bruto de MeOH/éter proporcionó el COMPUESTO 99 en forma de un sólido blanquecino (84 mg, 94%). 1H NMR (D₂O) δ 1,42-1,61 (m, 2H), 1,63-2,00 (m, 4H), 2,07-2,25 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 3,93 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,91 (dd, 2H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,42 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,69 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 13C NMR (D₂O) δ 17,30, 22,39, 24,10, 32,50, 47,16, 49,25, 57,97, 120,62, 121,91, 126,23, 134,97, 136,96, 140,10, 149,71, 153,99; ES-MS m/z 376 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₅ • 3,3 HBr • 2,8 H₂O: C, 39,87; H, 5,51; N, 10,11; Br, 38,05. Encontrado: C, 39,82; H, 5,45; N, 9,97; Br, 38,30.

Ejemplo 100

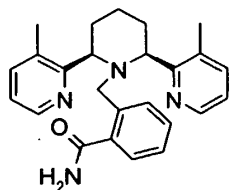


30 COMPUESTO 100: 1'-(4-Imidazol-1-il-butil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (sal de HBr)

A una disolución agitada de imidazol (500 mg, 7,35 mmol) y 1,4-dibromobutano (2,6 mL, 22,0) en THF (50 mL) se le añadió NaH al 60% (356 mg, 8,81 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con H₂O (50 mL) y se diluyó con CH₂Cl₂ (75 mL). Se separó la fase acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) resultó en una descomposición parcial de 1-(4-Bromo-butil)-1H-imidazol. Este material se usó sin purificación adicional. Usando el Procedimiento general A: 3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (94,4 mg, 0,353 mmol), 1-(4-Bromo-butil)-1H-imidazol impuro (145 mg), KI (6,0 mg, 0,035 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,02 mmol) y DMF (3,5 mL) se agitaron durante 48 h a 60°C. La purificación del material bruto por cromatografía radial en una placa de gel de sílice de 1 mm de grado TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:2:2) proporcionó la base libre del compuesto del título (47 mg, 34% en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

Usando el Procedimiento general B: La conversión de la base libre anteriormente mencionada (48 mg, 0,13 mmol) a una sal de HBr seguida de re-precipitación del material bruto de MeOH/éter proporcionó el COMPUESTO 100 en forma de un sólido blanquecino (85 mg, 92%). ¹H NMR (D₂O) δ 1,01-1,19 (m, 2H), 1,35-1,56 (m, 4H), 1,58-1,80 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,16-2,32 (m, 2H), 2,51 (s, 6H), 4,02 (t, 2H, J= 6,9 Hz), 4,52 (d, 2H, J= 11,1 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,87 (dd, 2H, J= 7,8, 6,0 Hz), 8,39 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,65 (d, 2H, J = 5,7 Hz); ¹³C NMR (D₂O) δ 17,21, 20,16, 20,89, 22,43, 27,26, 32,59, 49,06, 52,95, 58,22, 120,30, 122,01, 126,05, 134,75, 136,82, 139,80, 149,59, 154,67; ES-MS m/z 390 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₁N₅•3,9 HBr•2,9 H₂O: C, 38,06; H, 5,42; N, 9,25; Br, 41,15. Encontrado: C, 37,99; H, 5,14; N, 9,30; Br, 41,29.

Ejemplo 101

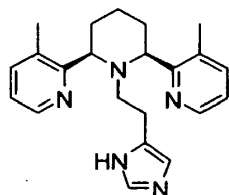


COMPUESTO 101:2-meso-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzamida

Una disolución de meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (107 mg, 0,40 mmol), 2-bromometil-benzonitrilo (102 mg, 0,52 mmol) y KI (13 mg, 0,08 mmol) en DMF anhidra (2,0 mL) se trató con DIPEA (0,14 mL, 0,80 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. Se añadió EtOAc (10 mL) y la disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 5 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo en forma de un sólido de color beis claro (143 mg, 93%).

El nitrilo anterior (143 mg, 0,37 mmol) en MeOH (3,0 mL) se añadió a una disolución de H₂O₂ al 50% (0,11 mL, 1,9 mmol) y NaOH 3N (0,6 mL, 1,9 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados luego se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para proporcionar, después de la purificación por cromatografía radial sobre una placa de gel de sílice (33:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 101 en forma de un sólido blanco (61 mg, 40%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,28 (q, 2H, J= 13,8 Hz), 2,46 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 4,07 (d, 2H, J= 11,1 Hz), 5,72 (br, 1H (NH)), 6,79-6,90 (m, 4H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 8,24 (d, 2H, J = 3,9 Hz), 9,44 (br, 1H (NH)). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,86 (2C), 24,81, 29,62 (2C), 55,81, 65,95 (2C), 121,92 (2C), 126,60, 128,55, 128,78 (2C), 129,83, 130,88, 135,19, 136,33, 137,94 (2C), 146,45 (2C), 159,77 (2C), 170,68. ES-MS m/z 401 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₄O•0,3CH₂Cl₂•0,1H₂O: C, 71,03; H, 6,79; N, 13,10. Encontrado: C, 70,75; H, 6,81; N, 12,95.

Ejemplo 102



COMPUESTO 102:1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (sal de HBr)

A una disolución de hidrocloreto de ácido 4-imidazolacético (499 mg, 3,07 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1 mL), y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después la mezcla se enfrió y concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se lavó con Na₂CO₃ saturado acuoso (30 mL). La capa acuosa se saturó con NaCl (s) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar éster metílico de ácido (1H-imidazol-4-il)-acético en forma de un aceite amarillo (330 mg, 66%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,70 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

A una disolución del éster (330 mg, 2,35 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron DIPEA (1,2 mL, 7,05 mmol) y Sencloreto (0,49 mL, 2,83 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se lavó con H₂O (25 mL) y salmuera (2 x 25 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se

filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando 2% CH₃OH/CH₂Cl₂, proporcionó éster metílico de ácido [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-acético en forma de un aceite amarillo (240 mg, 73%). ¹H NMR (CDCl₃) δ -0,03 y -0,02 (s, total 9H), 0,85-0,93 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,71 y 3,72 (s, total 3H), 5,22 y 5,29 (s, total 2H), 6,98 y 7,00 (s, total 2H), 7,52 (s, 1H).

- 5 A una disolución del éster anterior (240 mg, 0,89 mmol) en THF (3 mL), a 0°C, se le añadió LiAlH₄ (1,2 mL, 1,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con H₂O (0,2 mL), NaOH al 15% (0,2 mL) y H₂O (0,6 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando 2% CH₃OH/CH₂Cl₂, proporcionó 2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-etanol
- 10 en forma de un aceite amarillo pálido (154 mg, 71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (td, 2H, J = 7,5, 3,0 Hz), 2,78 y 2,87 (t, total 2H, J = 6,0 Hz), 3,45 (td, 2H, J = 7,5, 3,0 Hz), 3,80-3,88 (m, 2H), 5,19 y 5,24 (s, total 2H), 6,82 y 6,84 (s, 1H), 7,46 y 7,47 (s, 1H).

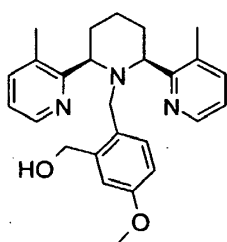
- A una disolución del alcohol anterior (152 mg, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), a -78°C, se le añadieron Et₃N (0,18 mL, 1,26 mmol) y MsCl (0,07 mL, 0,94 mmol) de acuerdo con el Procedimiento general F. No se intentó ninguna otra purificación antes de pasar a la siguiente etapa.
- 15

- Disolución del mesilato anterior (190 mg, 0,59 mmol), meso-4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (132 mg, 0,49 mmol), N,N,-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,74 mmol) y KI (9 mg, 0,05 mmol) en DMF (5 mL) de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm; usando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 50:1:1 → 25:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (50 mg, 20%).
- 20

- Una disolución de la amina anterior (58 mg, 0,12 mmol) en HCl 6N (4 mL) se agitó a 60°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió e inactivó con K₂CO₃ (s) hasta pH=9. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 50:1:1 → 25:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo pálido (38 mg, 88%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,60-1,67 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,50 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,86 (br s, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 6,13 (s, 1H), 7,02 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,37-7,40 (m, 3H), 8,37 (d, 2H, J = 6,0 Hz).
- 25

- A una disolución de la amina anterior (38 mg, 0,11 mmol) en HOAc (2 mL) se le añadió HOAc saturado con HBr (2 mL) de acuerdo con el Procedimiento general B. Después de secar a vacío durante una noche, se aisló el COMPUESTO 102 en forma de un sólido amarillo (49 mg). ¹H NMR (D₂O) δ 1,54-1,58 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,19 (d, 2H, J = 13,5 Hz), 2,60 (s, 6H), 2,63-2,65 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 4,73-4,74 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,91 (dd, 2H, J = 8,0, 6,0 Hz), 8,43 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 8,46 (s, 1H), 8,69 (d, 2H, 145 = 5,7 Hz). ¹³C NMR (D₂O) δ 17,13, 18,51, 22,32, 32,57, 50,80, 57,70, 115,85, 126,22, 130,71, 133,69, 137,13; 140,04, 149,78, 154,01; ES-MS m/z 362 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅•3,3HBr•2,6H₂O•0,3C₄H₁₀O: C, 39,95; H, 5,56; N, 10,04; Br, 37,80. Encontrado: C, 39,95; H, 5,46; N, 9,96; Br, 37,85.
- 30
- 35

Ejemplo 103



COMPUESTO 103:[2-meso-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2',6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoxi-fenil]-metanol

- 40 Una disolución de 4-metil-3-nitrofenol (1,92 g, 12,5 mmol) en acetona (60 mL) se trató con sulfato de dimetilo (1,42 mL, 15,0 mmol) y K₂CO₃ (2,59 g, 18,8 mmol) durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y los sólidos se disolvieron en H₂O (50 mL). Se extrajo luego la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (20:1 hexanos/EtOAc), 4-metoxi-1-metil-2-nitrobenceno
- 45 en forma de un líquido amarillo claro (1,91 g, 91%).

El compuesto anterior (1,91 g, 11,4 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL) y se añadió Pd/C al 10% (50% húmedo, 400 mg). Los reactivos se agitaron luego en una atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto proporcionó 5-metoxi-2-metil-

fenilamina en forma de un líquido pardo (1,57 g, 100%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,11 (s, 3H), 3,61 (br, 2H (NH₂)), 3,75 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

5 La amina anterior (1,57 g, 11,4 mmol) se suspendió en H₂O (3 mL) y HCl concentrado (3 mL). Se añadieron 8 mL más de H₂O y se enfrió la temperatura a 0°C. Se añadió lentamente una disolución de NaNO₂ (0,87 g, 12,6 mmol) en H₂O (2 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 hora. El ácido se neutralizó luego con K₂CO₃ (1,9 g, 3,8 mmol) y la mezcla se vertió en una disolución de cianato de sodio (1,35 g, 27,5 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,23 g, 13,7 mmol) en H₂O (7,5 mL) agitando a 60°C. La temperatura se incrementó hasta 110 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadieron CH₂Cl₂ (50 mL) y salmuera (50 mL) y a continuación se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para dar, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (10:1 hexanos/EtOAc), 5-metoxi-2-metil-benzonitrilo en forma de un líquido pardo (0,93 g, 55%).

15 El compuesto anterior (0,93 g, 6,3 mmol) se disolvió en H₂O (12 mL) y H₂SO₄ concentrado (18 mL) a 160°C. Después de 4 horas, la disolución se enfrió y filtró a través de un embudo con fritas de vidrio mediano, lavando el residuo con Et₂O. El filtrado se extrajo luego con Et₂O (3 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido negro (0,47 g). Este material se disolvió en MeOH anhidro (10 mL) y c. H₂SO₄ (0,5 mL), calentando a reflujo y agitando durante 16 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre Et₂O (15 mL) y salmuera (10 mL). Después de separar, la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 10 mL). La fase orgánica luego se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (5:1 hexanos/EtOAc), éster metílico de ácido 5-hidroxi-2-metil-benzoico en forma de un sólido pardo pálido (0,28 g, 27%). Obsérvese que se ha perdido el grupo metoxilo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,51 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,94 (s, 1 H (OH)), 6,91 (dd, 1H, J = 1,5, 7,5 Hz), 7,12 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

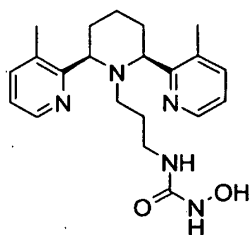
25 Una disolución del éster anterior (0,28 g, 1,7 mmol) en acetona (9 mL) se trató con sulfato de dimetilo (0,19 mL, 2,0 mmol) y K₂CO₃ (0,35 g, 2,5 mmol) durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y los sólidos se disolvieron en H₂O (5 mL). Se extrajo luego la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (20:1 hexanos/EtOAc), éster metílico de ácido 5-metoxi-2-metil-benzoico en forma de un líquido amarillo ligero (0,24 g, 80%).

