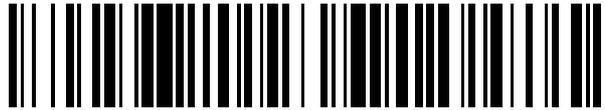


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 731**

51 Int. Cl.:

C07D 239/50 (2006.01)

C07D 251/54 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2008 E 08874003 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2268635**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos**

30 Prioridad:

21.04.2008 US 46496

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.09.2015

73 Titular/es:

**TAIGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
7F, 138 Shin Ming Rd. Neihu District
114 Taipei, TW**

72 Inventor/es:

**YEN, CHI-FENG;
HU, CHENG-KUNG;
HUANG, CHANG-PIN;
HUANG, YING-HUEY;
HAKIMELAHI, GHOLAM HOSSEIN y
KING, CHI-HSIN RICHARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 731 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos

5 Antecedentes

Las quimioquinas son una familia de citoquinas que regulan la adhesión y la migración transendotelial de leucocitos durante una reacción inmune o inflamatoria (Mackay C.R., Nat. Immunol., 2001, 2:95; Olson *et al.*, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2002, 283: R7). Las quimioquinas también regulan el tráfico y búsqueda de linfocitos T y linfocitos B, y contribuyen al desarrollo de sistemas linfopoyéticos y hematopoyéticos (Ajuebor *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2002, 63: 1191). En seres humanos se han identificado aproximadamente 50 quimioquinas. Se han clasificado en 4 subfamilias, es decir, las quimioquinas CXC, CX3C, CC, y C, basándose en las posiciones de los restos de cisteína conservados en el extremo N (Onuffer *et al.*, Trends Pharmacol Sci., 2002, 23:459). Las funciones biológicas de las quimioquinas están mediadas por su unión y activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR) en la superficie celular.

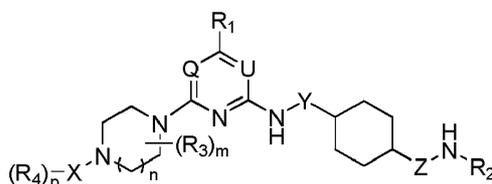
El factor 1 derivado del estroma (SDF-1) es un miembro de las quimioquinas CXC. Se clona originalmente a partir de líneas celulares del estroma de la médula ósea y se encuentra que actúa como un factor de crecimiento para linfocitos B precursores (Nishikawa *et al.*, Eur. J. Immunol., 1988, 18: 1767). El SDF-1 desempeña papeles fundamentales en la búsqueda y movilización de células madre hematopoyéticas y células precursoras endoteliales (Bleul *et al.*, J. Exp. Med., 1996, 184: 1101; y Gazzit *et al.*, Stem Cells, 2004, 22: 65-73). La función fisiológica de SDF-1 está mediada por el receptor CXCR4. Los ratones que carecen de receptores SDF-1 o CXCR4 muestran una anomalía letal en la mielopoyesis de la médula ósea, linfopoyesis de linfocitos B, y desarrollo cerebelar (Nagasawa *et al.*, Nature, 1996, 382: 635; Ma *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 1998, 95: 9448; Zou *et al.*, Nature, 1998, 393: 595; Lu *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 2002, 99: 7090). El receptor CXCR4 se expresa ampliamente en una diversidad de tejidos, en particular en dos sistemas inmune y nervioso central, y se ha descrito como el co-receptor principal para el VIH-1/2 en linfocitos T. Aunque el interés inicial en el antagonismo de CXCR4 se centró en su aplicación potencial para el tratamiento del SIDA (Bleul *et al.*, Nature, 1996, 382: 829), en la actualidad está quedando claro que el receptor CXCR4 y SDF-1 también están implicados en otras afecciones patológicas tales como artritis reumatoide, asma, y metástasis tumorales (Buckley *et al.*, J. Immunol., 2000, 165: 3423). Recientemente, se ha informado que un antagonista de CXCR4 y un fármaco anticáncer actúan de forma sinérgica en la inhibición de cáncer tal como leucemia promielocítica aguda (Liesveld *et al.*, Leukemia Research 2007, 31: 1553). Además, se ha mostrado que la ruta de CXCR4/SDF-1 está implicada de manera crítica en la regeneración de modelos de lesión tisular grave. De forma específica, se ha encontrado que el nivel de SDF-1 está elevado en un sitio dañado y que las células positivas para CXCR4 participan de forma activa en el proceso de regeneración tisular.

Las solicitudes de patentes publicadas como US2006/293324 y US2006/281712 describen compuestos de pirimidina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunes a través de su unión a receptores de quimioquinas.

40 Sumario

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos (1) son eficaces en la inhibición de la unión entre SDF-1 y receptores de quimioquinas (por ejemplo, los receptores CXCR3 o CXCR4), y (2) presentan efectos sinérgicos en células madre y en la movilización de células precursoras endoteliales, cuando se usan en combinación con un factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF).

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula:



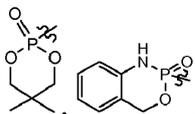
50 en esta fórmula, cada uno de Q y U es CH o N, con la condición de que al menos un de Q y U es N; cada uno de X, Y, y Z, independientemente, es alquileno C₁₋₅ o está suprimido; m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; n es 0, 1 o 2; p es 1 o 2; R₁ es H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_a, COOR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)NR_aR_b, o NR₃R_b; R₂ es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo, heteroarilo, o alquilo C₁₋₁₀, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, o N(R_cR_d); R₃, es independientemente alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f, o NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₅ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₈ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y R₄ es P(=O)(OR_g)(OR_i), P(=O)(NHR_g)(OR_i), P(=O)(NR_g)(NR_i); en los que cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g y R_i, es independientemente
60 H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, arilo, heteroarilo, o -C(O)R, siendo R H, alquilo C₁₋

C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo; o R_a y R_b están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_e y R_f están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, o R_g y R_i están unidos y en conjunto forman alquileno C₁₋₅.

- 5 Los compuestos que se acaban de describir pueden tener una o más de las siguientes características: U es N; X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y p es 1, o X es

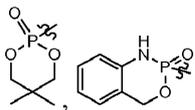


- 10 o I -CH₂-CH-CH₂- y p es 2; Y es -CH₂ o está suprimido; Z es -CH₂-; m es 0, 1, o 2; n es 1 o 2; R₁ es NH₂; R₂ es alquilo C₁₋₅ sustituido con N(R_eR_d), por ejemplo, -CH₂CH₂-N(R_cR_d) o -CH₂CH₂CH₂-N(R_cR_d), en los que R_c es H y R_d es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo, o R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₄₋₆; R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y R₄ es P(=O)(OH)₂, P(=O)(OH)(OCH₂CH₃), P(=O)(OCH₂CH₃)₂,

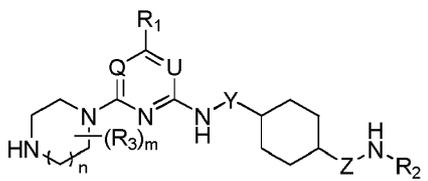


- 20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula mencionada anteriormente, en los que cada uno de Q y U es N o CH, con la condición de que al menos uno de ellos es N; cada uno de X, Y, y Z, independientemente, es alquileno C₁₋₅ o está suprimido, m es 1, 2, 3, 4, o 5; n es 0, 1 o 2; R₁ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_a, COOR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)NR_aR_b, o NR_aR_b; R₂ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o alquilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, o N(R_cR_d); R₃ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f, o NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₅ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₈ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y R₄ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, OR_g, COOR_g, C(O)R_g, C(O)NR_gR_i, P(=O)(OR_g)(OR_i), P(=O)(NHR_g)(OR_i), P(=O)(NR_g)(NR_i), S(=O)₂OR_g, o S(=O)₂R_g; en los que cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g y R_i, es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o -C(O)R, siendo R H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo; o R_a y R_b están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_e y R_f están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, o R_g y R_i están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈.

- 35 Los compuestos que se acaban de describir pueden tener una o más de las siguientes características: U es N; X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, o está suprimido; Y es -CH₂ o está suprimido; Z es -CH₂-; m es 1 o 2; n es 1 o 2; R₁ es NH₂; R₂ es N(R_cR_d) sustituido con alquilo C₁₋₅, por ejemplo, -CH₂CH₂-N(R_cR_d) o -CH₂CH₂CH₂-N(R_cR_d), en los que R_c es H y R_d es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo, o R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₄₋₆; R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y R₄ es P(=O)(OH)₂, P(=O)(OH)(OCH₂CH₃), P(=O)(OCH₂CH₃)₂,



- 45 Además, se describen compuestos de la siguiente fórmula:

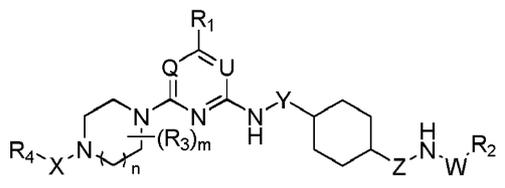


- 50 En esta fórmula, cada uno de Q y U es N o CH, con la condición de que al menos uno de ellos es N; cada uno de Y y Z, es independientemente alquileno C₁₋₅ o está suprimido; m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; n es 0, 1 o 2; R₁ es H, alquilo C₁-

5 C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_a, COOR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)NR_aR_b, o NR_aR_b; R₂ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o alquilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, o N(R_cR_d); y R₃ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f, o NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₅ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₈ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; en los que cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, y R_f, es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o -C(O)R, siendo R H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo; o R_a y R_b están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, o R_e y R_f están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈.

15 Los compuestos que se acaban de describir pueden tener una o más de las siguientes características: U es N; Y es -CH₂ o está suprimido; Z es -CH₂-; m es 0, 1 o 2; n es 1 o 2; R₁ es NH₂; R₂ es alquilo C₁₋₅ sustituido con N(R_eR_d), por ejemplo, -CH₂CH₂-N(R_cR_d) o -CH₂CH₂CH₂-N(R_cR_d), en los que R_c es H y R_d es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo, o R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₄₋₆; R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une;

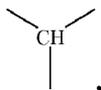
20 También se describen con costos de la siguiente fórmula:



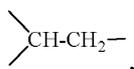
25 En la fórmula, cada uno de Q y U es N o CH, con la condición de que al menos uno de ellos es N; cada uno de W, X, Y, y Z, es independientemente alquileno C₁₋₅ o está suprimido; m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; n es 0, 1 o 2; R₁ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_a, COOR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)NR_aR_b, o NR_aR_b; R₂ es piperidin-1-ilo, (biciclo[2.2.1]heptanil)amino, (ciclohexilmetil)amino, (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino, fenilamino, o bencilamino; R₃ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f, o NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₅ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₈ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y R₄ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, OR_g, COOR_g, C(O)R_g, o C(O)NR_gR_i; en los que cada uno de R_a, R_b, R_e, R_f, R_g y R_i, es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o -C(O)R, siendo R H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo; o R_a y R_b están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_e y R_f están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, o R_g y R_i están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈.