30 A una disolución del éster anterior (0,24 g, 1,3 mmol) en CCl₄ (5 mL) se le añadieron N-bromosuccinimida (0,26 g, 1,5 mmol), y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (64 mg, 0,26 mmol). La disolución se agitó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un embudo mediano con fritas de vidrio y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (100:1 hexanos/EtOAc), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-metoxi-benzoico en forma de un líquido incoloro. (0,24 g, 70%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,01 (dd, 1H, J = 1,5, 7,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

40 Una disolución de meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (185 mg, 0,69 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-metoxi-benzoico (235 mg, 0,90 mmol) y KI (23 mg, 0,14 mmol) en DMF anhidra (3,5 mL) se trató con DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (15 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (2:0,5:97,5 MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂), éster metílico de ácido meso-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoxi-benzoico en forma de un sólido beis claro (0,29 g, 93%).

45 El producto alquilado anteriormente mencionado (0,29 g, 0,65 mmol) se disolvió en THF (6 mL) y MeOH (6 mL), se enfrió hasta 0°C y se trató con LiBH₄ sólido (0,16 g, 7,8 mmol). Después de que cediera el burbujeo vigoroso, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora mientras se agitaba. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (5 mL) más salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar, después de la purificación por cromatografía radial sobre una placa de gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 103 en forma de un sólido blanco esponjoso (77 mg, 29%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,64 (br d, 3H, J = 10,8 Hz), 2,00 (br, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,95 (br d, 2H, J = 11,4 Hz), 4,30 (s, 2H), 6,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,50 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 8,25 (d, 2H, J = 3,9 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 19,14 (2C), 25,27, 30,23 (2C), 55,20 (2C), 62,76, 67,78 (2C), 112,24 (2C), 114,22, 121,67 (2C), 130,02, 130,72, 131,23, 138,07 (2C), 140,20, 146,54 (2C), 157,82, 160,00 (2C). ES-MS m/z 418 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₁N₃O₂·0,1NH₄OH·1,0H₂O: C, 71,12; H, 7,69; N, 9,89. Encontrado: C, 71,25; H, 7,41; N, 10,23.

Ejemplo 104



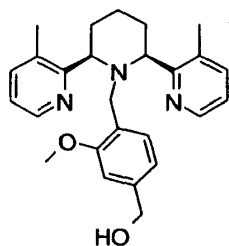
COMPUESTO 104:N-[3-meso-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro: 2'H-[2,2':6',2'"]terpiridin-1'-il)-propil]-N'-hidroxiurea

Una disolución de meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'"]terpiridina (235 mg, 0,88 mmol), 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (306 mg, 1,14 mmol) y KI (29 mg, 0,18 mmol) en DMF anhidra (4,0 mL) se trató con DIPEA (0,31 mL, 1,8 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (15 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 2-[3-meso-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'"]terpiridin-1'-il]-propil]-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo pálido (0,40 g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,95 (br, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,32 (br, 2H), 2,50 (s, 8H), 2,90 (br, 2H), 4,06 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 7,26 (br, 2H), 7,70 (m, 4H), 8,27 (br, 2H).

Una disolución del compuesto anterior (400 mg, 0,88 mmol) en EtOH (9 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0,48 mL, 8,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió CH₂Cl₂ (10 mL) y la mezcla blanca se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró luego a presión reducida y se secó a vacío. Esto proporcionó, después de la cromatografía radial con gel de sílice (10:1:0,1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), 3-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'"]terpiridin-1'-il)-propilamina en forma de un sólido amarillo pálido (233 mg, 82%).

Una disolución del compuesto anterior (233 mg, 0,71 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (115 mg, 0,71 mmol) en THF (7 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (3,5 mL). La disolución se trató a continuación con NH₂OH·H₂O (200 mg, 2,8 mmol) y DIPEA (0,62 mL, 3,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió luego entre CH₂Cl₂ (15 mL) y salmuera (10 mL) y se separó. La fase orgánica luego se lavó varias veces con salmuera (4 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 104 como un sólido blanco (81 mg, 30%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,55 (m, 1H), 1,67 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 1,94 (m, 1H), 2,06 (q, 2H, J = 10,5 Hz), 2,35 (br, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,60 (br d, 2H, J = 12,0 Hz), 6,94 (br, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,70 (br, 1H), 8,48 (br, 2H), 10,14 (br, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,01 (2C), 25,03, 26,34, 32,12 (2C), 38,23, 51,04, 64,37 (2C), 122,09 (2C), 130,95 (2C), 138,84 (2C), 146,89 (2C), 160,05 (2C), 161,86. ES-MS m/z 384 (M+H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂·0,4CH₂Cl₂: C, 61,57; H, 7,19; N, 16,78. Encontrado: C, 61,23; H, 7,35; N, 16,43.

30 Ejemplo 105



COMPUESTO 105:[4-meso-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-metoxi-fenil]-metanol

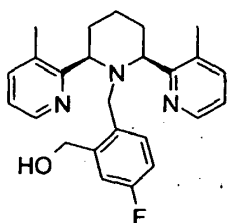
A una disolución de éster metílico de ácido 3-metoxi-4-metil-benzoico (0,25 g, 1,4 mmol) en CCl₄ (5 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (0,27 g, 1,5 mmol), y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (68 mg, 0,28 mmol). La disolución se agitó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (60:1 hexanos/EtOAc), éster metílico de ácido 4-bromometil-3-metoxi-benzoico más una impureza menor (~15%) en forma de un líquido incoloro. (0,39 g, exceso). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz).

Una disolución de meso-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'"]terpiridina (0,25 g, 0,93 mmol), el éster metílico anterior (0,36 g, 1,4 mmol) y KI (31 mg, 0,20 mmol) en DMF anhidra (4,7 mL) se trató con DIPEA (0,32 mL, 1,9 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se

disolvió en EtOAc (15 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (NH₃ saturado/Et₂O), éster metílico de ácido 4-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-metoxi-benzoico en forma de un sólido incoloro (0,26 g, 63%).

- 5 El producto alquilado anterior (0,25 g, 0,56 mmol) se disolvió en THF (6 mL) y se trató con LiBH₄ sólido (0,20 g, 7,8 mmol). La mezcla se calentó luego a 75°C durante 16 horas. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (4 mL) más salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar, después de la purificación cromatográfica en una placa de gel de sílice (20:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 105 como un sólido blanco (200 mg, 87%). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,49 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,08 (br d, 2H, J = 11,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,89 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 8,34 (d, 2H, J = 3,9 Hz). 13C NMR (CDCl₃) δ 18,84 (2C), 25,12, 30,09 (2C), 46,91 (2C), 54,53, 65,18 (2C), 107,56, 117,77, 121,41 (2C), 127,30, 131,05, 131,59 (2C), 137,66 (2C), 139,80, 146,17 (2C), 156,52, 160,44 (2C). ES-MS m/z 418 (M+H). Anal. Calc. para C₂₆H₃₁N₃O₂·0,4CH₂Cl₂: C, 70,23; H, 7,10; N, 9,31. Encontrado: C, 70,46; H, 7,33; N, 9,34.

Ejemplo 106



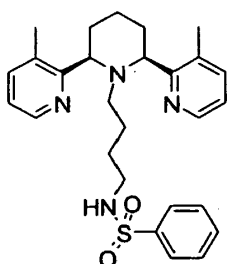
COMPUESTO 106:[2-meso-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-fluoro-fenil]-metanol

- 20 Se disolvió ácido 5-fluoro-2-metil-benzoico (0,29 g, 1,9 mmol) en MeOH anhidro (7 mL) y se añadió H₂SO₄ (0,12 mL, 2,3 mmol), calentando a reflujo durante 16 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (15 mL) y salmuera (10 mL). Después de separar, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar éster metílico de ácido 5-fluoro-2-metil-benzoico en forma de un líquido pardo pálido (0,25 g, 78%).
- 25 A una disolución del éster anterior (0,25 g, 1,5 mmol) en CCl₄ (5 mL) se le añadieron N-bromosuccinimida (0,29 g, 1,6 mmol) y 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (73 mg, 0,30 mmol). La disolución se agitó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (50:1 hexanos/EtOAc), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-fluoro-benzoico en forma de un líquido amarillo pálido. (0,23 g, 62%). 1H NMR (CDCl₃) δ 3,94 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 7,20 (dt, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,5, 1,5 Hz).

- 35 Una disolución de meso-3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (190 mg, 0,72 mmol), el bromuro anterior (235 mg, 0,90 mmol) y KI (23 mg, 0,14 mmol) en DMF anhidra (3,5 mL) se trató con DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (15 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (50:1:0,1 MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂)₂, éster metílico de ácido meso-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-fluoro-benzoico en forma de un sólido blanco (0,28 g, 90%).

- 40 El producto alquilado anterior (0,28 g, 0,65 mmol) se disolvió en THF (6 mL) y se trató con LiBH₄ sólido (0,17 g, 7,7 mmol). La mezcla se calentó luego a 75°C durante 16 horas. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (4 mL) más salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrajo después con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el COMPUESTO 106 como un sólido blanco (239 mg, 92%). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,66 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 4,00 (br d, 2H, J = 10,8 Hz), 4,34 (s, 2H), 5,10 (br, 1H (OH)), 6,32 (dt, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,63 (dd, 1 H, J = 9,6, 2,7 Hz), 6,69 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 6,88 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 8,25 (d, 2H, J = 3,9 Hz). 13C NMR (CDCl₃) δ 19,06 (2C), 25,22, 29,76 (2C), 54,06, 62,13, 67,44 (2C), 112,57 (d, 1C, J = 83 Hz), 115,25 (d, 1C, J = 84 Hz), 121,84 (2C), 130,24, 131,31 (2C), 134,00, 138,11 (2C), 141,13, 146,51 (2C), 159,71 (2C), 161,08 (d, 1C, J = 971 Hz). ES-MS m/z 406 (M+H). Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₃O₂·0,2CH₂Cl₂: C, 71,64; H, 6,77; N, 9,95. Encontrado: C, 71,45; H, 6,85; N, 9,95.

Ejemplo 107



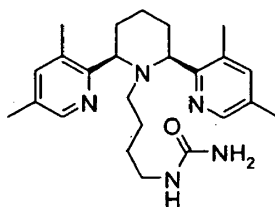
COMPUESTO 107: N-[4-meso-(3,3'-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-bencenosulfonamida (sal de HBr)

5 Una disolución de 4-meso-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (90 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se trató con cloruro de bencenosulfonilo (44 μL, 0,34 mmol) y Et₃N (63 μL, 0,45 mmol) durante 1 hora. Se añadió salmuera (1 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 2 mL), y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), N-[4-meso-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido blanco (102 mg, 79%).

10 Usando el Procedimiento general B: El material anterior (100 mg, 0,21 mmol) se convirtió a la sal de HBr para proveer el COMPUESTO 107 (115 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,04 (qt, 2H, J = 6,6 Hz), 1,25 (qt, 2H, J = 7,8 Hz), 1,50 (m, 2H), 1,70 (q, 1H, J = 12,9 Hz), 1,95 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,16 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 4,55 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,59 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,88 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 8,40 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,65 (d, 2H, J = 5,4 Hz). ¹³C NMR (D₂O) δ 17,16 (2C), 19,32, 22,49, 26,10, 32,57 (2C), 41,97, 52,22, 57,97 (2C), 125,97 (2C), 126,92 (2C), 129,98 (2C), 133,96, 136,90 (2C), 138,43, 139,71 (2C), 149,59 (2C), 154,76 (2C). ES-MS m/z 479 (M+H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₄N₄O₂S•2,5HBr•1,8H₂O•0,4C₄H₁₀O: C, 46,23; H, 5,98; N, 7,54; Br, 26,89; S, 4,31. Encontrado: C, 46,37; H, 6,06; N, 7,57; Br, 26,67; S, 4,28.

Ejemplo 108 (eliminado)

20 Ejemplo 109



COMPUESTO 109: [4-meso-(3,5,3',5'-Tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridina-1'-il)-butil]-urea (sal de HBr)

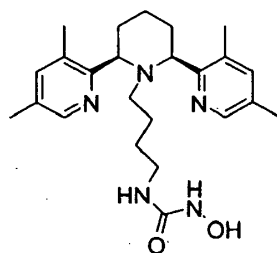
25 Usando el Procedimiento general A, a una disolución del compuesto anterior (356 mg, 1,2 mmol) en DMF (6 mL) se le añadieron 2-(4-bromo-butyl)-isoindol-1,3-diona (442 mg, 1,6 mmol), KI (40 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Esto proporcionó, después del tratamiento y la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 2-[4-meso-(3,5,3',5'-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridina-1'-il)-butil]-isoindol-1,3-diona (515 mg, 86%).

30 Una disolución del compuesto anterior (515 mg, 1,04 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0,50 mL, 10,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió CH₂Cl₂ (10 mL) y la mezcla blanca se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró luego a presión reducida y se secó a vacío. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), 4-meso-(3,5,3',5'-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridina-1'-il)-butilamina en forma de un sólido blanco pegajoso (0,25 g, 66%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,80 (br, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,62 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 1,97 (m, 3H), 2,16 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,27 (s, 6H), 2,40 (br, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,60 (br, 2H), 3,93 (br, 2H, J = 9,0 Hz), 7,24 (s, 2H), 8,31 (s, 2H).

40 La amina anterior se disolvió en isopropanol (2,3 mL) y se trató con trimetilsililsocianato (64 μL, 0,47 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución luego se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (40:1 THF-Et₂O/NH₄OH) para proporcionar [4-meso-(3,5,3',5'-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridina-1'-il)-butil]-urea en forma de un aceite incoloro (46 mg, 33%).