35 Los compuestos que se acaban de describir pueden tener una o más de las siguientes características: U es N; X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-; Y es -CH₂ o está suprimido; Z es -CH₂-; W es -CH₂CH₂-; m es 1 o 2; n es 1 o 2; R₁ es NH₂; y R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une.

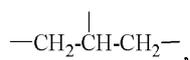
45 El término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado, tal como -CH₃, -CH₂-CH=CH₂, o -C₃H₇ ramificado. El término "alquileno" se refiere a un resto de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturados, divalente o polivalente, tal como -CH₂-,



50 -CH₂CH₂-,



-CH₂CH₂CH₂-,



o -CH=CH-. El término "cicloalquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, no aromático, saturado o insaturado, tal como ciclohexilo, ciclohexen-3-ilo, o adamantilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un resto monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, no aromático, saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos en el anillo (por ejemplo, N, O, o S), tal como 4-tetrahidropiraniilo o 4-piraniilo. El término "arilo" se refiere a un resto de hidrocarburo que tienen uno o más anillos aromáticos. Algunos ejemplos de restos arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, naftileno, pirenilo, antrilo y fenantrilo. El término "heteroarilo" se refiere a un resto que tiene uno o más anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Algunos ejemplos de restos heteroarilo incluyen furilo, furileno, fluorenilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo.

Alquilo, alquileo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo mencionados en el presente documento incluyen restos tanto sustituidos como sin sustituir, a menos que se especifique de otro modo. Algunos sustituyentes posibles en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, dialquilamino C₁-C₂₀, arilamino, diarilamino, hidroxilo, halógeno, tio, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureído, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico. Por otro lado, algunos sustituyentes posibles en alquilo y alquileo incluyen todos los sustituyentes que se han mencionado anteriormente excepto alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, y alquinilo C₂-C₁₀. Cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo también se pueden fusionar entre sí.

Los compuestos que se han descrito anteriormente incluyen los compuestos por sí mismos, así como sales, y solvatos, si fuera aplicable. Por ejemplo, se puede formar una sal entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto que tiene una de las fórmulas mencionadas anteriormente. Algunos aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, malato, tosilato, tartrato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, y maleato. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto que tiene una de las fórmulas mencionadas anteriormente. Algunos cationes adecuados incluyen ión de sodio, ión de potasio, ión de magnesio, ión de calcio, y un catión de amonio tal como el ión tetrametilamonio. Los compuestos también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto activo y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar una afección médica relacionada con CXCR4, tal como una enfermedad inflamatoria o inmune, una enfermedad del desarrollo o degenerativa, una lesión tisular, o cáncer. El método incluye la administración a un sujeto, con necesidad de la misma, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) que se ha mostrado anteriormente.

Una enfermedad inflamatoria se caracteriza por una inflamación local o sistémica, aguda o crónica. Algunos ejemplos incluyen retinopatía (por ejemplo, retinopatía diabética y retinopatía proliferativa), dermatosis inflamatoria (por ejemplo, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, urticaria, vasculitis necrotizante, vasculitis cutánea, vasculitis por hipersensibilidad, miositis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, y fascitis eosinofílica), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades de hipersensibilidad pulmonar (por ejemplo, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía fascitis eosinofílica, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), fibrosis pulmonar idiopática, e ILD asociada con artritis reumatoide), edema macular, asma, y rinitis alérgica.

Una enfermedad inmune se caracteriza por una hiper o hipo-reacción del sistema inmune. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus sistémico eritematoso, miastenia gravis, diabetes mellitus de tipo I, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, y esclerosis múltiple), enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (por ejemplo, anafilaxis sistémica o respuestas por hipersensibilidad, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, rechazo a injerto, incluyendo rechazo a aloinjerto, y enfermedad de injerto contra hospedador), síndrome de Sjögren, e infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Las enfermedades del desarrollo son trastornos relacionados con el crecimiento o la diferenciación que conducen la pérdida de función o aumento de función. Por lo general, las enfermedades degenerativas se refieren a cambios de un tejido a una forma menor o menos funcional. Algunos ejemplos de una enfermedad del desarrollo o degenerativa incluyen degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización de la córnea, neovascularización del iris, atrofia muscular espinal, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Parkinson, y enfermedad de Alzheimer. Algunas lesiones tisulares pueden estar causadas por estrés oxidativo (por ejemplo, isquemia-reperusión en apoplejía o infarto de miocardio), activación de complementos, rechazo al injerto, agentes químicos (por ejemplo,

daño hepático inducido por alcohol o lesiones del tejido mucosal en terapia para el cáncer), infección vírica (por ejemplo, lesiones glomerulares asociadas con infección por hepatitis C), y fuerzas mecánicas (por ejemplo, lesión deportiva). Algunos ejemplos de lesiones tisulares incluyen lesión cerebral, lesión nerviosa, lesión cardíaca, daño hepático, lesión en el músculo esquelético, daño renal, lesión pancreática, lesión pulmonar, lesión cutánea, isquemia límbica, isquemia silenciosa, isquemia cardíaca, y lesión del tracto gastrointestinal.

El cáncer es una clase de enfermedades en las que un grupo de células que tienen la capacidad de crecimiento autónomo, es decir, una patología o afección caracterizada por una proliferación rápida del crecimiento celular y en ocasiones metástasis tumoral. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma y sarcoma tales como leucemia, sarcomas, osteosarcoma, linfomas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de testículo, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de próstata y colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, cáncer cortical adrenal, cáncer de pulmón, cáncer de bronquio, cáncer de endometrio, cáncer nasofaríngeo, cáncer de cuello uterino o hepático, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de tiroides, cáncer hematopoyético, y cáncer de sitio primario desconocido.

Un sujeto con necesidad del tratamiento que se ha descrito anteriormente también se puede administrar en forma simultánea con una cantidad eficaz de uno de los compuestos heterocíclicos que se han descrito anteriormente y una cantidad eficaz de uno u otros agentes terapéuticos más. Los agentes terapéuticos incluyen un G-CSF, un fármaco antiinflamatorio esteroideo o uno no esteroideo, un agente quimioterapéutico, un agente anti-angiogénesis, un inhibidor de la COX2, un inhibidor del receptor de leucotrienos, un modulador de prostaglandina, un modulador del TNF, y un agente inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina A). Por ejemplo, se puede usar una combinación de un compuesto en la presente invención y un agente quimioterapéutico para tratar cánceres, cualquiera de cáncer hematológico o cáncer sólido. Sin quedar ligado por la teoría, en el tratamiento del cáncer hematológico (por ejemplo, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda), el compuesto heterocíclico actúa como un "agente quimiosensibilizador" para movilizar las células cancerígenas de la médula ósea y el agente quimioterapéutico y a continuación destruye esas células cancerígenas, dando como resultado de este modo a un aumento del efecto del tratamiento. Además, sin quedar ligado por la teoría, en el tratamiento del cáncer sólido, el compuesto heterocíclico actúa como un agente anti-angiogénesis, y, cuando se usa en conjunto con un agente quimioterapéutico, aumenta el efecto del tratamiento. Como otro ejemplo, se puede usar un compuesto de la presente invención y otro anti-angiogénesis para tratar retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, neovascularización de la córnea, o neovascularización del iris. El G-CSF es un factor de crecimiento hematopoyético que estimula a la médula ósea para que produzca más glóbulos blancos. Un agente quimioterapéutico es un fármaco que inhibe el crecimiento de células cancerígenas o un agente citotóxico. Un agente anti-angiogénesis es un fármaco que transmite sus efectos terapéuticos mediante la inhibición del proceso de angiogénesis. Algunos ejemplos de agentes angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, Avastin, Lucentis, Sunitinib, y Sorafenib. La expresión "administrado de forma simultánea" se refiere a la administración de dos o más agentes activos al mismo tiempo o a diferentes tiempos durante el periodo de tratamiento. Un ejemplo de administración simultánea es la aplicación de una mezcla sólida o líquida de los dos o más agentes activos a un paciente.

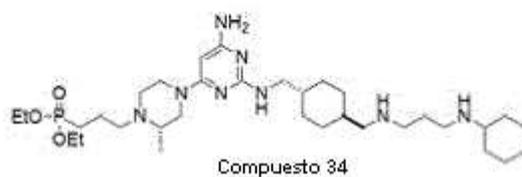
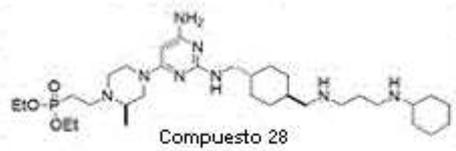
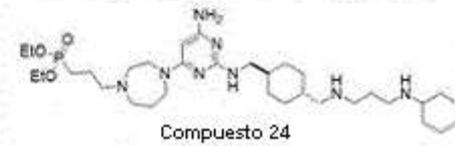
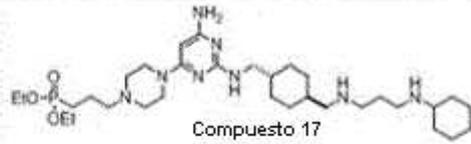
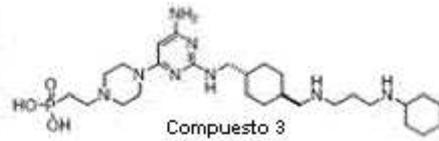
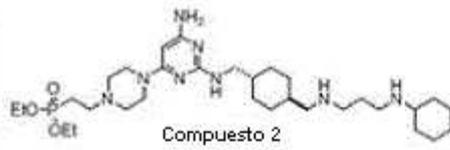
Además, en otro aspecto, se describe un método para aumentar la migración de células derivadas de la médula ósea a la sangre. El método incluye la administración a un sujeto con necesidad de la misma de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) que se han mostrado anteriormente. La expresión "células derivadas de la médula ósea" se refiere a células que se originan en la médula ósea. Algunos ejemplos de células derivadas de la médula ósea incluyen, pero no se limitan a, células CD34+ y células CD133+. Preferentemente, las células derivadas de la médula ósea son células madre o células precursoras endoteliales. En este método, también se puede usar una cantidad eficaz de un factor de crecimiento G-CSF.

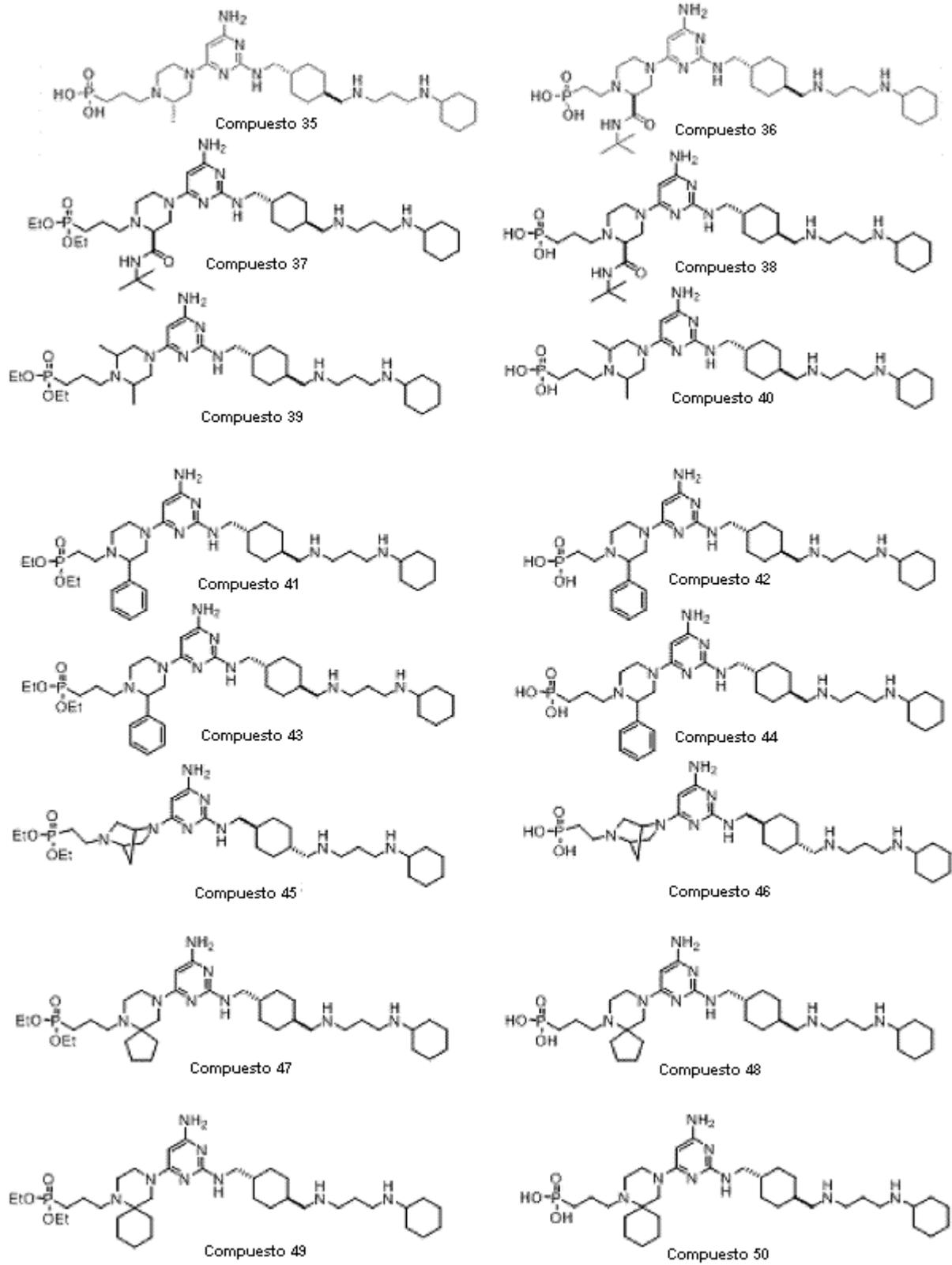
También dentro del alcance de la presente invención se encuentra una composición que contiene uno o más de los compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable que se ha descrito anteriormente para uso en el tratamiento de una afección médica que se ha descrito anteriormente, y el uso de tal composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento que se acaba de mencionar.

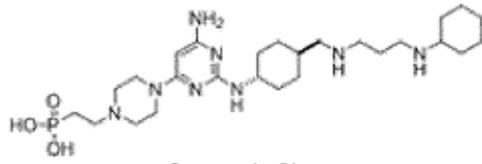
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la descripción que sigue a continuación. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

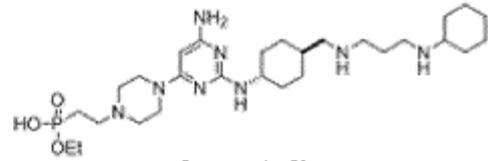
A continuación se muestran algunos compuestos a modo de ejemplo de la presente invención:



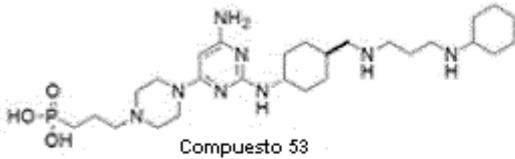




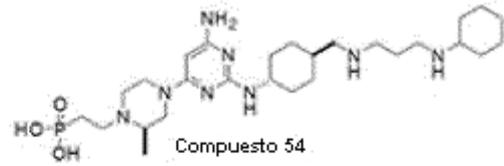
Compuesto 51



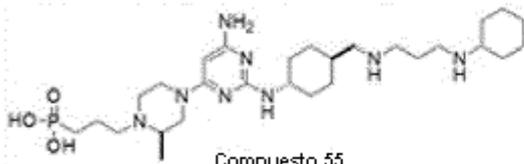
Compuesto 52



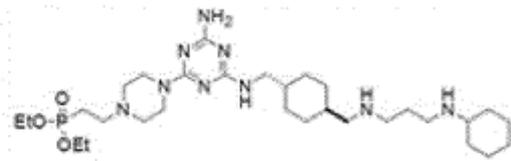
Compuesto 53



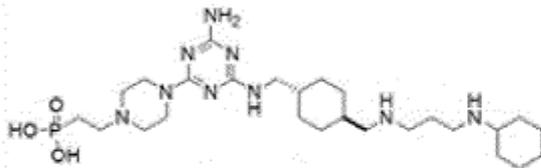
Compuesto 54



Compuesto 55



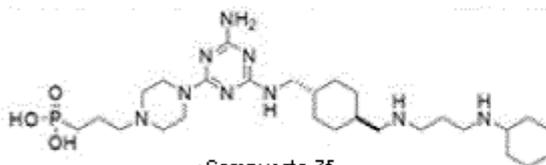
Compuesto 62



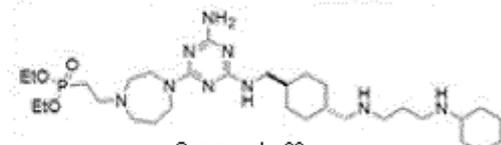
Compuesto 63



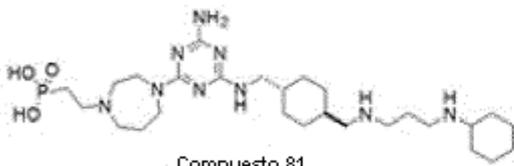
Compuesto 74



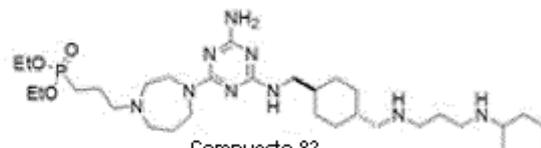
Compuesto 75



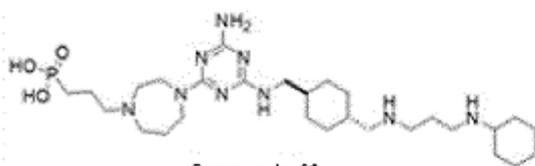
Compuesto 80



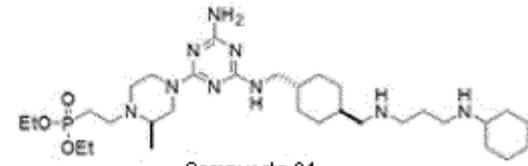
Compuesto 81



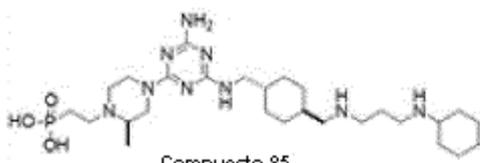
Compuesto 82



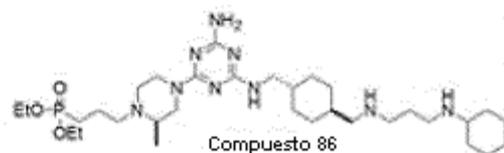
Compuesto 83



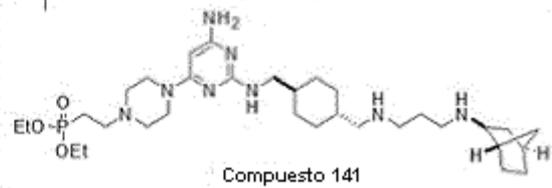
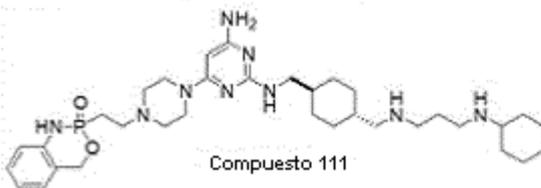
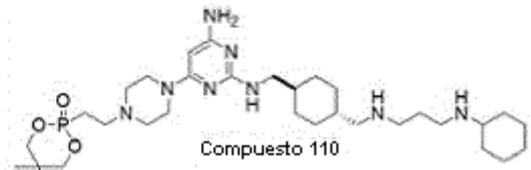
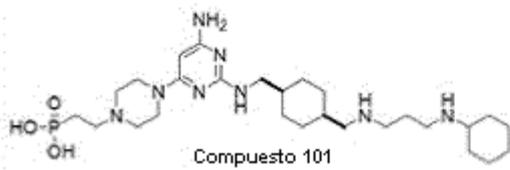
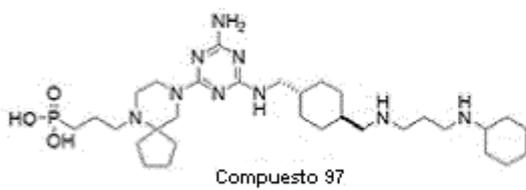
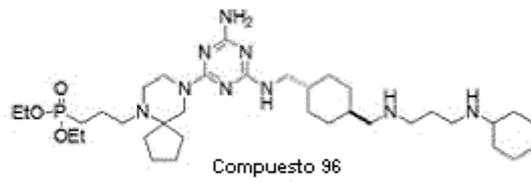
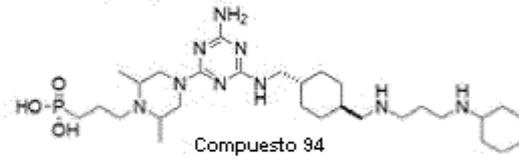
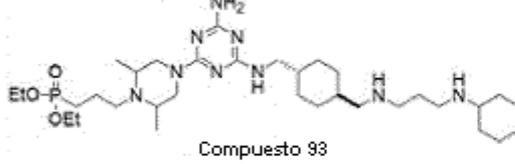
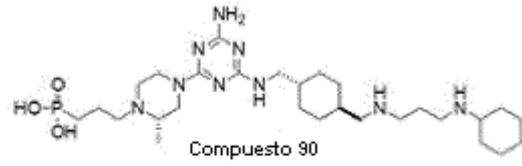
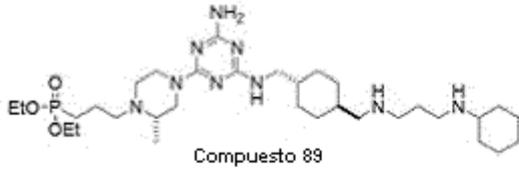
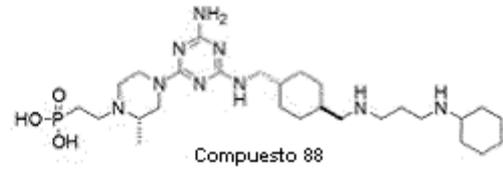
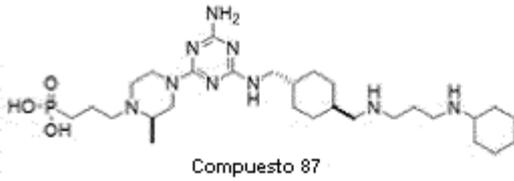
Compuesto 84