Usando el Procedimiento general B: El material anterior (45 mg, 0,11 mmol) se convirtió a la sal de HBr para proveer el COMPUESTO 109 (44 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (D₂O) δ 1,02 (qt, 2H, J= 6,9 Hz), 1,13 (qt, 2H, J= 6,6 Hz), 1,46 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,07 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 2,16 (br, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,52 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 4,47 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 8,23 (s, 2H), 8,46 (s, 2H). ¹³C NMR (D₂O) δ 16,91 (2C), 17,57 (2C), 20,26, 22,48, 26,85, 32,71 (2C), 39,11, 53,26, 58,16 (2C), 136,00 (2C), 137,38 (2C), 138,98 (2C), 150,01 (2C), 152,09 (2C), 162,21, ES-MS m/z 410 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₅N₅O•3,1HBr•5,0H₂O: C, 38,41; H, 6,46; N, 9,33; Br, 33,01. Encontrado: C, 38,29; H, 6,30; N, 9,10; Br, 33,17.

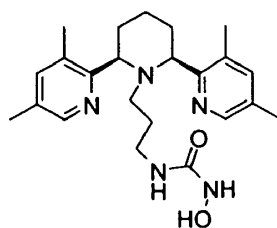
Ejemplo 110



COMPUESTO 110: N-[4-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina-1'-il)-butil]-N'-hidroxiurea

Una disolución de 4-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina-1'-il)-butilamina (127 mg, 0,35 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (56 mg, 0,35 mmol) en THF (3,5 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (2 mL). La disolución se trató a continuación con NH₂OH•H₂O (97 mg, 1,4 mmol) y DIPEA (0,30 mL, 1,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (15 mL) y salmuera (10 mL) y se separó. La fase orgánica luego se lavó varias veces con salmuera (4 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 110 como un sólido blanco (92 mg, 62%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,79 (br, 3H), 1,60 (br, 3H), 1,95 (br, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,72 (m, 5H), 3,87 (br, 2H), 5,65 (br, 1H), 7,25 (s, 2H), 8,20 (br, 1H), 8,29 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,25 (2C), 19,12 (2C), 22,24, 25,53, 28,15, 32,81 (2C), 39,28, 51,39, 62,82 (2C), 130,36 (2C), 131,63 (2C), 139,83 (2C), 147,49 (2C), 157,64 (2C), 162,22. ES-MS m/z 426 (M+H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₅N₅O₂•1,1H₂O: C, 64,72; H, 8,42; N, 15,72. Encontrado: C, 64,80; H, 8,55; N, 15,72.

Ejemplo 111



COMPUESTO 111: N-[3-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina-1'-il)-propil]-N'-hidroxiurea

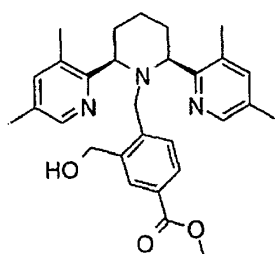
Usando el Procedimiento general A, a una disolución de meso-3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina (172 mg, 0,58 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (203 mg, 0,76 mmol), KI (19 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Esto proporcionó, después del tratamiento y la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 2-[3-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina-1'-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (259 mg, 92%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,16 (br, 1H), 1,60 (br, 3H), 2,00 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,57 (br, 1H), 3,03 (br, 2H), 3,96 (br, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,70 (m, 4H), 8,18 (s, 2H).

Una disolución del compuesto anterior (259 mg, 0,54 mmol) en EtOH (5,4 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0,26 mL, 5,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió CH₂Cl₂ (10 mL) y la mezcla blanca se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró luego a presión reducida y se secó a vacío. Esto proporcionó, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH), 3-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridina-1'-il)-propilamina en forma de un sólido blanco pegajoso (0,15 g, 78%).

Una disolución de la amina anterior (146 mg, 0,41 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (67 mg, 0,41 mmol) en THF (4,0 mL) se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó luego a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF (2 mL). La disolución se trató a continuación con NH₂OH·H₂O (115 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (0,36 mL, 2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (15 mL) y salmuera (10 mL) y se separó. La fase orgánica luego se lavó varias veces con salmuera (4 x 10 mL) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (20:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NB₄OH), el COMPUESTO 111 como un sólido blanco (84 mg, 49%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,44 (br, 2H), 1,60 (br, 3H), 1,95 (br, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,50 (br, 2H), 2,60 (br, 2H), 3,72 (br, 2H), 6,86 (br, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,77 (br, 1H), 8,30 (s, 2H), 10,41 (br, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18,31 (2C), 19,31 (2C), 25,37, 26,80, 32,96 (2C), 38,86, 52,34, 64,61 (2C), 130,57 (2C), 131,90 (2C), 139,85 (2C), 147,68 (2C), 157,58 (2C), 162,29. ES-MS mlz 41,2 (M+H). Anal. Calc. para C₂₃H₃₃N₅O₂·0,3H₂O; C, 66,26; H, 8,12; N, 16,80. Encontrado: C, 66,30; H, 7,96; N, 16,90.

Ejemplos 112 y 113 (eliminados)

Ejemplo 114



COMPUESTO 114: Éster metílico de ácido 3-hidroximetil-4-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico

Una disolución de meso-3,5,3'',5''-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,44 g, 1,5 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,49 g, 1,9 mmol) y KI (49 mg, 0,30 mmol) en DMF anhidra (7,5 mL) se trató con DIPEA (0,52 mL, 3,0 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL). La disolución orgánica se lavó con salmuera (5 x 15 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó, después de la purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (25:1 CH₂Cl₂/MeOH), éster metílico de ácido 5-ciano-2-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico en forma de un sólido beis claro (0,60 g, 86%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64 (br, 3H), 2,05 (br, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,30 (br, 2H), 2,37 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 6,97 (s, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,03 (s, 2H).

El producto alquilado anteriormente mencionado (0,60 g, 1,3 mmol) se disolvió en THF (15 mL) y MeOH (15 mL), se enfrió hasta 0°C y se trató con LiBH₄ sólido (0,33 g, 15,4 mmol). Después de que cediera el burbujeo vigoroso, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora mientras se agitaba. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (5 mL) más salmuera (25 mL). La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para dar, después de la purificación por cromatografía en columna en una placa de gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 3-hidroximetil-4-meso-(3,5,3'',5''-tetraetil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo en forma de un sólido blanco esponjoso (0,45 g, 80%).

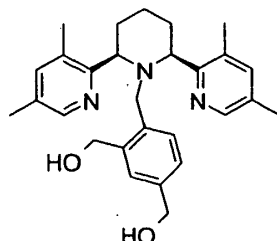
El compuesto anterior (0,44 g, 1,0 mmol) se disolvió en MeOH (2,5 mL) y agua (2,5 mL) y se trató con esferas de NaOH (0,40 g, 10 mmol) a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4N (~2 mL) hasta un pH de disolución = 5. Se añadió salmuera (10 mL) y la fase acuosa se extrajo varias veces con CH₂Cl₂ (5 x 15 mL). Los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido 3-hidroximetil-4-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico deseado más ~15% de producto secundario de amida inseparable (0,37 g, 86%).

La mezcla anterior (0,37 g, 0,8 mmol) se disolvió luego en MeOH (9 mL) y se trató con H₂SO₄ (55 µL, 1,0 mmol) a 85°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió disolución de NaOH al 15% (~1-2 mL) hasta que la disolución se tornó básica con un pH = 8 - 12. Se añadió salmuera (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para proporcionar, después de la cromatografía en columna con gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 114 en forma de un sólido blanco (0,26 g, 69%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64 (br, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,11 (br, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 3,68 (br, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,03 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 4,46 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,03 (s, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,59 (s, 1H), 8,00 (s, 2H). ¹³C NMR

(CDCI₃) δ 17,66 (2C), 18,89 (2C), 25,42, 28,73 (2C), 51,80, 62,59 (2C), 66,69 (2C), 127,21, 127,46, 128,57 (2C), 130,13, 130,99 (2C), 131,42, 138,56, 138,72 (2C), 144,76, 146,76 (2C), 156,30 (2C), 167,06. ES-MS m/z 474 (M+H). Anal. Calc. para C₂₉H₃₅N₃O₃·0,2CH₂Cl₂: C, 71,49; H, 7,27; N, 8,57. Encontrado: C, 71,76; H, 7,39; N, 8,52.

Ejemplo 115

5

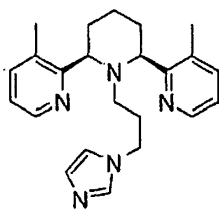


COMPUESTO 115: [5-Hidroximetil-2-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol

Se disolvió éster metílico de ácido 3-hidroximetil-4-meso-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico (0,20 g, 0,42 mmol) en THF (4 mL) y se trató con LiBH₄ sólido (0,11 g, 5,1 mmol) agitando a 75°C durante 16 horas. El exceso de LiBH₄ se inactivó con disolución 1N de NaOH (5 mL) más salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y los componentes orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron a presión reducida para dar, después de la purificación por cromatografía con gel de sílice (50:1:0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), el COMPUESTO 115 en forma de un sólido blanco (174 mg, 93%). 1H NMR (CDCI₃) δ 1,64 (br, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,62 (br, 2H), 3,97 (d, 2H, J= 13,5 Hz), 4,38 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,66 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 8,01 (s, 2H). 13C NMR (CDCI₃) δ 17,69 (2C), 18,92 (2C), 25,26, 30,07 (2C), 54,37, 62,34 (2C), 64,59 (2C), 66,60 (2C), 124,89 (2C), 127,57, 128,92, 130,67, 131,06 (2C), 137,65, 138,69 (2C), 138,84, 139,04, 146,69 (2C), 156,74 (2C). ES-MS m/z 446 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₅N₃O₂·0,4CH₂Cl₂: C, 71,13; H, 7,52; N, 8,76. Encontrado: C, 70,97; H, 7,71; N, 8,84.

Ejemplos 116 a 118 (eliminados)

Ejemplo 119



25 COMPUESTO 119: 1'-(2-imidazol-1-il-etil)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (sal de HBr)

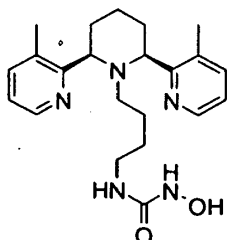
A una disolución del imidazol (1,33 g, 19,54 mmol) en THF (40 mL) se le añadió NaH (60%, 0,94 g, 23,45 mmol) y 1,2-dibromoetano (5,1 mL, 58,61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Luego la mezcla se inactivó con H₂O (25 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para dar un aceite amarillo pálido (1,31 g), que se usó sin más purificación..

30 Una mezcla del bromuro anterior (1,31 g, 7,48 mmol), meso-4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (0,67 g, 2,49 mmol), DIPEA (0,65 mL, 3,74 mmol) y KI (41 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 mL) se agitó de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (2:1:97), seguida de purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 25:1:1) proporcionó 1'-(2-imidazol-1-il-etil)-3,3''-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina en forma de un aceite amarillo (38 mg, 1% (en dos etapas)). 1H NMR (CDCI₃) δ 1,61-1,73 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,69 (s, 4H, J= 9,0 Hz), 2,88 (s, 2H), 4,19 (d, 2H, J= 12,0 Hz), 5,90 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (dd, 2H, J= 7,5, 4,8 Hz), 7,47 (dd, 2H, J= 7,7, 0,6 Hz), 8,48 (d, 2H, J= 3,9 Hz).

40 A una disolución de la amina anterior (38 mg, 0,11 mmol) en HOAc (2 mL) se le añadió una disolución saturada con HBr de HOAc (2 mL) de acuerdo con el Procedimiento general B. Después de secar a vacío, se aisló un sólido anaranjado pegajoso (60 mg). 1H NMR (D₂O) δ 1,52-1,64 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,20 (d,

2H, J= 12,0 Hz), 2,61 (s, 6H), 2,89 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 4,21 (t, 2H, J= 7,5 Hz), 4,71 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,95 (dd, 2H, J = 7,8, 6,0 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,50 (d, 2H, J= 6,9 Hz), 8,71 (d, 2H, J= 5,7 Hz). ¹³C NMR (D₂O) δ 17,18, 22,15, 32,65, 44,27, 52,06, 58,56, 120,77, 121,79, 126,49, 135,07, 137,21, 140,37, 150,07, 153,40. ES-MS m/z 362 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₅•3,4HBr•3,2H₂O•0,5C₄H₁₀O: C, 39,42; H, 5,76; N, 9,58; Br, 37,15. Encontrado: C, 39,50; H, 5,70; N, 9,66; Br, 37,10.

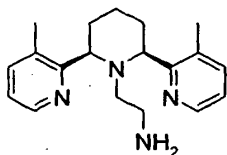
Ejemplo 120



COMPUESTO 120:[4-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-hidroxiurea

A una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridina-1'-il)-butilamina (105 mg, 0,31 mmol) en THF (5 mL) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (80 mg, 0,49 mmol) y después de 40 min, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en DMF (5 mL) y se trató con DIPEA (0,43 mL, 2,45 mmol) y NH₂OH-sal de H₂O (136 mg, 1,96 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL) y se lavó con salmuera (5 x 15 mL). La capas orgánica se secó MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo pálido. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 25:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de una espuma blanca (54 mg, 44%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,78 (br s, 4H), 1,53-1,68 (m, 3H), 1,92-2,07 (m, 3H), 2,14 (br s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,72 (br s, 3H), 3,96 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 5,64 (s, 1H), 7,08 (dd, 2H, J = 6,0, 3,0 Hz), 7,44 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 8,46 (s, 3H), 10,35 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,23, 23,18, 25,48, 27,98, 31,87, 39,16, 51,27, 53,81, 64,16, 71,47, 122,42, 131,42, 139,24, 147,06, 160,33, 162,15. ES-MS m/z 398 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₃₁N₅O₂•0,3CH₂Cl₂: C, 63,32; H, 7,53; N, 16,56. Encontrado: C, 63,13; H, 7,68; N, 16,46.