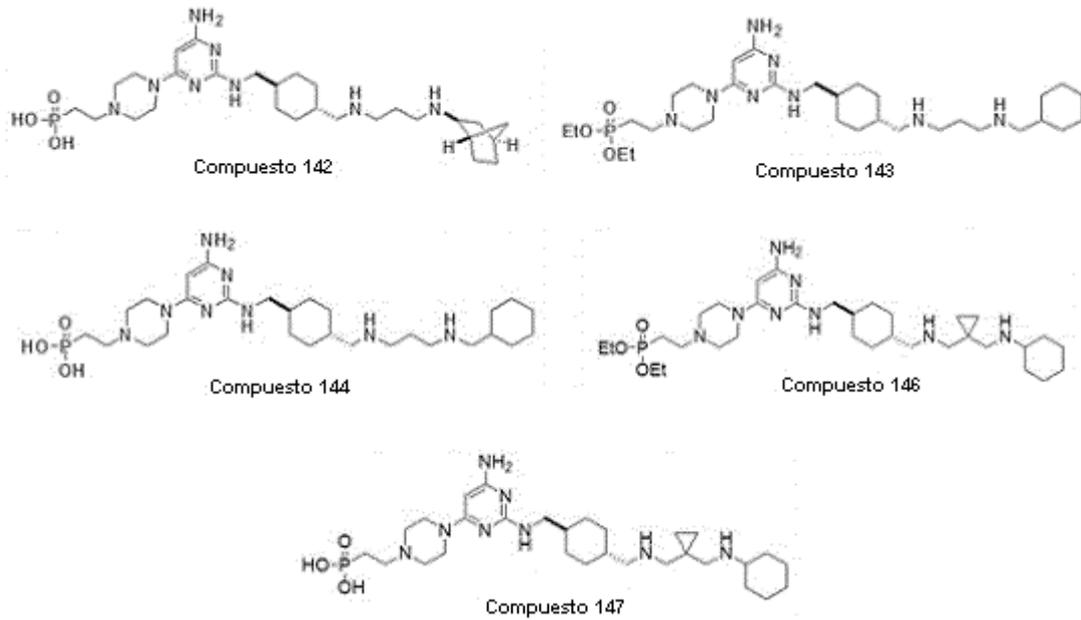


Compuesto 85



Compuesto 86

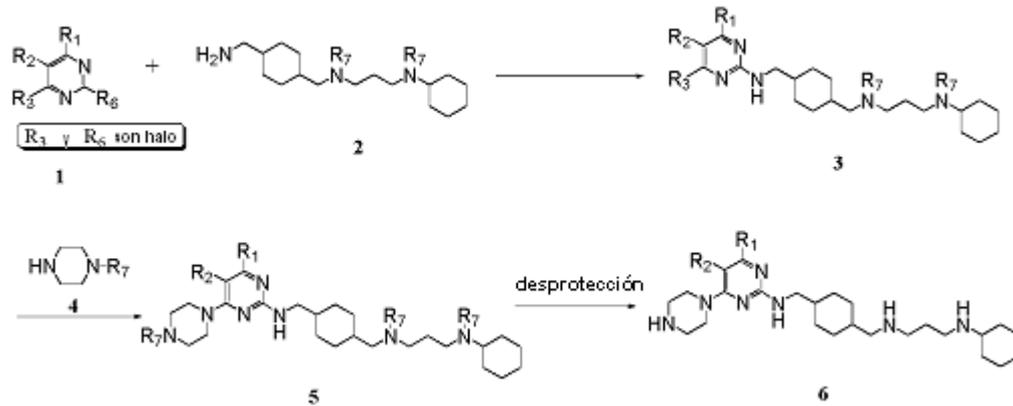




Los compuestos que se han descrito anteriormente se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica.

5 El Esquema I que sigue a continuación representa una ruta de síntesis habitual para sintetizar ciertos compuestos a modo de ejemplo. El compuesto (1) que contienen dos grupos halo (R_3 y R_6 son halo) reacciona con un compuesto amino (2) para proporcionar un compuesto de fórmula (3), que reacciona con el compuesto de piperazina (4) que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo para proporcionar un compuesto de fórmula (5). Por último, la desprotección del compuesto resultante, si fuera necesario, proporciona un compuesto de fórmula (6), que es uno de los compuestos de la presente invención.

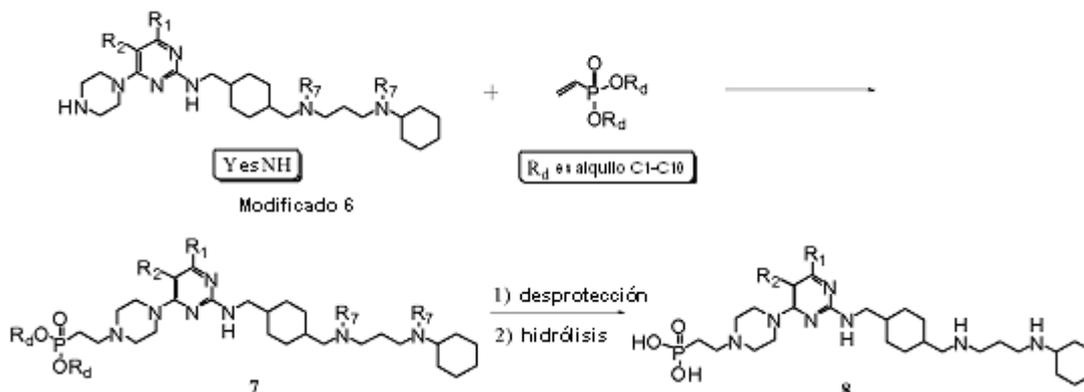
Esquema I



15 El Esquema I se puede modificar de diversas maneras para preparar otros compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se puede usar un compuesto amino diferente del compuesto (2), o el compuesto de piperazina (4) se puede reemplazar con un compuesto de imidazolidina o diazepano. Como otro ejemplo, el compuesto (6) se puede modificar adicionalmente como se muestra en el Esquema II que sigue a continuación para obtener el compuesto de fosfonato (7) o ácido fosfónico (8).

20

Esquema II



Un compuesto sintetizado de este modo se puede purificar con un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida a alta presión, o recristalización.

5 Los ejemplos que siguen a continuación proporcionan descripciones detalladas de la preparación de los Compuestos de la presente invención.

10 Los compuestos intermedios usados en los métodos que se han descrito anteriormente están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos también pueden incluir adicionalmente etapas, antes o después de las etapas que se describen de forma específica en el presente documento, para añadir o retirar grupos protectores adecuados para por último permitir la síntesis de los compuestos. Además, se pueden realizar diversas etapas de síntesis en una secuencia u orden alternativos para proporcionar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química de síntesis y metodologías de protección de grupos (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley e Hijos (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Hijos (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Hijos (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

20 Los compuestos que se mencionan en el presente documento pueden contener un doble enlace no aromático y uno o más centros asimétricos. Por lo tanto, se pueden producir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales enantiómeros, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y formas isoméricas cis o trans. Tales formas isoméricas se contemplan.

25 También dentro del alcance de la presente invención se encuentra una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se describe un método para la administración de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la presente invención a un paciente que tiene una enfermedad que se describe en la sección sumario mencionada anteriormente para el tratamiento de la enfermedad. También se describe un método para la administración de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos a un sujeto para aumentar la migración de células derivadas de la médula ósea a la sangre.

35 El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de uno o más compuestos a un sujeto, que tiene una afección médica que se ha descrito anteriormente, un síntoma de tal afección médica, o una predisposición hacia tal afección médica, con el fin de proporcionar un efecto terapéutico, por ejemplo, para curar, aliviar, alterar, influir, mejorar, o prevenir la afección médica que se ha descrito anteriormente, su síntoma, o la predisposición hacia la misma. "Una cantidad eficaz" se refiere la cantidad de un compuesto activo que es necesaria para transmitir el efecto terapéutico. Las dosis eficaces variarán, como lo reconocen los expertos en la materia, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, vía de administración, uso de excipientes, y la posibilidad de co-uso con otro tratamiento terapéutico.

40 Para poner en práctica el método de la presente invención, una composición que tiene uno o más compuestos se puede administrar por vía parenteral, por vía oral, por vía nasal, por vía rectal, por vía tópica, o por vía bucal. El término "parenteral" como se usa en el presente documento se refiere a inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión adecuada. La composición puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, micropartículas, o nanopartículas. También se puede formular para conseguir liberación controlada o liberación sostenida de los principios activos.

50

Una composición inyectable estéril puede ser una solución o suspensión en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el manitol, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se usan aceites no volátiles como un disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). Algunos ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de agentes inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, carboximetil celulosa, o agentes de dispersión similares. Otros tensioactivos usados normalmente tales como Tweens o Spans otros agentes emulgentes similares o potenciado desde la biodisponibilidad que se usa normalmente en la preparación de formas de dosificación sólida, líquida, o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también se pueden usar con la finalidad de formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluye cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones, y soluciones acuosas. En el caso de contenidos, los vehículos usados normalmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se pueden añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulgentes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes, o colorantes.

Se puede preparar una composición de aerosol o inhalación nasal de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, tal composición se puede preparar como una solución en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

También se puede preparar y usar cualquier composición de gota o pomada ocular de acuerdo con la técnica bien conocida.

Una composición que tiene uno o más compuestos activos también se debe administrar en forma de supositorios para administración rectal.

El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con el principio activo de la composición (y preferentemente, capaz de estabilizar el principio activo) y no es perjudicial para el sujeto a tratar. Como excipientes farmacéuticos se pueden usar un o más agentes solubilizantes para la administración de un compuesto activo. Algunos ejemplos de otros vehículos incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato sódico, y D&C Amarillo N° 10.

Los compuestos que se han descrito anteriormente se pueden identificar sistemáticamente de forma preliminar para su eficacia en el tratamiento de las enfermedades que se han descrito anteriormente mediante un ensayo *in vitro* (Véanse los Ejemplos 269 y 270 que siguen a continuación) y a continuación se pueden confirmar con experimentos en animales y ensayos clínicos. Otros métodos tales eran evidentes para los expertos habituales en la materia.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, que actúan como los antagonistas de CXCR4, compiten frente a su ligando SDF-1 para unirse al receptor y de este modo bloquean la señalización de CXCR4/SDF-1, que es importante en la movilización/búsqueda de células madre y precursoras. Sin quedar ligado por la teoría, los compuestos de la presente invención pueden actuar a través de los siguientes mecanismos en el tratamiento y la reparación del daño tisular.

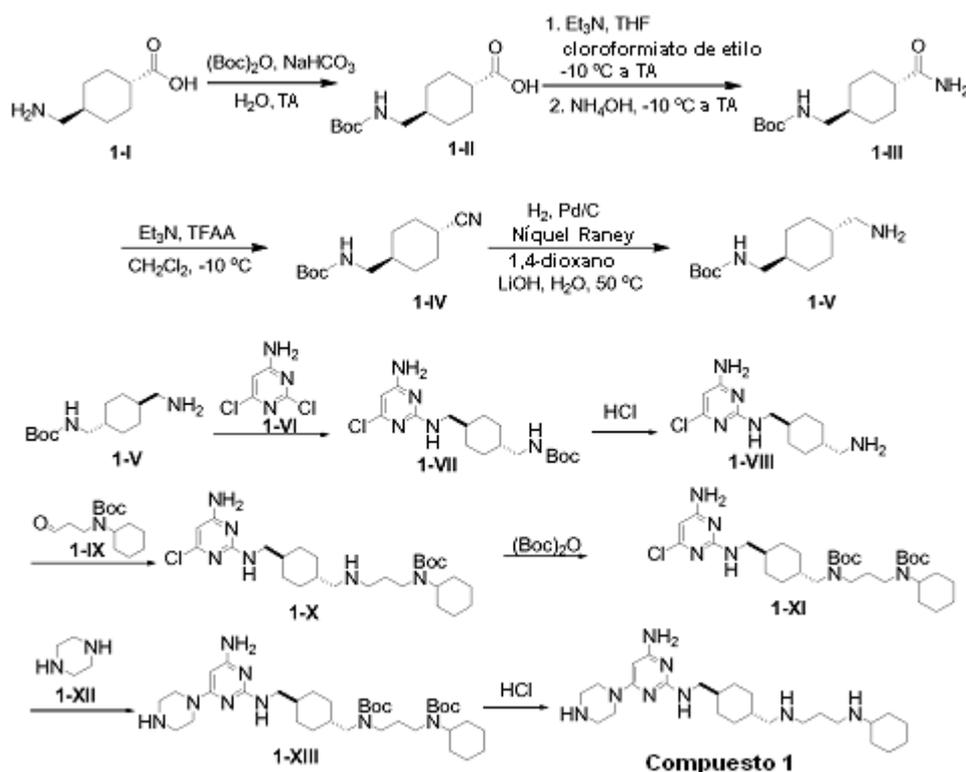
Mediante el bloqueo de la señalización de CXCR4/SDF-1, los compuestos de la presente invención estimulan la movilización de células madre y precursoras de la médula ósea, una reserva de células madre/precursoras, a la sangre periférica. De forma más específica, ya que SDF-1 está muy expresado en la médula ósea, las células madre y precursoras, que expresan CXCR4, quedan atrapadas en la médula ósea a través de la interacción con CXCR4-SDF-1. Mediante el bloqueo de esta interacción, los compuestos de la presente invención liberan células madre y precursoras de la médula ósea a la sangre periférica. Mientras que circulan en la sangre, las células y precursoras se dirigen a tejidos y órganos en los que se ha producido daño y reparan el daño mediante la diferenciación en el tipo de células, cuya pérdida ha causado el daño.

En la afección de retinopatía, SDF-1 está altamente expresado en el humor vítreo. Al unirse a CXCR4 expresado en células madre y precursoras, SDF-1 facilita que estas células migren a la retina, dando como resultado neovascularización, que desempeña un papel esencial en el desarrollo y progresión de la retinopatía. También mediante el bloqueo de la señalización de CXCR4/SDF-1, los compuestos de la presente invención evitan que las células madre y precursoras se dirijan a la retina, tratando de este modo la retinopatía de forma eficaz. Los compuestos se pueden aplicar por vía tópica a un ojo de un paciente con retinopatía. A diferencia de las

aplicaciones sistémicas, la aplicación tópica no moviliza las células madre/precursoras fuera de la médula ósea y por lo tanto no ayuda en la dirección de estas células en la retina.

Los ejemplos específicos que siguen a continuación se deben interpretar simplemente como ilustrativos, y no como limitantes del resto de la divulgación en modo alguno. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la materia, basándose en la descripción que aparece en el presente documento, puede usar la presente invención en su alcance más completo.

Ejemplo 1: Preparación de Compuestos intermedios 1



Se añadieron agua (10,0 l) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,33 kg, 15,3 mol) a una solución de ácido *trans*-4-aminometilciclohexanocarboxílico (compuesto 1-I, 2,0 kg, 12,7 mol) y bicarbonato sódico (2,67 kg, 31,8 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (2,95 l, pH = 2) y a continuación se filtró. El sólido resultante se recogió, se lavó tres veces con agua (15 l), y se secó en una caja caliente (60 °C) para dar ácido *trans*-4-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 1-II, 3,17 kg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. $R_f = 0,58$ (EtOAc). CL-EM m/e 280 ($\text{M}+\text{Na}^+$). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,58 (s, 1H), 2,98 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,25 (td, $J = 12, 3,3$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,83 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35~1,50 (m, 3H), 0,89~1,03 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 181,31, 156,08, 79,12, 46,41, 42,99, 37,57, 29,47, 28,29, 27,96. P.f. 134,8~135,0 °C.

Una suspensión del compuesto 1-II (1,0 kg, 3,89 mol) en THF (5 l) se enfrió a -10 °C y se añadieron trietilamina (1,076 l, 7,78 mol) y cloroformiato de etilo (0,441 l, 4,47 mol) a una temperatura inferior a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -10 °C de nuevo y se añadió NH_4OH (3,6 l, 23,34 mol) a una temperatura inferior a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. El sólido se recogió y se lavó tres veces con agua (10 l) y se secó en una caja caliente (60 °C) para dar la amida del ácido *trans*-4-(*tert*-butoxicarbonil-amino-metil)ciclohexanocarboxílico (Compuesto 1-III, 0,8 kg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. $R_f = 0,23$ (EtOAc). CL-EM m/e 279, $\text{M}+\text{Na}^+$. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,63 (sa, 1H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,16 (td, $J = 12,2, 3,3$ Hz, 1H), 1,80~1,89 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,37~1,51 (m, 3H), 0,90~1,05 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 182,26, 158,85, 79,97, 47,65, 46,02, 39,28, 31,11, 30,41, 28,93. P.f. 221,6~222,0 °C.

Una suspensión del compuesto 1-III (1,2 kg, 4,68 mol) en CH_2Cl_2 (8 l) se enfrió a -10 °C y se añadieron trietilamina (1,3 l, 9,36 mol) y anhídrido trifluoroacético (0,717 l, 5,16 mol) a una temperatura inferior a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A continuación, se añadió agua (2,0 l), la fase orgánica se separó y se lavó con agua (3,0 l) dos veces. La fase orgánica se pasó a continuación a través de gel de sílice y se concentró. El aceite resultante se cristalizó en cloruro de metileno. Los cristales se lavaron con hexano para proporcionar el éster de *tert*-butilo del ácido *trans*-(4-ciano-ciclohexilmetil)-carbámico (Compuesto 1-IV, 0,95 kg, 85 %) en forma de un cristal de

color blanco. $R_f = 0,78$ (EtOAc). CL-EM m/e 261. $M+Na^+$. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,58 (sa, 1H), 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,36 (td, $J = 12, 3,3$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 13,3, 3,3$ Hz, 2H), 1,83 (dd, $J = 13,8, 2,7$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,47~1,63 (m, 3H), 0,88~1,02 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155,96, 122,41, 79,09, 45,89, 36,92, 29,06, 28,80, 28,25, 28,00. P.f. 100,4~100,6 °C.

5 El compuesto 1-IV (1,0 kg, 4,196 mol) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (8,0 l) y agua (2,0 l). a la mezcla de reacción se añadieron monohidrato de hidróxido de litio (0,314 kg, 4,191 mol), níquel Raney (0,4 kg, 2,334 mol), y paladio sobre carbono al 10 % (0,46 kg, 0,216 mol) como una suspensión al 50 % en agua. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 20 horas. Después de retirar los catalizadores mediante filtración y de retirar los disolventes al vacío, se añadió una mezcla de agua (1,0 l) y CH_2Cl_2 (0,3 l). Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua (1,0 l) y se concentró para proporcionar el éster de *tert*-butilo del ácido *trans*-(4-aminometil-ciclohexilmetil)-carbámico (compuesto 1-V, 0,97 kg, 95 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo pálido. $R_f = 0,20$ (MeOH/EtOAc = 9/1). CL-EM m/e 243, $M+H^+$. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,67 (sa, 1H), 2,93 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,48 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,73~1,78 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (sa, 3H), 1,19~1,21 (m, 1H), 0,77~0,97 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155,85, 78,33, 48,27, 46,38, 40,80, 38,19, 29,87, 29,76, 28,07.