Ejemplo 121



COMPUESTO 121:2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1"-il)-etilamina

A una disolución de la N-(2-hidroxi-etil)-2-nitro-bencenosulfonamida (2,0 g, 8,12 mmol) y Et₃N (1,35 mL, 9,74 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a -20°C se le añadió una disolución de MsCl (0,63 mL, 8,12 mol) en CH₂Cl₂ (5 mL) gota a gota (mediante una bomba con jeringa) en 45 min. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 20 min a -20°C. Después la reacción se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo (2,0 g, 86%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,03 (s, 3H), 3,51 (q, 2H, J= 6,0 Hz), 4,30 (t, 2H, J= 4,5 Hz), 5,82 (t, 1H, J= 6,0 Hz), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,90-7,91 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H).

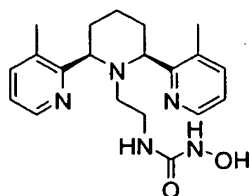
A una disolución del éster 2-(2-nitro-bencenosulfonilamina)-etílico de ácido metanosulfónico anterior (2,03 g, 6,95 mmol) en benceno (20 mL) se le añadió una disolución de KOH (1,95 g, 34,73 mmol) en H₂O (8 mL) rápidamente. Después de 2 h, se añadió H₂O (15 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1-(2-nitro-bencenosulfonil)-aziridina en forma de un aceite amarillo (0,88 g, 55%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,63 (s, 4H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,20-8,22 (m, 1H).

Una disolución de meso-4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (550 mg, 2,06 mmol), nosil aziridina (470 mg, 2,06 mmol) y DIPEA (0,57 mL, 3,30 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Luego la mezcla se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando 5% MeOH/CH₂Cl₂, proporcionó el producto impuramente en forma de un sólido amarillo (650 mg, 64%), que se usó sin más purificación.

A una disolución de la amina anterior (650 mg, 1,31 mmol) en CH₃CN (13 mL) se le añadieron K₂CO₃ (1,09 g, 7,86 mmol) y tiofenol (0,74 mL, 7,21 mmol). Después de 2 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y H₂O (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y

se concentraron para dar un aceite amarillo brillante. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando MeOH/CH₂Cl₂ (2% → 5%), proporcionó el producto en forma de una espuma amarilla (309 mg, 48% (en dos etapas)). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,62 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 3H), 1,91-1,93 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 8H), 4,07 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,18 (dd, 2H, J= 6,0, 3,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 8,60 (d, 2H, J= 3,0 Hz), 9,36 (br s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) d 19,22, 25,12, 30,06, 34,19, 35,53, 49,86, 66,77, 123,06, 127,53, 127,86, 129,43, 131,37, 139,75, 140,12, 140,48, 147,47, 160,07. ES-MS m/z 311 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₁₉H₂₆N₄•0,8CH₂Cl₂•1,3H₂O: C, 59,19; H, 7,58; N, 13,94. Encontrado: C, 59,46; H, 7,59; N, 14,10.

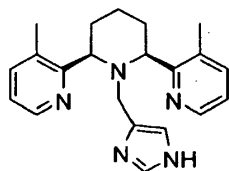
Ejemplo 122



10 COMPUESTO 122:[2-(3,3"-Dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etil]hidroxiurea

A una suspensión de 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etilamina (84 mg, 0,27 mmol) en THF (3 mL) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (44 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 2 horas, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en DMF (3 mL) y se trató con DIPEA (0,13 mL, 1,35 mmol) y NH₂OH•HCl (75 mg, 1,08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con salmuera (5 x 15 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 25: 1: 1) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (27 mg, 27%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,53-1,57 (m, 1H), 1,70 (d, 2H, J= 15,0 Hz), 1,92-2,09 (m, 5H), 2,43-2,45 (m; 8H), 3,86 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 4,70 (br s, 1H), 6,43 (br s, 1H), 7,09 (dd, 2H, J= 6,0, 3,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,53 (d, 2H, J = 3,0 Hz), 10,07 (br s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,33, 24,96, 33,13, 38,80, 55,54, 66,00, 122,70, 130,80, 139,36; 147,73, 161,02, 162,06; ES-MS m/z 370 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₀H₂₇N₅O₂•0,2CH₂Cl₂: C, 62,78; H, 7,15; N, 18,12. Encontrado: C, 62,86; H, 7,46; N, 17,97.

Ejemplo 123



25 COMPUESTO 123:1'-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina

A una disolución de sal hidrocloreto de 4-(hidroximetil)imidazol (526 mg, 3,91 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron DIPEA (2,04 mL, 11,73 mmol) y cloruro de SEM (0,82 mL, 4,69 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (3:1:96), proporcionó [3-(2-trimetilsilaniloxi-etoximetil)-3H-imidazol-4-il]-metanol en forma de un aceite amarillo (354 mg, 40%). ¹H NMR (CDCl₃) δ -0,01 (s, 9H), 0,88-0,94 (m, 2H), 2,60-2,62 (br m, 1H), 3,45-3,53 (m, 2H), 4,61 y 4,67 (br s, total 2H), 5,23 y 5,36 (s total 2H), 6,99 y 7,04 (s, total 1H), 7,55 y 7,56 (s, total 1H).

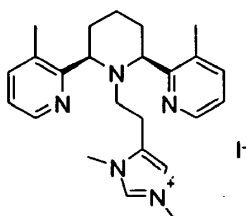
A una disolución del alcohol anterior (354 mg, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂, a 0°C, se le añadieron Et₃N (0,43 mL, 3,10 mmol) y MsCl (0,13 mL, 2,33 mmol) de acuerdo con el Procedimiento general F. Sin más purificación, se produjo un aceite amarillo (270 mg).

Una suspensión del mesilato anterior (270 mg, 0,88 mmol), meso-4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina (236 mg, 0,88 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,32 mmol) y KI (15 mg, 0,09 mmol) en DMF (10 mL) se agitó de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna rápida usando MeOH/NH₄OH/CH₂Cl₂ (2:1:97) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (110 mg).

Una disolución de la amina anterior (110 mg, 0,23 mmol) en HCl 6N (10 mL) se agitó a 60°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió y se convirtió a una base hasta pH = 10-11 con K₂CO₃ sólido. Luego se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando

CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 25: 1: 1) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (34 mg, 43%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44-1,57 (m, 1H), 1,73 (d, 2H, J= 12,0 Hz), 1,89-2,04 (m, 3H), 2,47 (br s, 6H), 3,31 (s, 2H), 3,84 (br d, 2H, J= 12,0 Hz), 6,02 (br s, 1H), 7,07 (br s, 2H), 7,41-7,43 (m, 3H), 8,42 (d, 2H, J = 3,0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,34,25,26, 31,80, 32,36, 46,07, 70,19, 121,87, 122,53, 126,77, 135,13, 137,96, 147,04, 160,63. ES-MS m/z 348 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₅•0,8H₂O: C, 69,70; H, 7,41; N, 19,35. Encontrado: C, 69,78; H, 7,41; N, 19,01.

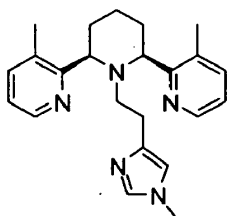
Ejemplo 124



10 COMPUESTO 124: yoduro de 4-[2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6',-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etil]-1,3-dimetil-3H-imidazol-1-io

A una disolución de 1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (223 mg, 0,62 mmol) en THF (6 mL), a 0°C, se le añadieron NaH (60%, 27 mg, 0,68 mmol) y MeI (40 μL, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró a vacío y el filtrado se concentró para dar una espuma anaranjada. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 5:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (103 mg, 32%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,55-1,66 (m, 2H), 1,79-1,81 (m, 1H), 1,92-2,1 (m, 3H), 2,44 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 3,39 (s 2H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 6,42 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,49 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 8,42 (br s, 2H), 9,45 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,36, 23,41, 25,13, 30,22, 33,43, 36,98, 50,01, 65,09, 71,21, 120,00, 122,95, 131,97, 134,07, 137,02, 139,19, 140,60, 146,69, 147,14, 160,05. ES-MS m/z 390 [M-I]⁺. Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₅I•0,9H₂O•0,4CH₂Cl₂: C, 51,89; H, 6,05; N, 12,30; I, 22,29. Encontrado: C, 52,03; H, 6,45; N, 12,42; I, 22,14.

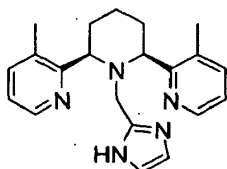
Ejemplo 125



25 COMPUESTO 125: 3,3"-Dimetil-1'-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina

A una disolución de 1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (167 mg, 0,46 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió NaH (60%, 7 mg, 0,17 mmol). Después de 30 minutos a 0°C, se añadió MeI (10 ml, 0,15 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Al día siguiente, la mezcla se concentró para dar una espuma amarilla. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (23 mg, 41%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,57-1,72 (m, 3H), 1,94-2,16 (m, 3H), 2,48-2,53 (m, 8H), 3,41 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,13 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 5,94 (br 2, 1H), 7,02-7,06 (m, 3H), 7,40 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,45 (br s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,25, 23,34, 25,40, 32,42, 33,46, 50,08, 62,13, 115,93, 122,07, 132,50, 136,91, 138,83, 141,50, 147,32, 160,82. ES-MS m/z 376 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₁₇H₂₃N₅•1,4H₂O•0,4CH₂Cl₂: C, 64,65; H, 7,56; N, 16,11. Encontrado: C, 65,01; H, 7,67; N, 15,99.

Ejemplo 126



COMPUESTO 126:1'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina

A una suspensión de 2-imidazolcarboxaldehído (1,01 g, 10,51 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añadieron Et₃N (2.9 mL, 21,02 mmol) y cloruro de tosilo (3,01 g, 15,77 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Luego la mezcla se enfrió y se lavó con NH₄Cl saturado (4 x 30 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando 2% MeOH/CH₂Cl₂, proporcionó 1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazol-2-carbaldehído en forma de un aceite amarillo (1,53 g, 58%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J= 6,0 Hz), 7,83 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J= 7,5 hz), 9,78 (s, 1H).

A una disolución del aldehído anterior (1,53 g, 6,11 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), a 0°C, se le añadió TFA (5 mL) como se describe en J. Med. Chem. (1997) 40:2196. La purificación por cromatografía en columna rápida, usando EtOAc/hexano (1:1), proporcionó [1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazol-2-il]-metanol en forma de un sólido blanco (0,55 g, 36%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 3,03 (br s, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J= 3,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, J= 3,0 Hz), 7,83 (d, 2H, J= 9,0 Hz).

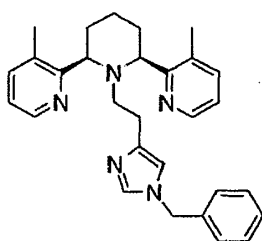
A una disolución del alcohol anterior (0,55 g, 2,17 mmol) y CBr₄ (1,08 g, 3,26 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL), a 0°C, se le añadió una disolución de trifenilfosfina (0,68 g, 2,60 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) como se describe en J. Med. Chem. (1997) 40, 14:2196. La purificación por cromatografía en columna rápida, usando 25% EtOAc/hexanos, proporcionó 2-bromometil-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazola en forma de un aceite amarillo (0,31 g, 45%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, J= 9,0 Hz).

Una mezcla del bromuro anterior (310 mg, 0,98 mmol), meso-4-(3,3'-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butilamina (88 mg, 0,33 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,32 mmol) y KI (5 mg, 0,03 mmol) en DMF (5 mL) se agitó de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice, usando MeOH/CH₂Cl₂ (2% → 5%), proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (76 mg, 46%).

A una disolución del tosionato anterior (76 mg, 0,15 mmol) en MeOH (1 mL) se le añadió HOBt (82 mg, 0,61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Luego, la mezcla se concentró para proveer un aceite pardo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (32 mg, 59%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54-1,63 (m, 1H), 1,73 (d, 2H, J= 16,0 Hz), 1,91-1,21 (m, 3H), 2,44 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,96 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 6,49 (br s, 1 H), 6,67 (br s, 1 H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 8,35 (d, 2H, J= 3,0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,42, 20,27, 33,11, 53,77, 65,87, 122,32, 131,49, 139,03, 147,13, 160,37. ES-MS m/z 347 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₂₅N₅•1,1H₂O: C, 68,68; H, 7,46; N, 19,07. Encontrado: C, 68,49; H, 7,37; N, 19,27.