20 Una solución del compuesto 1-V (806 g) y Et_3N (1010 g, 3 equiv.) en 1-pentanol (2,7 l) se trató con el compuesto 1-VI, 540 g, 1 equiv.) a 90 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado.

25 Se añadió acetato de etilo (1,5 l) a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución se agitó durante 1 hora. La sal de Et_3NHCl se filtró. A continuación, el filtrado se concentró hasta 1,5 l (1/6 del volumen original) al vacío a 50 °C. A continuación, se añadió éter dietílico (2,5 l) a la solución concentrada para proporcionar el producto deseado 1-VII (841 g, rendimiento de un 68 %) después de filtración a 25 °C.

30 Una solución del compuesto intermedio 1-VII (841 g) se trató con HCl 4 N/dioxano (2,7 l) en MeOH (8,1 l) y se agitó a 25 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró hasta 1,5 l (1/7 del volumen original) al vacío a 50 °C. A continuación, se añadió éter dietílico (5 l) a la solución lentamente, y se formó la sal de HCl 1-VIII (774 g), se filtró, y se secó al vacío (< 1,3 kPa). Para la neutralización, se añadió K_2CO_3 (2,5 kg, 8 equiv.) a la solución de sal de HCl de 1-VIII en MeOH (17 l) a 25 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas (pH > 12) y se filtró (la cantidad estimada de 1-VIII en el filtrado es de 504 g).

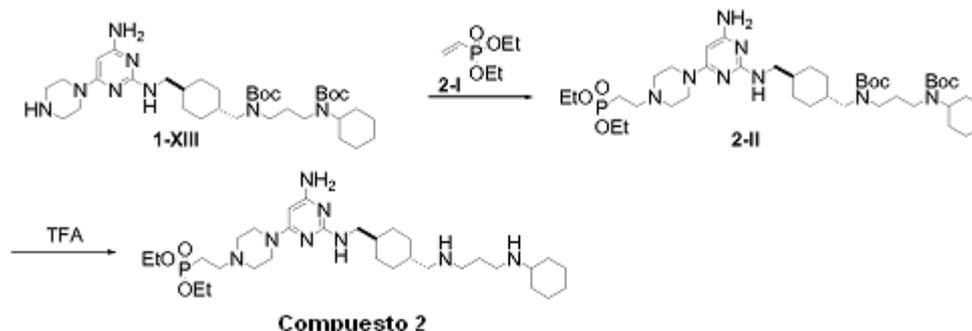
35 Se añadió el aldehído 1-IX (581 g, 1,0 equiv. basado en moles de 1-VII) al filtrado de 1-VIII a 0-10 °C. La reacción se agitó a 0-10 °C durante 3 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. A continuación, se añadió $NaBH_4$ (81 g, 1,0 equiv. basado en moles de 1-VII) a menos de 10 °C y la solución se agitó a 10-15 °C durante 1 h. La solución se concentró hasta obtener un residuo, que se trató a continuación con CH_2Cl_2 (15 l). La mezcla se lavó con solución ac. saturada de NH_4Cl (300 ml) diluido con H_2O (1,2 l). La fase de CH_2Cl_2 se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna corta, EtOAc como fase móvil para retirar otros componentes; MeOH/28 % $NH_4OH = 97/3$ como fase móvil para recoger 1-X) el compuesto 1-X en bruto (841 g).

40 A continuación Et_3N (167 g, 1 equiv.) y Boc_2O (360 g, 1 equiv.) se añadieron a la solución de 1-X (841 g) en CH_2Cl_2 (8,4 l) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. Después de que la reacción se completara como se pone en evidencia con TLC, la solución se concentró y EtOAc (5 l) se añadió al residuo resultante. La solución se concentró hasta 3 l (1/2 del volumen original) a baja presión a 50 °C. A continuación, se añadió *n*-hexano (3 l) a la solución concentrada. El producto sólido se formó a 50 °C mediante siembra para proporcionar el producto en bruto deseado 1-XI (600 g, rendimiento de un 60 %) después de filtración y evaporación.

45 Al compuesto 1-XI (120,0 g) y piperazina (1-XII, 50,0 g, 3 equiv.) en 1-pentanol (360 ml) se añadió Et_3N (60,0 g, 3,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas. Se añadió acetato de etilo (480 ml) a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución se agitó durante 1 h. La sal de Et_3NHCl se filtró y la solución se concentra y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc/MeOH = 2:8) para proporcionar 1-XIII (96 g) con un rendimiento de un 74 %.

50 Una solución del compuesto intermedio 1-XIII (100 mg) se trató con HCl 4 N/dioxano (2 ml) en CH_2Cl_2 (1 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se concentró hasta proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto 1 (51 mg).

55 Cl-EM ($M^+ + 1$): 459,4

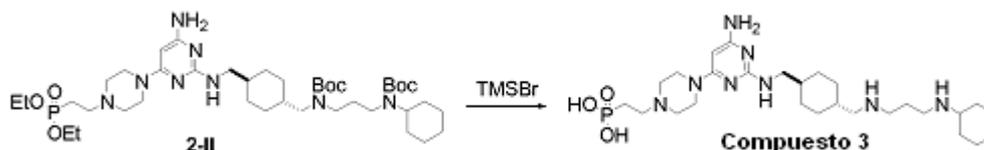
Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 2

5 El Compuesto Intermedio 1-XIII se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

A una solución de 1-XIII (120 g) en MeOH (2,4 l) se añadió fosfonato de dietil vinilo (2-I, 45 g, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 24 horas. TLC y HPLC mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 8/92) para proporcionar 87 g de 2-II (rendimiento de un 53 %, pureza > 98 %, cada impureza individual <1 %) después de analizar la pureza del producto por HPLC.

Una solución de TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (36 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 2-II (1,8 g) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentró retirando el disolvente para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto 2 (1,3 g).

15 CI-EM (M⁺ + 1): 623,1

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 3

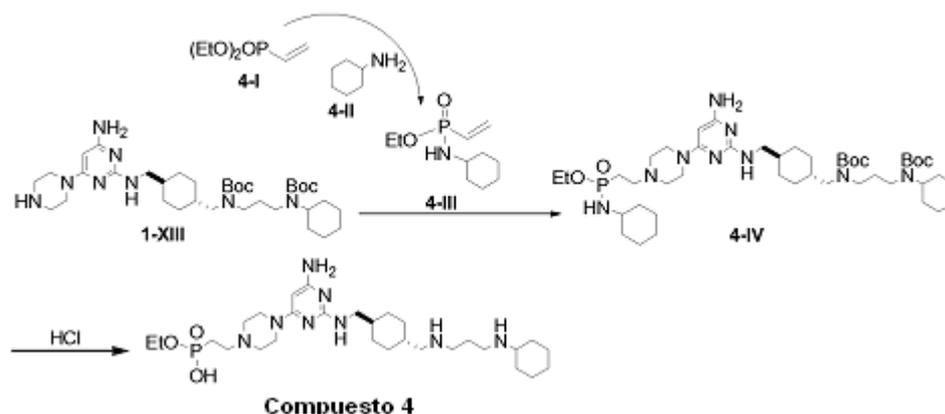
20 El Compuesto Intermedio 2-II se preparó como se describe en el Ejemplo 2.

A una solución de 2-II (300 g) en CH₂Cl₂ (1800 ml) se añadió TMSBr (450 g, 8 equiv.) a 10-15 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La solución se concentró hasta retirar el TMSBr y el disolvente al vacío a 40 °C. Se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla para disolver el residuo. El TMSBr y el disolvente se retiraron al vacío de nuevo para obtener 360 g de sólido en bruto después del secado al vacío (< 0,1 kPa) durante 3 horas. A continuación, el sólido en bruto se lavó con 7,5 l de IPA/MeOH (9/1) para proporcionar el compuesto 3 (280 g) después de filtración y secado a 25 °C al vacío (< 0,1 kPa) durante 3 horas. La cristalización con EtOH proporcionó la sal de bromhidrato del compuesto 3 (190 g). CI-EM (M⁺ + 1): 567,0.

La sal de bromhidrato del compuesto 3 (5,27 g) se disolvió en 20 ml de agua se trató con amoníaco acuoso concentrado (pH = 9-10), y la mezcla se evaporó al vacío. El residuo en agua (30 ml) se aplicó en una columna (100 ml, 4,5 x 8 cm) de 50 WX8 de Dowex (forma de H⁺, malla de 100-200) y se eluyó (tasa de elución, 6 ml/min). La elución se realizó con agua (2000 ml) y a continuación con amoníaco acuoso 0,2 M. El eluato de amoníaco que absorbe UV se evaporó hasta sequedad para proporcionar la sal de amoníaco del compuesto 3 (2,41 g). CI-EM (M⁺ + 1): 567,3.

La sal de amoníaco del compuesto 3 (1,5 g) disolvió en agua (8 ml) y se alcalinizó con amoníaco acuoso concentrado (pH = 11), y la solución de mezcla se aplicó en una columna (75 ml, 3 x 14 cm) de 1 X 2 de Dowex (formas de acetato, malla de 100-200) y se eluyó (tasa de elución, 3 ml/min). La elución se realizó con agua (900 ml) y a continuación con ácido acético 0,1 M. El eluato de ácido acético que absorbe UV se evaporó T, y el residuo se codestiló con agua (5 x 50 ml) para proporcionar el compuesto 3 (1,44 g). CI-EM (M⁺ + 1): 567,4.

45

Ejemplo 4: Preparación del Compuesto 4

5 El Compuesto Intermedio 1-XIII se obtuvo durante la preparación del compuesto 1.

A una solución de fosfonato de dietil vinilo (4-I, 4 g) en CH_2Cl_2 (120 ml) se añadió cloruro de oxalilo (15,5 g, 5 equiv.) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 36 horas. La mezcla se concentró al vacío en un rotavapor para proporcionar de forma cuantitativa el fosforocloridato correspondiente, que se añadió a una mezcla de ciclohexilamina (4-II, 5,3 g, 2,2 equiv.), CH_2Cl_2 (40 ml), y Et_3N (6,2 g, 2,5 equiv.). La mezcla se agitó a 35 °C durante 36 horas, y a continuación se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó para proporcionar 4-III (4,7 g, rendimiento de un 85 %) en forma de un aceite de color marrón.

15 El compuesto 4-III (505 mg) se añadió a una solución del compuesto intermedio 1-XIII (500 mg) en MeOH (4 ml). La solución se agitó a 45 °C durante 24 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/ MeOH = 4:1) para proporcionar el compuesto intermedio 4-IV (420 mg) con un rendimiento de un 63 %.