Ejemplos 127 y 128 (eliminados)

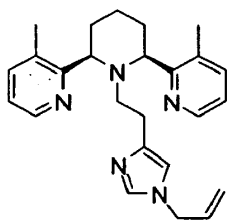
Ejemplo 129



COMPUESTO 129:1'-[2-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina

A una disolución de 1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina (191 mg, 0,53 mmol) en THF (5 mL), a 0°C, se le añadió NaH (60%, 8 mg, 0,20 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió bromuro de bencilo (21 µl, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo pardo. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 1 mm; usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH; 50:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo (39 mg, 48%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,57-1,70 (m, 3H), 1,93-2,16 (m, 5H), 2,46 (br s, 8H), 4,12 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 4,36 (s, 2H, 4,83 (s, 2H), 5,94(s, 1H), 6,99 (br s, 4H), 7,17 (s, 1H), 7,28 (s, 3H), 7,36 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 8,42 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,23, 23,41, 25,39, 32,47, 50,23, 50,97, 62,04, 115,12, 122,07, 127,64, 128,49, 129,23, 136,52, 138,84, 147,33, 160,82. ES-MS m/z 452 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₉H₃₃N₅•0,5CH₂Cl₂: C, 71,71; H, 6,94; N, 14,17. Encontrado: C, 71,78; H, 7,23; N, 14,10.

Ejemplo 130

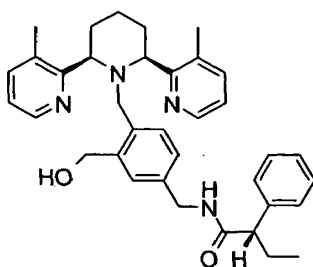


COMPUESTO 130:1'-[2-(1-Alil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'']terpiridina

A una disolución de 1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'']terpiridina (202 mg, 0,56 mmol) en THF (5 mL), a 0°C, se le añadió NaH (60%, 8 mg, 0,21 mmol). Después de 30 min a 0°C, se añadió bromuro de alilo (16 mL, 0,19 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido anaranjado. La purificación por cromatografía radial sobre gel de sílice (placa de 2 mm; usando CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 50:1:1 → 10:1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite amarillo pálido (25 mg, 33%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,73 (m, 3H), 1,95-2,08 (m, 3H), 2,38-2,48 (m, 8H), 2,93 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,02 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,71-5,84 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,06 (dd, 2H, J = 6,0, 3,0 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 8,46 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19,21, 23,68, 25,45, 30,08, 31,94, 49,56, 62,43, 114,86, 118,69, 122,07, 131,27, 133,15, 136,13, 138,79, 141,84, 147,25, 160,74. ES-MS m/z 402 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₂₅H₃₁N₅•1,5H₂O: C, 70,06; H, 8,00; N, 16,34. Encontrado: C, 70,19; H, 7,98; N, 16,05.

Ejemplo 131

15



COMPUESTO 131:N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']-terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-2-fenil-butiramida

A una disolución de 3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'']terpiridina (0,500 g, 1,87 mmol) disuelta en CH₃CN (10 mL) se le añadió éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,500 g, 1,96 mmol) y K₂CO₃ (0,720 g, 5,61 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a 80°C bajo una presión positiva de N₂. La mezcla se concentró a vacío, se inactivó con NaCl saturado acuoso (25 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄); se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite pardo que se usó sin purificación adicional.

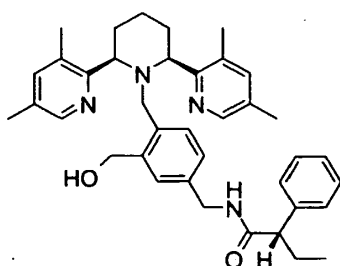
El aceite pardo de la etapa anterior se disolvió en MeOH (10 mL) seguido de la adición lenta de LiBH₄ (0,411 g, 18,7 mmol) para asegurar que la mezcla de reacción no burbujeara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío, se redisolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron a vacío para dar una espuma amarilla. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 92:5:3, v/v/v) proporcionó 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzonitrilo en forma de una espuma blanca (0,610 g, 80 %, 2 etapas). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,69 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 4,11 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,44 (s, 2H), 5,13 (br s, 1H), 6,85 (dd, 2H, J = 6,0, 4,5 Hz), 6,92 (s, 2H), 7,23 (s+d, 3H), 8,16 (d, 2H, J = 3,0 Hz).

A una disolución de 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzonitrilo (0,610 g, 1,48 mmol) disuelta en MeOH (12 mL) se le burbujó gas amoníaco durante 10 minutos. Se añadió una mezcla prelavada de níquel Raney (~1,5 gramos) al nitrilo, y la mezcla se agitó en el hidrogenador a 45 psi durante 2,5 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado que contenía un tapón de celite, y el filtrado se concentró a vacío hasta una espuma verde. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 87:8:5, v/v/v) proporcionó [5-aminometil-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol en forma de una espuma blanca (0,540 g, 88 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (br s, 1H), 1,62-1,72 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,81 (br s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,62 (s, 1H),

4,01 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,34 (s, 2H), 5,18 (br s, 1H), 6,59 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 6,72 (d, 1H; J= 9,0 Hz), 6,83 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 8,22 (d, 2H, J= 3,0 Hz).

5 [5-Aminometil-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1' -ilmetil)-fenil]-metanol (0,121 g, 0,29 mmol), ácido S-(+)-2-fenilbutírico (54 μ L, 0,35 mmol), HOBT (0,047 g, 0,35 mmol), EDCI (0,067 g, 0,35 mmol) y DIPEA (61 μ L, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento general G. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) proporcionó N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-2-fenil-butiramida en forma de un sólido blanco (0,120 g, 73%). 1H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, 3H, J= 7,5 Hz), 1,59-1,76 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 4,00-4,09 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 5,07 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 6,44 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 6,63 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 6,75 (m, 2H), 7,13-7,33 (m, 7H), 8,22 (d, 2H, J= 3,0 Hz). HPLC: 94 %. ES-MS m/z 563 [M+H]⁺, 585 [M+Na]⁺.

Ejemplo 132



15 COMPUESTO 132: N-[3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-2-fenil-butiramida

20 A una disolución de 3,5,3'',5''-tetraetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina (0,130 g, 0,44 mmol) disuelta en CH₃CN (5 mL) se le añadieron éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,117 g, 0,46 mmol) y K₂CO₃ (0,169 g, 1,32 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a 80°C bajo una presión positiva de N₂. La mezcla se concentró a vacío, se inactivó con NaCl saturado acuoso (25 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron a vacío para dar un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

25 El aceite amarillo de la etapa previa se disolvió en MeOH (5 mL) seguido de la adición lenta de LiBH₄ (0,097 g, 4,41 mmol) para asegurar que la mezcla de reacción no burbujeara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío, se redisolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 92:5:3, v/v/v) proporcionó 3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo en forma de un aceite amarillo (0,060 g, 31 %, 2 etapas). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,69 (m, 3H), 2,05 (m, 1 H), 2,14 (s, 6H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 4,00 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 4,44 (s, 2H), 5,26 (br s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,05 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,01 (s, 2H).

35 A una disolución de 3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo (0,060 g, 0,14 mmol) disuelta en MeOH (7 mL) se le burbujeó gas amoniacado durante 10 minutos. Se añadió una mezcla prelavada de níquel Raney (~0,5 gramos) al nitrilo, y la mezcla se agitó en el hidrogenador a 40 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado que contenía un tapón de celite, y el filtrado se concentró a vacío para dar una espuma verde. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 87:8:5, v/v/v) proporcionó [5-aminometil-2-(3,5,3''-5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,061 g, 99 %). 1H NMR (CDCl₃) δ 1,52-1,62 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,88 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,27 (s, 2H), 6,59 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 8,03 (s, 2H).

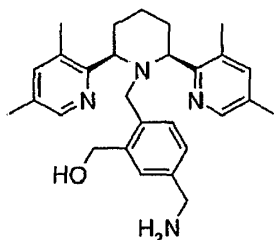
45 [5-Aminometil-2-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol (0,061 g, 0,14 mmol), ácido S-(+)-2-fenilbutírico (22 μ L, 0,16 mmol), HOBT (0,022 g, 0,16 mmol), EDCI (0,032 g, 0,16 mmol) y DIPEA (29 μ L, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento general G. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1, v/v/v) proporcionó N-[3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-2-fenil-butiramida como un sólido blanco (0,045 g, 55%). 1H NMR (CDCl₃) δ 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,66-1,76 (m, 3H), 2,10 (s+m, 7H), 2,32 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 3,65 (br s, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 5,46 (br s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 7,5 Hz),

6,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,68 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,13-7,33 (m, 7H), 8,00 (s, 2H). HPLC: 93 %. ES-MS m/z 591 [M+H]⁺, 613 [M+Na]⁺.

Ejemplos 133 y 134 (eliminados)

Ejemplo 135

5



COMPUESTO 135: Meso-2'β,6'β-[5-aminometil-2-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-fenil]-metanol

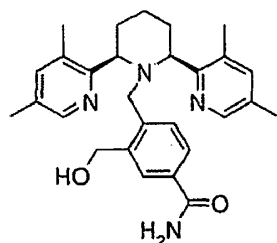
10 Siguiendo el Procedimiento general A, se agitaron meso-2'β,6'β-[3,5,3'',5'')-tetrametil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2':6',2'']terpiridina] (0,1903 g, 0,64 mmol), éster metílico de ácido 2-bromometil-5-ciano-benzoico (0,1630 g, 0,64 mmol), KI (0,0100 g, 0,06 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,29 mmol) y DMF (6,4 mL) a 60°C durante 17 horas. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,2682 g (89%) de éster metílico de ácido meso-2'β,6'β-[5-ciano-2-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-benzoico] en forma de un aceite pardo. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,63-1,67 (m, 3H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H).

15 A una disolución de éster metílico de ácido meso-2'β,6'β-[5-ciano-2-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-benzoico] (0,2682 g, 0,57 mmol) en THF (6 mL), a 0°C bajo Ar, se le añadió gota a gota LiAlH₄ 1,0 M en THF (5,7 mL, 5,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió agua destilada (0,3 mL), seguida de 15% NaOH (1 mL) y agua destilada (3 mL), y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite con CH₂Cl₂ y se concentró. La purificación del material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH) proporcionó 0,1435 g (54%) del COMPUESTO 135 en forma de un sólido blanco. 1HNMR (CDCl₃) δ 1,58-1,62 (m, 4H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,58 (d, 4H, J = 10,8 Hz), 4,36 (s, 2H), 6,57-6,67 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 8,01 (s, 2H). 13C NMR (CDCl₃) δ 18,08, 19,26, 25,84, 29,08, 46,30, 52,52, 62,98, 67,18, 125,22, 125,72, 127-84, 129,13, 131,23, 131,41, 138,04, 138,94, 140,91, 146,94, 157,02. ES-MS m/z 445,5 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₆N₄O·0,3H₂O: C, 72,53; H, 7,99; N, 12,00. Encontrado: C, 72,91; H, 8,07; N, 11,91.

20 Ejemplos 136 a 139 (eliminados)

Ejemplo 140

30



COMPUESTO 140: Meso-2'β,6'β-[3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-benzamida

35 A una disolución de éster metílico de ácido meso-2'β,6'β-[5-ciano-2-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-benzoico] (0,4541 g, 0,97 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le añadió, a 0°C, LiBH₄ (0,1053 g, 4,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se añadieron NaOH 1 N (20 mL) y CH₂Cl₂ (30 mL) y se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron para proveer 0,4030 g (94%) de meso-2'β,6'β-[3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5'')-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2':6',2'']terpiridin-1'-ilmetil]-benzonitrilo] en forma de un sólido amarillo. 1H NMR (CDCl₃) δ 1,58-1,69 (m, 2H), 2,13

40

(s, 6H), 2,45 (s, 6H), 2,88-2,91 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,82-6-84 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,00 (s, 2H).

5 A una disolución de meso-2' β ,6' β -[3-hidroximetil-4-(3,5,3'',5''-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6'2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzonitrilo] (0,4030 g, 0,91 mmol) en MeOH (9 mL) y agua (6 mL) se le añadió tetrahidrato de perborato sódico (0,2815 g, 1,83 mmol), y se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla se concentró, y la purificación del material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (100:1:1 después 20:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), seguida de otra columna (50:1:1 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), proporcionó 45,3 mg (9%) del COMPUESTO 140 en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59-1,68 (m, 3H), 2,03-2,08 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 2,30-2,37 (m, 2H), 2,45 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 4,99 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 4,47 (s, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,04 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) 18,07, 19,30, 25,69, 30,26, 54,42, 62,49, 67,02, 126,23, 127,20, 127,64, 129,31, 131,14, 131,83, 139,13, 139,25, 143,24, 147,18, 156,82, 169,70, ES-MS m/z 459.5 (M+H). Anal. Calc. para C₂₈H₃₄N₄O₂·1,1CH₂Cl₂·0,2H₂O: C, 62,91; H, 6,64; N, 10,08. Encontrado: C, 62,66; H, 6,64; N, 9,95.

Ejemplos 141 y 142 (eliminados)

15 Ejemplo 143

Ensayo para inhibición de replicación de VIH-1 (NL4.3) en PBMC

Los ensayos de inhibición de replicación de VIH-1 NL4.3 en PBMC (células mononucleares de sangre periférica) se realizan como se describió previamente (De Clercq, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (1992) 89:5286-5290; De Clercq, et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1994) 38:668-674; Schols, D., et al., J. Exp. Med. (1997) 186:1383-1388). En resumen, se aíslan las PBMC de donantes sanos por centrifugación en gradiente de densidad y se estimulan con PHA a 1 μ g/ml (Sigma Chemical Co., Bornem, Bélgica) durante 3 días a 37°C. Las células activadas (blastos estimulados con PHA) se lavan tres veces con PBS, y se realizan infecciones víricas como lo describen Cocchi et al. (Science 1995, 270, 1811-1815). Los blastos infectados con VIH o los blastos estimulados con PHA infectados de control se cultivan en presencia de 25 U/mL de IL-2 y concentraciones variables de los compuestos de ensayo. El sobrenadante se recoge a los 6 y 10 días, y se analiza el antígeno central de VIH-1 en el sobrenadante de cultivo mediante el kit p24 ELISA (DuPont-Merck Pharmaceutical Co, Wilmington, DE). La concentración inhibidora de 50% (IC₅₀) se define como la concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir la producción del antígeno p24 en un 50%.

30 Cuando se ensayan en el compuesto descrito anteriormente, los compuestos de la invención exhiben CI₅₀ en el intervalo de 0,5 nM - 5 μ M.

Ejemplo 144

Ensayo para inhibición de flujo de Ca inducido por SDF-1 α en células CEM

La inhibición de flujo de calcio inducido por SDF-1 se ensaya usando células CCRF-CEM, una línea de células T-linfoblastoides que expresa CXCR4. Las células CCRF-CEM (5 x 10⁶ células/mL en medio RPMI 1640 que contiene 2% suero bovino fetal) se precargan con 1 μ M de tinte indicador de calcio fluorescente Fluo-4 y se incuban a 37°C durante 40 minutos. Las células cargadas se lavan y resuspenden en tampón que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4, 1X disolución salada balanceada Hanks (HBSS), 0,2% albúmina de suero bovino, 2,5 mM probenecid, y se disponen en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a 3,5 x 10⁵ células por pocillo. Las células se incuban con el compuesto de ensayo, o el control tampón, durante 15 minutos a 37°C. Se estimula el flujo de calcio por adición de 25 nM SDF-1 y se mide la fluorescencia usando una lectora de placas de fluorescencia FLEXstation (Molecular Devices). Se añade ionomicina 80 segundos después de la adición de SDF-1 con el fin de medir la carga de calcio total. Los compuestos se ensayan en un intervalo de concentración de 2000-0,128 nM. Las mediciones de fluorescencia se normalizan con respecto a los controles no tratados. La concentración 50% inhibidora (valor CI₅₀) se define como la concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir el flujo de calcio inducido por SDF-1 en 50% en relación con los controles no ensayados.

45 Cuando se ensayan en el compuesto descrito anteriormente, los compuestos de la invención exhiben CI₅₀ en el intervalo de 0,5 nM - 5 μ M.

Ejemplo 145

Elevación de los niveles de células progenitoras de ratón

50 Se midieron los efectos de la administración subcutánea (s.c.) de 1,1'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclodecano (AMD3100) a ratones C3H/H3 J en números de células progenitoras de granulocitos-macrófagos (CFU-GM), eritroides (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM) por mL de sangre. Las progenitoras se estimularon para formar colonias in vitro con la combinación de 1U/ml rhu Epo, 50 ng/ml rhu SLF, 5% vol/vol de medio condicionado con células de bazo de ratón estimulado con el mitógeno de la hierba caRmín (PWMSM), y 0,1 mm hemina. Las placas se calificaron 7 días después de la incubación.

ES 2 393 188 T3

Los efectos dependientes del tiempo sobre el número de progenitoras movilizadas con AMD3100 son para una inyección s.c. individual de 5 mg/Kg y se indican en la Tabla 1

Tabla 1

	Progenitoras absolutas por M L de cultivo de metilcelulosa sanguínea		
	CFU-GM	BFU-E	CFU-GEMM
Control	289,8	49,4	25,8
AMD3100: 15"	791,6	134,5	90,4
AM D3100 : 30 "	1805,5	209,3	113,5
AMD3100: 120"	828,7	102,3	47,6

5

Para medir los efectos dependientes de la dosis, se administró AMD3100 en 1, 2,5, 5 y 10 mg/Kg mediante una inyección s.c. individual, y se midió el número de progenitoras por mL de sangre 1 hora después de la administración. Los resultados se indican en la Tabla 2.

10 Tabla 2

	Número absoluto de progenitoras por M L de cultivo de metilcelulosa sanguínea		
	CFU-GM	BFU-E	CFU-GEMM
Disolución Salina	188,1	16	19
AMD3100: 10 mg/kg	825,6	120,5	79,8
AMD3100: 5 mg/kg	608,4	92,8	69,5
AMD3100: 2,5 mg/kg	687,6	98,9	70,6
AMD3100: 1 mg/kg	424	62	27,1

Cambio en veces en comparación con tiempo 0

Tiempo	Cultivo de metilcelulosa de progenitoras		
	MG	BFU-E	CFU-GEMM
15"	2,73	2,72	3,51
30"	6,23	4,24	4,41
2'	2,86	2,07	1,85

La movilización máxima de progenitoras de ratón se alcanza con una dosis de 2,5 a 10 mg/kg AMD3100, aproximadamente 0,5 a 1 hora después de la inyección, como se indica en la Tabla 3. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100.

Ejemplo 146

5 Movilización de células progenitoras de ratón en combinación con MIP-1 α y G-CSF

La capacidad de movilización de las células progenitoras de AMD3100 en combinación con proteína inflamatoria de macrófago de ratón (μ) se ensayó con o sin administración anterior de rhu G-CSF. Se ha demostrado previamente que MIP-1 α moviliza las células progenitoras en ratones y en seres humanos (Broxmeyer, H. E., et al., Blood Cells, Molecules, and Diseases (1998) 24(2):14-30).

10 Los grupos de ratones fueron aleatorizados para recibir diluyente control (disolución salina) o G-CSF en una dosis de 2,5 μ g por ratón, dos veces por día, durante dos días, por inyección s.c. Once horas después de la inyección final de disolución salina o G-CSF, los ratones fueron divididos en grupos para recibir MIP-1 α administrado I.V. en una dosis total de 5 μ g, AMD3100 administrado s.c. en una dosis de 5 mg/Kg, o una combinación de MIP-1 α y AMD3100 en la misma dosis. Una hora después, los ratones fueron sacrificados y se midió el número de células progenitoras por mL de sangre. Estos datos se compilan en la Figura 1.

15 AMD3100 actúa en un aditivo en un modo más que aditivo para movilización de células progenitoras cuando se usa combinado con proteína inflamatoria de macrófago de ratón (μ) (MIP)-1 α , cada uno administrado 11 horas después de la adición de rhu G-CSF o diluyente control (disolución salina) y 1 hora antes de evaluar la sangre. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100.

20 Ejemplo 147

Elevación clínica de los niveles de células progenitoras

Se usaron en este estudio cinco voluntarios humanos sanos que tenían recuentos de glóbulos blancos iniciales de 4.500-7.500 células/mm³. Cada paciente recibió una inyección subcutánea (s.c.) individual de 80 μ g/kg AMD3100 (es decir, 1,1'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) en disolución salina al 0,9%, de una disolución madre de 10 mg/mL AMD3100 en disolución salina, bajo condiciones estériles. Se obtuvieron las muestras de sangre con un catéter antes de la dosis, y en distintos momentos hasta 24 horas después de la administración.

Se evaluaron en las muestras de sangre los glóbulos blancos totales, las células progenitoras CD34 (mediante análisis FACS) como porcentaje de los glóbulos blancos totales, como también los números absolutos por mL y el estado del ciclo de las células progenitoras, granulocitos-macrófagos (CFU-GM), eritroides (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM) .

30 Como se indica en las Tablas 3 y 4, la administración de AMD3100 causó una elevación del recuento de glóbulos blancos y células progenitoras positivas CD34 en voluntarios humanos, que se maximizó 6 horas después de la administración.

35

Tabla 3

Movilización inducida por AMD3100 de glóbulos blancos en voluntarios individuales (x 10 ³ WBC).									
ID	Cribado	Línea de base	Tratamiento						
			30 Min	1 H	2 H	4 H	6 H	9 H	Día 2
P1	7,4	6,41	8,02	14,8	21,4	23,2	26,2	22,3	7,07
P2	6,04	5,45	6,53	8,93	13,5	18,00	19,2	19,6	8,03
P3	4,38	5,8	7,14	9,28	ND	18,10	17,9	18,4	4,98
P4	5,08	5,31	4,37	7,38	12,4	14,6	15,8	13,9	4,98
P5	4,53	5,02	6,08	8,43	ND	16,90	19,3	19,00	4,57

Tabla 4

Movilización inducida por AMD3100 de células positivas CD34, expresadas como porcentaje de los WBC totales en voluntarios individuales.						
ID	Línea de base	Tratamiento				
		1 H	3 H	6 H	9 H	Día 2
P1	,07	0,04	0,07	0,11	0,11	0,08
P2	,08	0,06	0,08	0,13	0,11	0,12
P3	,07	0,16	0,06	ND	0,11	0,07
P4	,05	0,07	0,09	0,09	0,1	0,1
P5	,12	0,12	0,13	0,2	0,2	0,16

La sangre también se analizó para AMD3100 que movilizó estas progenitoras.

- 5 Los números absolutos de células no separadas y nucleadas de baja densidad (separadas por Fico-hypaque) por mL de sangre, como también los números absolutos por mL y estado del ciclo de células progenitoras de granulocitos-macrófagos (CFU-GM), eritroides (BFU-E) y multipotenciales (CFU-GEMM) se midieron en donantes normales a los que se les inyectó AMD3100 s.c. Los parámetros anteriores se evaluaron antes de la inyección y 1, 3, 6, 9 y 24 horas después de la inyección de AMD3100, Todos los resultados de las células progenitoras se basan en una calificación de 3 placas de cultivo por ensayo por punto.
- 10 Para los números de células progenitoras y estado del ciclo, los números de CFU-GM, BFU-E y CFU-GEMM en cultivos de metilcelulosa por estimulación de las células con 1 Unidad (U)/ml de eritropoyetina humana recombinante (rhu), 100 U/ml de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos rhu (GM-CSF), 100 U/ml de interleucina-3 rhu (IL-3) y 50 ng/ml de factor de células madre rhu (SLF = factor de células madre (SCF)). También se evaluaron CFU-GM en cultivos de agar estimulados con 100 U/ml de GM-CSF rhu y 50 ng/ml de SLF rhu.
- 15 Para ambos tipos de ensayos, las colonias se calificaron después de 14 días de incubación en una atmósfera humidificada con 5% CO2 y tensión O2 (5%) reducida. El estado del ciclo celular de las células progenitoras se midió usando una técnica de exterminación de timidina tritjada de alta actividad específica como se describió previamente (Broxmeyer, H. E., et al., Exp. Hematol. (1989) 17:455-459).
- 20 Los resultados se exponen primero, como el cambio en veces de la media en números absolutos de células nucleadas y progenitoras 1, 3, 6, 9 y 24 horas en comparación con los recuentos de preinyección (=Tiempo (T) 0) para los cinco donantes, como se observa en las Tablas 5-7.
- En las siguientes tablas:
- STD - Desviación estándar
- STE - Error estándar
- 25 PBL-US - sangre periférica no separada
- PBL-LD - baja densidad de sangre periférica (separación Ficoll)
- P - Significación usando una prueba t de 2 colas

Tabla 5

	Cambio en veces comparado con TIEMPO =0 (Promedio de 5 donantes)									
	CELULARIDAD NUCLEADA									
	PBL-US					PBL-LD				
	MEDIA	STD	STE	%CAMBIO	P	MEDIA	STD	STE	% CAMBIO	P
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0%		1,00	0,00	0,00	0,0%	
T=1	1,69	0,00	0,00	68,6%	0,017	1,86	0,00	0,00	86,2%	0,000
T=3	2,80	0,51	0,23	180,2%	0,000	2,88	0,28	0,12	185,6%	0,000
T=6	3,26	0,61	0,27	225,8%	0,000	3,66	0,43	0,19	266,3%	0,001
T=9	3,09	0,69	0,31	209,4%	0,000	3,64	1,18	0,53	264,3%	0,001
T=24	1,07	0,65	0,29	7,0%	0,553	1,05	1,19	0,53	4,6%	0,815

Tabla 6

CULTIVO DE METILCELULOSA																		
	CFU-GM						BFU-E						CFU-GEM M					
	MEDIA	STD	STE	%CHG	P	MEDIA	STD	STE	%CAMBIO	P	MEDIA	STD	STE	%CAMBIO	P			
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0%		1,00	0,00	0,00	0,0%		1,00	0,00	0,00	0,0%				
T=1	4,77	0,00	0,00	376,7%	0,001	1,99	0,00	0,00	98,9%	0,002	2,32	0,00	0,00	131,8%	0,000			
T=3	13,66	1,56	0,70	1266,5%	0,001	3,21	0,50	0,22	221,3%	0,004	4,33	0,44	0,20	332,5%	0,000			
T=8	21,71	5,78	2,58	2070,6%	0,000	6,01	1,25	0,56	500,5%	0,006	10,07	0,59	0,27	907,2%	0,002			
T=9	10,47	5,09	2,28	947,3%	0,000	4,34	2,99	1,34	334,4%	0,000	5,25	4,54	2,03	425,4%	0,014			
T=24	1,56	3,01	1,34	55,5%	0,005	1,26	1,02	0,45	26,3%	0,194	1,53	3,04	1,36	53,2%	0,199			