20 Una solución de HCl en éter (5 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 4-IV (420 mg) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró retirando el disolvente. El residuo resultante se lavó con éter para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto 4 (214 mg).

CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 595,1

25 **Ejemplo 5:** Preparación del Compuesto 17

El compuesto 17 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó 1-bromopropilfosfonato de dietil en presencia de K_2CO_3 en CH_3CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.

30 CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 637,5

Ejemplo 6: Preparación del Compuesto 18

35 El compuesto 18 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó 1-bromopropilfosfonato de dietil en presencia de K_2CO_3 en CH_3CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.

CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 581,4

40 **Ejemplo 7:** Preparación del Compuesto 19

El compuesto 19 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó 1-bromometilfosfonato de diisopropilo en presencia de K_2CO_3 en CH_3CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.

45 CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 553,3

Ejemplo 8: Preparación del compuesto 21

El compuesto 21 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

50 CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 637,4

Ejemplo 9: Preparación del compuesto 22

El compuesto 22 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

5 CI-EM (M⁺+1): 581,2

Ejemplo 10: Preparación del compuesto 23

10 El compuesto 23 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 4 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 609,4

15 Ejemplo 11: Preparación del compuesto 24

El compuesto 24 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

20 CI-EM (M⁺+1): 651,4

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 28

25 El compuesto 28 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 636,8

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 29

30 El compuesto 29 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

35 CI-EM (M⁺+1): 581,1

Ejemplo 14: Preparación del compuesto 30

40 El compuesto 30 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 651,5

Ejemplo 15: Preparación del compuesto 31

45 El compuesto 31 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 595,4

50 Ejemplo 16: Preparación del compuesto 32

El compuesto 32 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

55 CI-EM (M⁺+1): 637,1

Ejemplo 17: Preparación del compuesto 33

60 El compuesto 33 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 581,1

Ejemplo 18: Preparación del compuesto 34

65

El compuesto 34 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 651,5

5

Ejemplo 19: Preparación del compuesto 35

El compuesto 35 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

10

CI-EM (M⁺+1): 595,5

Ejemplo 20: Preparación del compuesto 36

15 El compuesto 36 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó (S)-(-)-2-*t*-butil-2-piperazincarboxamida en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 666,5

20

Ejemplo 21: Preparación del compuesto 37

El compuesto 37 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó (S)-(-)-2-*t*-butil-2-piperazincarboxamida en lugar de piperazina.

25

CI-EM (M⁺+1): 736,5

Ejemplo 22: Preparación del compuesto 38

30 El compuesto 38 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó (S)-(-)-2-*t*-butil-2-piperazincarboxamida en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 680,5

35

Ejemplo 23: Preparación del compuesto 39

El compuesto 39 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó 2,6-dimetilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 665,5

40

Ejemplo 24: Preparación del compuesto 40

El compuesto 40 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó 2,6-dimetilpiperazina en lugar de piperazina.

45

CI-EM (M⁺+1): 609,5

Ejemplo 25: Preparación del compuesto 41

50 El compuesto 41 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó 2-fenilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 699,5

55

Ejemplo 26: Preparación del compuesto 42

El compuesto 42 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó 2-fenilpiperazina en lugar de piperazina.

60

CI-EM (M⁺+1): 643,4

Ejemplo 27: Preparación del compuesto 43

65 El compuesto 43 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó 2-fenilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 713,5

Ejemplo 28: Preparación del compuesto 44

- 5 El compuesto 44 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó 2-fenilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 657,4

10 Ejemplo 29: Preparación del compuesto 45

El compuesto 45 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 2 excepto en que se usó dihidrobromhidrato de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de piperazina.

15 CI-EM (M⁺+1): 635,5

Ejemplo 30: Preparación del compuesto 46

- 20 El compuesto 46 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 3 excepto en que se usó dihidrobromhidrato de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 579,4

Ejemplo 31: Preparación del compuesto 47

- 25 El compuesto 47 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó diclorhidrato de 6,9-diaza-espiro[4,5]decano en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 691,5

30 Ejemplo 32: Preparación del compuesto 48

El compuesto 48 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó diclorhidrato de 6,9-diaza-espiro[4,5]decano en lugar de piperazina.

35 CI-EM (M⁺+1): 635,5

Ejemplo 33: Preparación del compuesto 49

- 40 El compuesto 49 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 5 excepto en que se usó diclorhidrato de 1,4-diaza-espiro[5,5]undecano en lugar de piperazina.

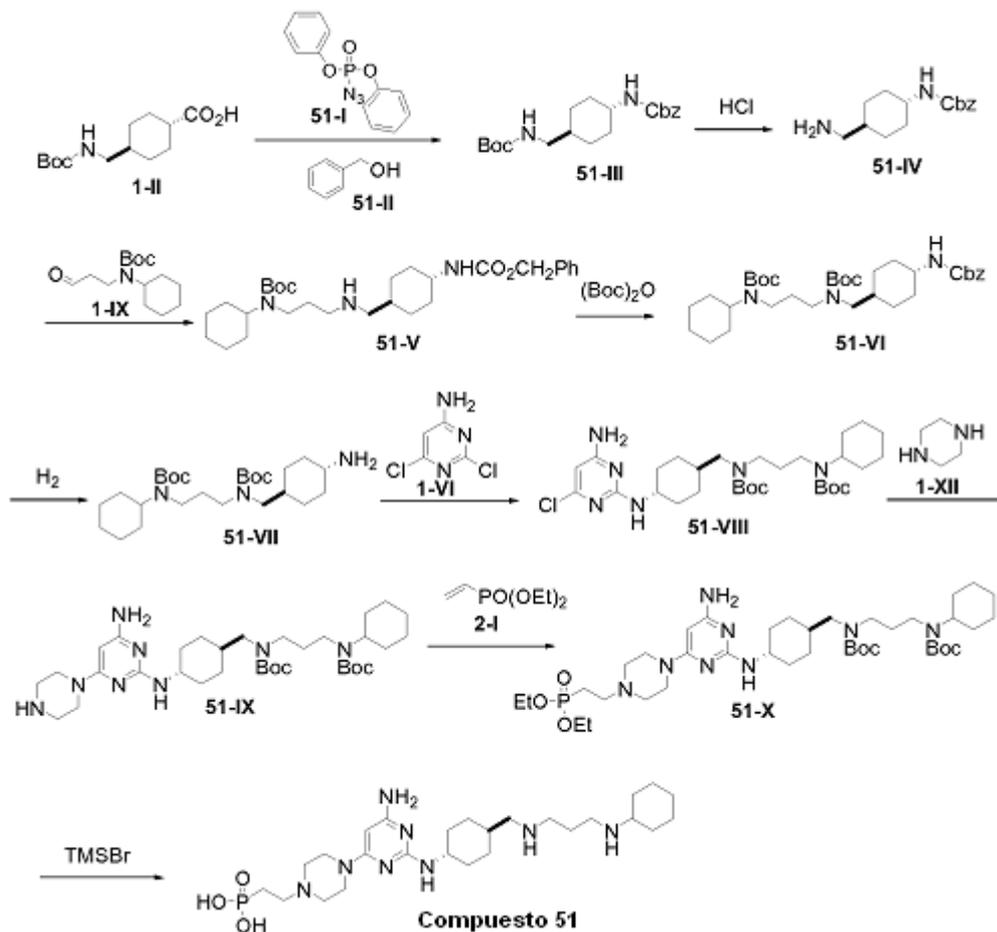
CI-EM (M⁺+1): 705,5

45 Ejemplo 34: Preparación del compuesto 50

El compuesto 50 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto en que se usó diclorhidrato de 1,4-diaza-espiro[5,5]undecano en lugar de piperazina.

50 CI-EM (M⁺+1): 649,5

Ejemplo 35: Preparación del compuesto 51



5 El Compuesto Intermedio 1-II se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

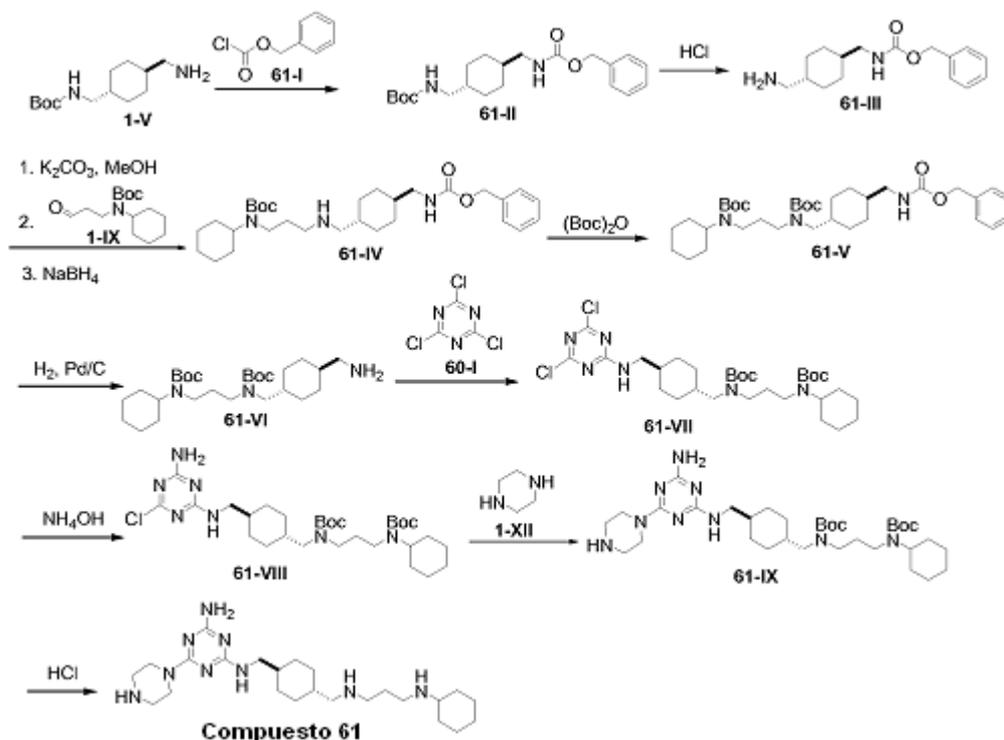
A una suspensión del compuesto intermedio 1-II (31,9 g) en tolueno (150 ml) se añadieron éster de difenilo del ácido fosforazídico (51-I, 32,4 g) y Et_3N (11,9 g) a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y a continuación se enfrió a 25 °C. Después de añadir alcohol bencílico (51-II, 20 g), la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante un periodo adicional de 3 horas y a continuación se calentó a 120 °C durante una noche. A continuación se concentró y se disolvió de nuevo en EtOAc y H_2O . La fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con EtOAc . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2,5 N, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{Hexano} = 1:2$) para proporcionar el Compuesto Intermedio 51-III (35 g) con un rendimiento de un 79 %.