ES 2 393 188 T3

Tabla 7

	CULTIVO DE AGAR CFU-GM				
	MEDIA	STD	STE	%CAMBIO	P
T=0	1,00	0,00	0,00	0,0%	
T=1	2,81	0,00	0,00	180,8%	0,001
T=3	8,54	0,75	0,34	754,1%	0,000
T=6	17,93	1,62	0,72	1692,8%	0,000
T=9	10,25	4,57	2,04	924,9%	0,000
T=24	2,08	2,06	1,03	108,3%	0,073

Los resultados se indican como el cambio en veces a partir de niveles T=0 para cada donante individual, como se muestra en las Tablas 8-10,

5

Tabla 8

CAMBIO EN VECES COMPARADO CON TIEMPO =0f o cada paciente individual (P)										
	CELULARIDAD NUCLEADA									
	PBL-US					PBL-LO				
	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	2,54	1,38	1,38	1,36	1,76	2,07	1,99	1,48	1,66	2,10
T=3	3,55	2,74	2,02	2,48	3,23	2,83	3,25	2,17	2,82	3,20
T=8	3,97	2,94	2,74	2,60	4,04	4,07	3,80	2,27	2,78	5,30
T=9	3,27	3,30	2,69	2,24	3,96	3,65	4,43	2,47	2,48	5,17
T=24	1,21	1,43	0,96	0,77	0,99	1,01	1,71	0,79	0,60	1,12

Tabla 9

PROGENITORAS															
	CULTIVO DE METILCELULOSA														
	CF U-GM					BFU-E P5					CFU-GEMM				
	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	5,09	5,33	3,70	6,87	2,84	2,58	1,48	2,30	1,46	2,13	2,07	2,26	2,22	1,96	3,07
T=3	7,12	17,02	15,07	20,72	8,40	5,13	1,98	2,61	2,60	3,75	4,25	3,47	4,34	5,14	4,43
T=6	14,66	23,96	20,99	28,54	20,39	9,14	3,67	4,54	3,34	9,35	7,47	9,35	6,52	9,10	17,92
T=9	6,26	12,51	9,42	14,08	10,09	5,43	4,61	3,71	2,93	5,05	2,64	7,09	2,47	4,52	9,55
T=24	1,10	1,91	1,43	1,51	1,83	1,06	1,88	1,14	0,79	1,44	1,12	2,62	0,69	0,98	2,25

Tabla 10

	CULTIVO DE AGAR CFU-GM				
	P1	P2	P3	P4	P5
T=0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T=1	3,05	3,74	1,67	2,71	2,87
T=3	8,88	9,49	7,47	10,46	6,40
T=6	17,77	24,01	14,04	13,07	20,75
T=9		10,28	7,72	10,22	12,78
T=24		3,69	1,13	1,30	2,20

- 5 La célula nucleada y el número de células progenitoras reales por ml de sangre y el estado del ciclo (= % progenitoras en la fase de síntesis de DNA (S) del ciclo celular) de progenitoras para cada uno de los cinco donantes (núm. P1, P2, P3, P4 y P5) se muestran en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11

	CFU-GM		BFU-E P1		CFU-GEMM		CFU-GM		BFU-E P2		CFU-GEMM	
	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores
T=0	247	0%	261	0%	127	0%	273	0%	410	2%	120	0%
T=1	1259	1%	674	0%	264	0%	1465	0%	608	3%	272	0%
T=3	1760	1%	1340	13%	540	7%	4646	2%	809	0%	418	0%
T=6	3624	0%	2388	0%	940	0%	6540	0%	1502	0%	1126	0%
T=9	1547	2%	1418	11%	335	0%	3416	0%	1886	0%	854	4%
T=24	271	0%	278	0%	142	0%	521	3%	768	2%	316	0%

	CFU-GM		BFU-E P3		CFU-GEMM		CFU-GM		BFU-E P4		CFU-GEMM	
	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores
T=0	281	0%	351	0%	140	0%	138	0%	480	0%	101	0%
T=1	1040	0%	808	0%	312	0%	947	0%	672	0%	199	0%
T=3	4233	1%	915	0%	610	0%	2657	5%	1195	0%	519	0%
T=6	5895	0%	1593	0%	916	0%	3936	0%	1533	0%	920	8%
T=9	2647	0%	1302	0%	347	0%	1942	0%	1348	0%	467	0%
T=24	402	0%	402	0%	97	0%	208	5%	362	3%	99	0%

	CFU-GM		BFU-E P5		CFU-GEMM	
	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores	Núm. absoluto de progenitores por ml	Estado del ciclo de progenitores
T=0	169	0%	343	1%	55	0%
T=1	481	0%	730	0%	169	0%
T=3	1423	5%	1288	3%	244	0%
T=6	3454	0%	3208	1%	987	0%
T=9	1710	0%	1731	0%	526	0%
T=24	310	0%	495	0%	124	0%

Tabla 12

	CULTIVO DE AGAR CFU-GM			CULTIVO DE AGAR CFU-GM			CULTIVO DE AGAR CFU-GM			AGAR CFU-GM			Cultivo de A GAR CFU-GM		
	P1			P2			P3			P4			P5		
	Núm. absoluto de progenitoras por 23L	Estado ciclo progenitoras	del ciclo de progenitoras	Núm. absoluto de progenitoras por 23L	Estado ciclo progenitoras	del ciclo de progenitoras	Núm. absoluto de progenitoras por 23L	Estado ciclo progenitoras	del ciclo de progenitoras	Núm. absoluto de progenitoras por 23L	Estado ciclo progenitoras	del ciclo de progenitoras	Núm. absoluto de progenitoras por 23L	Estado ciclo progenitoras	del ciclo de progenitoras
T=0	233	6%		100	0%		140	0%		124	0%		104	0%	
T=1	710	0%		376	0%		234	0%		336	0%		298	3%	
T=3	2070	0%		953	1%		1049	0%		1299	0%		664	0%	
T=6	4142	0%		2409	3%		1972	3%		1623	0%		2153	1%	
T=9				1032	0%		1085	0%		1268	0%		1326	0%	
T=24				371	0%		159	0%		162	0%		229	0%	

Los resultados de los cinco donantes fueron muy coherentes con los incrementos máximos en los niveles circulantes de células progenitoras observados 6 horas después de la inyección de AMD3100 a donantes humanos. Las progenitoras estuvieron en un estado lento o sin ciclo antes y 1, 3, 6, 9 y 24 horas después de la inyección de AMD3100. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100,

5 Ejemplo 148

Células madre de médula ósea movilizadas para reparación de miocardio

Se anestesian ratas adultas y se realiza una toracotomía. La rama descendente de la arteria coronaria izquierda se liga Y no se reperfunde. Al cabo de 4 a 6 horas de la ligadura, los animales reciben una inyección de AMD3100 de dilución límite o AMD3100 más rhG-CSF. Las ratas control no se tratan con los reactivos. Los animales son monitoreados una vez por semana por ecocardiografía y RMN. El experimento finaliza 2, 6 a 12 semanas después de la cirugía. El día del sacrificio, se analizan las funciones hemodinámicas para presión telediastólica del ventrículo izquierdo, presión desarrollada por el ventrículo izquierdo e índice de aumento y reducción de la presión del ventrículo izquierdo. El corazón luego se detiene en diástole y se perfunde mediante la aorta abdominal para lavar la sangre residual de la red vascular del miocardio. A esto le sigue la perfusión del corazón con formalina al 10%. Se realizan varios cortes a través del corazón fijo y éstos se embeben en parafina y en secciones. Las secciones se tiñen y analizan con microscopio de luz para determinar el tamaño del infarto en los animales tratados y control. Las secciones de tejido de los corazones tomadas a las 2 semanas de la cirugía se tiñen con anticuerpos específicos para proteínas de vasos sanguíneos y miocitos inmaduros en desarrollo, y se analizan con microscopio confocal. El análisis inmunohistológico implica la identificación de factores de transcripción y marcadores de superficie expresados en las etapas tempranas del desarrollo de miocitos. Los resultados de este experimento demostrarán que cuando el reactivo AMD3100 se administra horas después de la inducción de isquemia cardíaca, junto con o sin rhG-CSF, este reactivo moviliza las células de médula ósea rápidamente, y produce un bloqueo a la remodelación cardíaca y a la formación de cicatrices que conduce a la regeneración del miocardio muerto. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100.

25 Ejemplo 149

Elevación clínica de los niveles de WBC - Voluntarios sanos

Se usaron en este estudio once pacientes humanos sanos que tenían recuentos de glóbulos blancos iniciales de 4.000-6.500 células/mm³. Se preparó una disolución para administración intravenosa de AMD3100 (es decir, 1,1'-[1,4-fenileno-bis(metileno)]-bis-1,4,8,11-tetraazaciotetradecano) a partir de una disolución madre que es una dilución de 1 mg/ml 1:10 de un concentrado en disolución salina al 0,9% (disolución salina normal) bajo condiciones estériles. Alícuotas de esta disolución madre se añadieron a bolsas de 50 ml de disolución salina al 0,9% para inyección intravenosa en cantidades tales como para lograr los niveles de dosificación deseados (10 µg/kg-80 µg/kg).

Los sujetos descritos en este Ejemplo ya tenían un catéter intravenoso periférico permanente. Se administró la cantidad prescrita de AMD3100 durante 15 minutos por infusión intravenosa en una dosis individual. Se obtuvieron las muestras de sangre antes de la dosis, y en distintos momentos hasta 24 horas después de la administración de la dosis.

Once sujetos humanos recibieron la administración intravenosa de AMD3100 en dosis de 10, 20, 40 y 80 µg/kg. Cinco sujetos recibieron también una inyección subcutánea individual de AMD3100 en dosis de 40 y 80 µg/kg. El efecto de AMD3100 administrado intravenosamente en estos 11 sujetos humanos se muestra en la Figura 1. Tres pacientes recibieron dosis de 10 µg/kg (círculos abiertos); tres pacientes recibieron dosis de 20 µg/kg (círculos sólidos); tres pacientes recibieron 40 µg/kg (triángulos abiertos); y dos pacientes recibieron 80 µg/kg (triángulos cerrados);

Como se muestra en la Figura 2, todos los pacientes en todos los niveles de administración demostraron un marcado incremento en el recuento de glóbulos blancos durante las 5-10 horas siguientes a la administración, en donde el recuento de WBC disminuyó después de 24 horas, aunque en ningún caso retornó al nivel original. En general, los niveles de WBC se correlacionan con los niveles de concentración del compuesto en el torrente circulatorio. Por ejemplo, un paciente que había recibido 80 µg/kg experimentó un aumento del recuento de glóbulos blancos de 6.000 células/mm³ a un valor máximo de 19.000 células/mm³. Incluso el paciente que obtuvo la menor respuesta, que había recibido 20 µg/kg, experimentó un incremento de aproximadamente 6.300 células/mm³ hasta aproximadamente 9.000 células/mm³.

Por lo tanto, parece que AMD3100 es consistentemente capaz de aumentar el recuento de WBC en pacientes humanos. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100.

Si bien no se tiene como fin estar influenciados por ninguna teoría, se cree que la capacidad de aumentar el recuento de WBC en distintas especies y el uso de diversos compuestos de fórmula (1) se debe a la similitud de acción de este compuesto en sus aplicaciones antivíricas y a un posible mecanismo de aumentar el recuento de WBC. Se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos antivíricos inhibiendo la unión del segundo

receptor para el virus del VIH, CXCR4, y por lo tanto inhiben la entrada del virus a la célula. Estos receptores particulares parecen homólogos en una amplia gama de especies, incluyendo ratones, ratas, gatos, y en el hombre.

Ejemplo 150

Elevación clínica de los niveles de WBC - Pacientes infectados con VIH

5 También se han observado elevaciones en recuentos de WBC en pacientes infectados con VIH que recibieron AMD3100 por infusión continua por un máximo de 10 días consecutivos (Figura 3). Ocho pacientes recibieron AMD3100 en índices de infusión de 2,5 µg/kg/h (pacientes 1-4) y 5,0 µg/kg/h (pacientes 5-8). Se observaron elevaciones en relación con la situación inicial en muestras tomadas en los días 2, 6 y 11 (inmediatamente antes del final de la infusión) del periodo de infusión. Las elevaciones en las relaciones del recuento de WBC (muestras del día 11) oscilaron entre 1,4 y 2,8 veces la situación inicial. Los recuentos de WBC retornaron a la situación inicial 7 días después de la discontinuación de la infusión. Por lo tanto, parece que AMD3100 es consistentemente capaz de aumentar el recuento de WBC después de una dosis individual o con la infusión continua en pacientes humanos. Los compuestos de la invención se comportan en un modo similar a aquel de AMD3100.

10 Si bien no se tiene como fin estar influenciados por ninguna teoría, se cree que la capacidad de aumentar el recuento de WBC en distintas especies y el uso de diversos compuestos de fórmula (1) se debe a la similitud de acción de este compuesto en sus aplicaciones antivíricas y a un posible mecanismo de aumentar el recuento de WBC. Se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos antivíricos inhibiendo la unión del segundo receptor para el virus del VIH, CXCR4, y por lo tanto inhiben la entrada del virus a la célula. Estos receptores particulares parecen homólogos en una amplia gama de especies, incluyendo ratones, ratas, gatos, y en el hombre.

20

REIVINDICACIONES

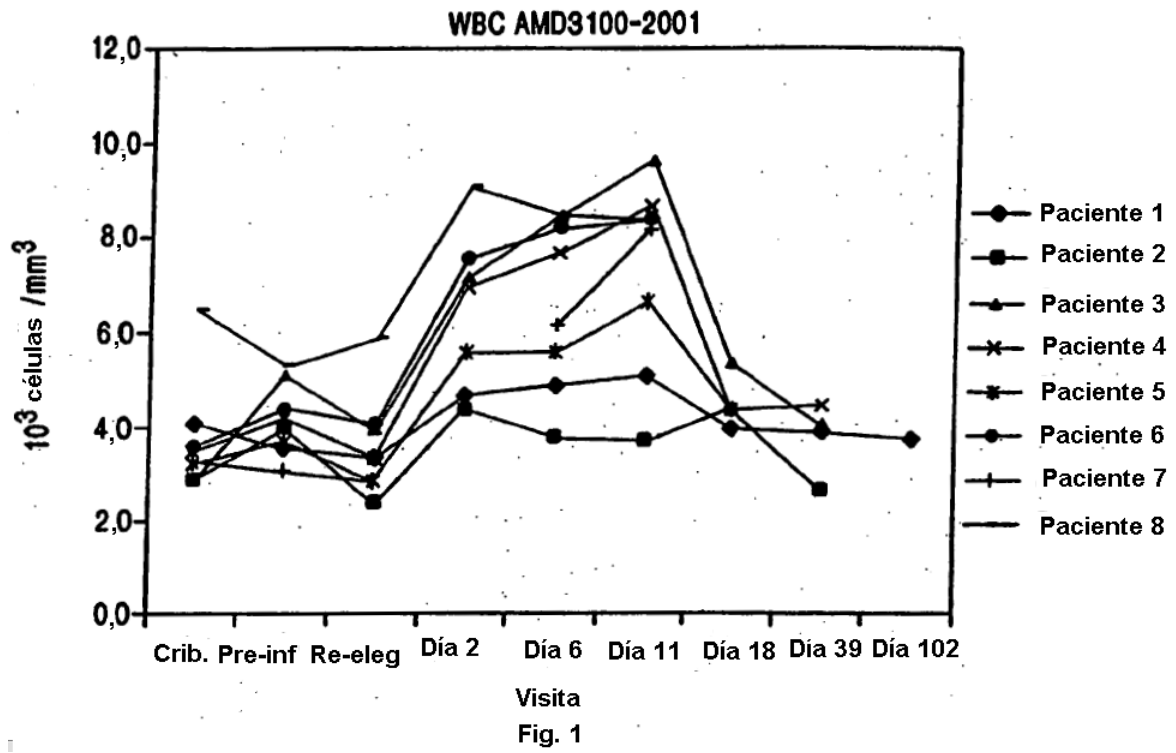
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butilamina;
 [3-aminometil-4-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
- 5 4-(3,3"-diisopropil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butilamina;
 (2'R,6'S)-1'-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2"]terpiridina;
 (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1'-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina;
 [2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroximetil-bencil]-urea;
 2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroximetil-benzamida;
- 10 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzamida;
 ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzoico;
 N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-metanosulfonamida;
 éster metílico de ácido [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencilamino]-acético;
- 15 N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-2,2-dimetil-propionamida;
 [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-urea;
 [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butil]-urea;
 meso-2'β,6'β-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-propilamina];
- 20 éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzoico;
 [3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-piridin-2-il]-metanol;
 C-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-piridin-2-il]-metilamina;
 amida de ácido 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-piridina-2-carboxílico;
- 25 amida de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-tiofeno-3-carboxílico;
 C-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-tiofen-3-il]-metilamina;
 éster metílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-tiofeno-3-carboxílico;
 (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1'-(2-thiazol-5-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina;
 (2'R,6'S)-1'-(H-benzimidazol-4-ilmetil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2"]terpiridina;
- 30 meso-2',6'-[5-aminometil-2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
 meso-2',6'-[3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-propil]-urea;
 meso-2',6'-N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-acetamida;
- 35 meso-2',6'-[3,5-dicloro-N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-isonicotinamida];
 meso-2',6'-[1,4-bis-N-(3,3"-Dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2"]terpiridina)metil-benceno];
 meso-2',6'-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-piridin-2-ilmetil-amina;
 meso-2',6'-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-fenil]-metanol;
 meso-2',6'-[4-(3,5,3",5"-tetrametil-.3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butilamina];

- meso-2',6'-[5-aminometil-2-(3,5,3".5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N hidroxil-3-hidroximetil-benzamida;
- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxil-3-metoximetil-benzamida;
- 5 6-((2'S,6'R)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-2,2';6',2"-terpiridin-1'-ilmetil)-1,2-benzisoxazol-3-ilamina;
- 2,2'-((2R,6S)-1 -(2-(1H-imidazol-5-il)etil)piperidina-2,6-diil)bis(3,5-dimetilpiridina);
- éster dimetílico de ácido 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-isofáltico;
- éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil -3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-hidroximetil-benzoico;
- éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil -3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoximetil-benzoico;
- 10 1'-(2,4-bis-metoximetil-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-benzonitrilo;
- [2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol;
- 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencilamina;
- [3-amino-4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1-ilmetil)-fenil]-metanol;
- 15 éster metílico de ácido 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico;
- [2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
- 1'-(2-fluorometil-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- ácido 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzoico;
- 3,3"-dimetil-1'-(2-nitro-bencil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- 20 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2 ;6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenilamina;
- 1-[2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-etanona;
- 2-[2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-propan-2-ol;
- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencilamina;
- 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H [2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencilamina;
- 25 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzamida;
- 3-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxil-benzamidina;
- 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-N-hidroxil-benzamida;
- (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1'-piridin-2-ilmetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2 ;6',2'']terpiridina;
- (2'R,6'S)-3,3"-dimetil-1'-piridin-4-ilmetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- 30 (2'R,6'S)-1'-(2-difluorometoxi-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- (2'R,6'S)-1'-(2,3-dimetoxi-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- (2'R,6'S)-1'-(2-metoxi-bencil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
- [4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-dimetil-amina;
- metil-[4-(3,5,3".5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H [2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-amina;
- 35 (2'S,6'R)-1'-[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina;
- (3,3"-dimetil-1'-(2-piridin-3-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina;
- [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-N-hidroxiurea;

- (3,3"-dimetil-1'-(2-piridin-2-il-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-cis-[2,2';6',2'']terpiridina;
 1'-(3-imidazol-1-il-propil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 1'-(4-imidazol-1-il-butil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina; 2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-
 tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzamida;
- 5 1'-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 [2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-metoxi-fenil]-metanol;
 N-[3-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-propil]-N'-hidroxiurea;
 [4-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-3-metoxi-fenil]-metanol;
 [2-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-5-fluoro-fenil]-metanol;
- 10 N-[4-meso-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-bencenosulfonamida;
 [4-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H [2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-urea;
 N-[4-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridin-1'-il)-butil]-N'-hidroxiurea;
 N-[3-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-propil]-N'-hidroxiurea;
- 15 éster metílico de ácido 3-hidroximetil-4-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-
 ilmetil)-benzoico;
 [5-hidroximetil-2-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H [2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
 1'-(2-imidazol-1-il-etil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-hidroxiurea;
 2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etilamina;
- 20 [2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etil]-hidroxiurea;
 1'-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 yoduro de 4-[2-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-etil]-1,3-dimetil-3H-imidazol-1-io;
 3,3"-dimetil-1'-[2-(1-metil-1H imidazol-4-il)-etil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 1'-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina:
- 25 1'-[2-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 1'-[2-(1-allil-1H-imidazol-4-il)-etil]-3,3"-dimetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,2';6',2'']terpiridina;
 N-[4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']-terpiridin-1'-ilmetil)-3-hidroximetil-bencil]-2-fenil-butiramida;
 N-[3-hidroximetil-4-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-bencil]-2-fenil-butiramida;
- 30 meso-2'β,6'β-[5-aminometil-2-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H [2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-fenil]-metanol;
 y
 meso-2'β,6'β-[3-hidroximetil-4-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-ilmetil)-benzamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-
 butilamina o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 35 3. El compuesto según la reivindicación 1, que es meso-2',6'-[4-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-cis-
 [2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butilamina] o su sal farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto según la reivindicación 1, que es 4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2'']terpiridin-1'-
 ilmetil)-N hidroxi-3-hidroximetil-benzamida o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 40 5. El compuesto según la reivindicación 1, que es [4-((2'R,6'S)-3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-
 [2,2';6',2'']terpiridin-1'-il)-butil]-dimetil-amina o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto según la reivindicación 1, que es metil-[4-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butil]-amina o su sal farmacéuticamente aceptable.
7. El compuesto según la reivindicación 1, que es N-[4-meso-(3,5,3",5"-tetrametil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butil]-N'-hidroxiurea o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 5 8. El compuesto según la reivindicación 1, que es [4-(3,3"-dimetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,2';6',2"]terpiridin-1'-il)-butil]-hidroxiurea o su sal farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o su sal farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos un excipiente.
- 10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en medicina.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para inhibir la infección por el VIH.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para elevar el recuento de glóbulos blancos en un sujeto para uso en un método para efectuar la regeneración de tejido cardíaco.
- 15



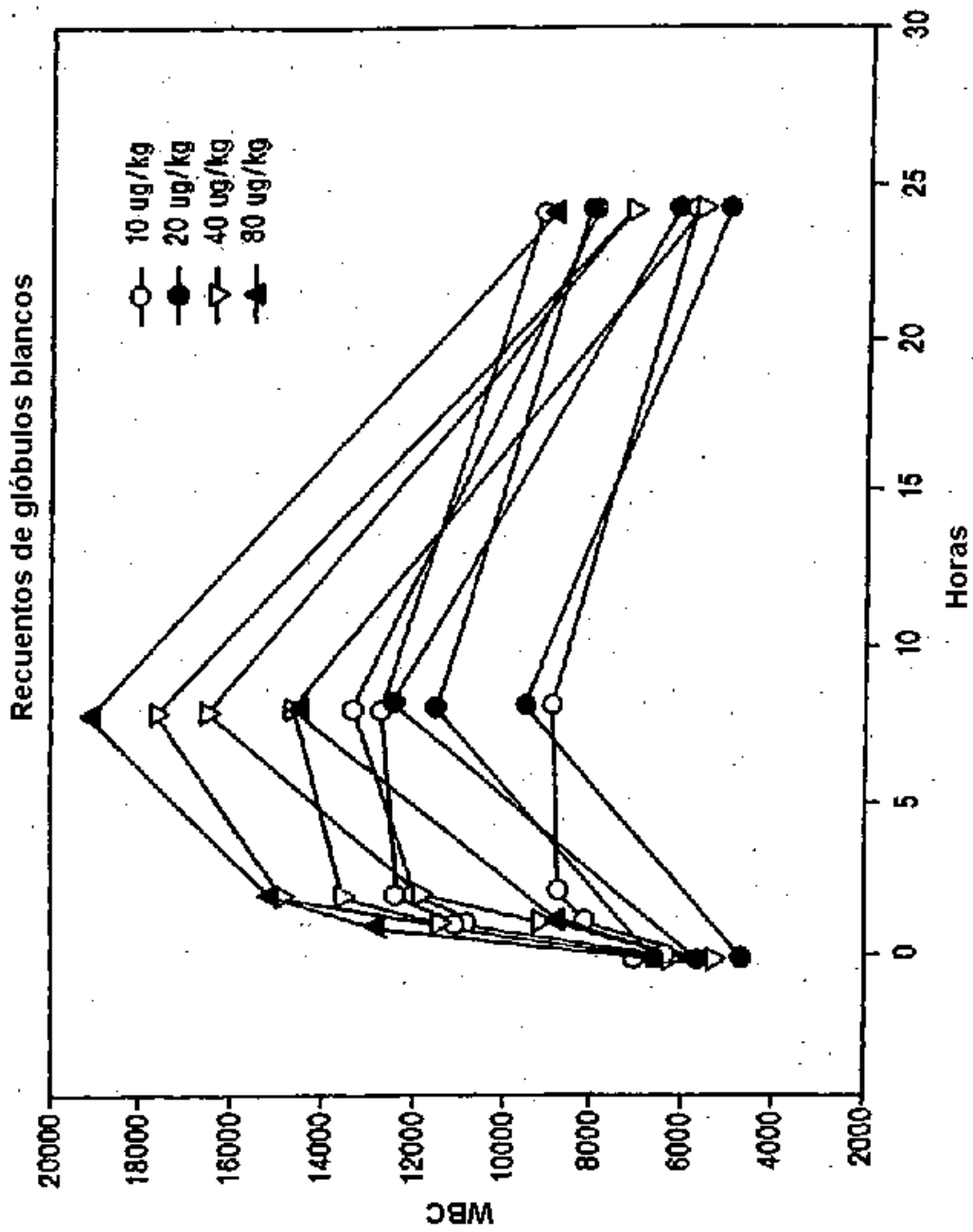


Fig. 2