Una solución del compuesto intermedio 51-III (35 g) tratado con 4 N $\text{HCl}/\text{dioxano}$ (210 ml) en MeOH (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añadió éter (700 ml), la solución se filtró. El sólido se secó al vacío. Se añadió K_2CO_3 a una suspensión de este sólido en CH_3CN e *iso*-propanol a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió agua, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando CH_2Cl_2 y MeOH como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 51-IV (19 g) con un rendimiento de un 76 %.

El Compuesto Intermedio 1-IX (21 g) se añadió a una solución del compuesto intermedio 51-IV (19 g) en CH_2Cl_2 (570 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (23 g) a 25 °C durante una noche. A continuación, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 al residuo resultante. La mezcla se extrajo a continuación con CH_2Cl_2 . La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando EtOAc y MeOH como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 51-V (23,9 g) con un rendimiento de un 66 %.

- Una solución del compuesto intermedio 51-V (23,9 g) y Boc₂O (11,4 g) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió al Et₃N (5,8 ml) a 25 °C durante una noche. La solución se concentró a continuación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando EtOAc y Hexano como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 51-VI (22 g) con un rendimiento de un 77 %. Se añadió Pd al 10 %/C (2,2 g) alguna suspensión del compuesto intermedio 51-VI (22 g) en MeOH (44 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una noche, se filtró con ese concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando EtOAc y MeOH como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 51-VII (16,5 g) con un rendimiento de un 97 %.
- Se permitió que el Compuesto Intermedio 51-VII (16,5 g) y Et₃N (4,4 ml) en 1-pentanol (75 ml) reaccionaran con 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (1-VI, 21 g) a 120 °C durante una noche. A continuación, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando EtOAc y hexano como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 51-VIII (16,2 g) con un rendimiento de un 77 %.
- Una solución del compuesto intermedio 51-VIII (16,2 g) y piperazina (1-XII, 11,7 g) en 1-pentanol (32 ml) se añadió a Et₃N (3,3 ml) a 120 °C durante una noche. A continuación, la solución se concentró, el residuo se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se recoge y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando de EtOAc/ MeOH a NH₄OH al 28 %/MeOH como un eluyente) para proporcionar el Compuesto Intermedio 51-IX (13,2 g) con un rendimiento de un 75 %.
- El fosfonato de dietil vinilo (2-I) se trató con 51-IX como se describe en el Ejemplo 3 para proporcionar la sal de bromhidrato del compuesto 51.
- CI-EM (M⁺ + 1): 553,3
- Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 52
- El compuesto 52 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 4 experto en que se usó el compuesto intermedio 51-IX en lugar del compuesto intermedio 1-XIII.
- CI-EM (M⁺ + 1): 581,2
- Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 53
- El compuesto 53 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 excepto en que se usó 1-bromopropilfosfonato de dietilo en presencia de K₂CO₃ en CH₃CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.
- CI-EM (M⁺ + 1): 567,2
- Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 54
- El compuesto 54 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.
- CI-EM (M⁺ + 1): 566,7
- Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 55
- El compuesto 55 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 37 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.
- CI-EM (M⁺ + 1): 580,7

Ejemplo 40: Preparación del Compuesto Intermedio 61



5 El Compuesto Intermedio 1-V se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

Una solución de compuesto 1-V (120 g) y Et₃N (150 g, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,6 l) se hizo reaccionar con cloroformiato de bencilo (61-I, 84 g, 1 equiv.) a -10 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado.

10 El Compuesto Intermedio 61-II (167 g) se trató con HCl 4 N/dioxano (280 ml) en MeOH (1,2 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añadió éter, la solución se filtró. El sólido obtenido de este modo se secó al vacío. A una solución del sólido mencionado anteriormente en MeOH se añadió K₂CO₃ a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 hora, la solución se filtró y se añadió el compuesto intermedio 1-IX (101,2 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación se añadió NaBH₄ (12 g) a 25 °C y la mezcla se agitó durante una noche. La solución se concentró a continuación y se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 61-IV (100 g) con un rendimiento de un 32 %.

20 Se añadió Et₃N (29,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 61-IV (80 g) y Boc₂O (5 g) en CH₂Cl₂ (200 ml) a 25 °C. La solución se agitó durante una noche y la cocina que se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc como un eluyente) para proporcionar el compuesto intermedio 61-V (80 g) con un rendimiento de un 84 %.

25 La hidrogenación catalítica de 61-V (38 g) con Pd/C (10 %, 3,8 g) en atmósfera de H₂ (1 atm) en MeOH proporcionó el compuesto intermedio 61-VI (29 g).

30 El compuesto intermedio 61-VI (26,1 g) disuelto en THF (200 ml) y N,N-disopropiletilamina (7,8 g) disuelta en THF (200 ml) se añadieron simultáneamente a la solución de triazina 60-I (10 g) en THF (200 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 2 horas para obtener un sólido. La filtración proporcionó el compuesto 61-VII, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

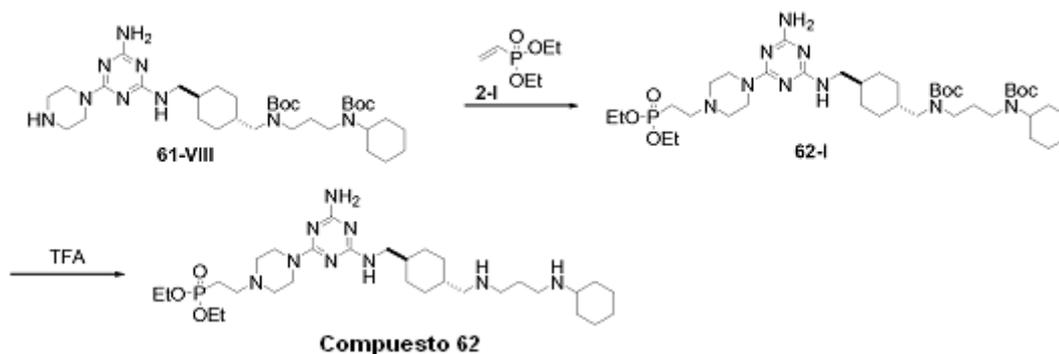
35 A una solución de compuesto 61-VII (30 g) en THF (1000 ml) se añadió solución ac. de hidróxido de amonio (50 ml) a 25 °C. Después de 15 horas, el THF se evaporó a presión reducida y el compuesto 61-VIII precipitó, se filtró, y se secó para proporcionar 23,9 g de 61-VIII con un rendimiento global de un 70 %.

Al compuesto 61-VIII (2,0 g) y piperazina (1-XII, 0,83 g) en 1-pentanol (3 ml) se añadió Et₃N (0,97 g) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de

etilo (480 ml) a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución se agitó durante 1 hora. La sal de Et₃NHCl se filtró y la solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc/ MeOH = 2:8) para proporcionar 61-IX (1,0 g) con un rendimiento de un 46 %.

- 5 Una solución de HCl en éter (5 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 61-IX (420 mg) en CH₂Cl₂ (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró mediante retirada del disolvente. El residuo resultante se lavó con éter para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto 61 (293 mg). CI-EM (M⁺ + 1): 460,0

10 Ejemplo 41: Preparación del Compuesto 62



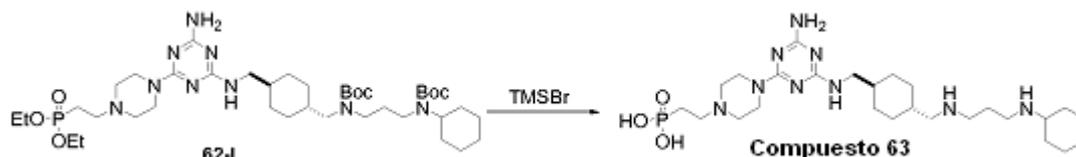
El Compuesto Intermedio 61-VIII se preparó como se describe en el Ejemplo 40.

- 15 Se añadió vinilfosfonato de dietilo (2-I, 213 mg) a una solución del compuesto intermedio 61-VIII (570 mg) en MeOH (20 ml). La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas. La solución se concentró a continuación y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/ MeOH = 5/1) para proporcionar el compuesto intermedio 62-I (290 mg) con un rendimiento de un 42 %.

- 20 Una solución de TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 62-I (430 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y se concentró mediante retirada del disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/MeOH = 1/1) para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto 62 (175 mg).

- 25 CI-EM (M⁺+1): 642,4

Ejemplo 42: Preparación del Compuesto 63



- 30 El Compuesto Intermedio 62-I se preparó como se describe en el Ejemplo 41.

- 35 Una solución de compuesto 62-I (610 mg) y bromuro de trimetilsililo (1,21 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) se agitó a 25 °C durante 72 horas. La solución se concentró a continuación al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo-naranja. La cristalización en EtOH proporcionó la sal de bromhidrato del compuesto 63 (189 mg).

CI-EM (M⁺+1): 568,0

40 Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 74

El compuesto 74 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 41 excepto en que se usó 1-bromopropilfosfonato de dietilo en presencia de K₂CO₃ en CH₃CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.

- 45 CI-EM (M⁺+1): 638,2

Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 75

El compuesto 75 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 excepto en que se usó 1-bromopropilfosfonato de dietilo en presencia de K_2CO_3 en CH_3CN en lugar de fosfonato de dietil vinilo.

CI-EM (M^{+1}): 582,0

5

Ejemplo 45: Preparación del compuesto 80

El compuesto 80 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 41 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

10

CI-EM (M^{+1}): 638,5

Ejemplo 46: Preparación del compuesto 81

15 El compuesto 81 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M^{+1}): 582,4

20

Ejemplo 47: Preparación del compuesto 82

El compuesto 82 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

25

CI-EM (M^{+1}): 652,5

Ejemplo 48: Preparación del compuesto 83

30 El compuesto 83 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó homopiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M^{+1}): 596,4

35

Ejemplo 49: Preparación del compuesto 84

El compuesto 84 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 41 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M^{+1}): 638,3

40

Ejemplo 50: Preparación del compuesto 85

El compuesto 85 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

45

CI-EM (M^{+1}): 582,2

Ejemplo 51: Preparación del compuesto 86

50 El compuesto 86 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M^{+1}): 652,5

55

Ejemplo 52: Preparación del compuesto 87

El compuesto 87 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó (R)-(-)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

60

CI-EM (M^{+1}): 596,2

Ejemplo 53: Preparación del compuesto 88

65 El compuesto 88 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 582,4

Ejemplo 54: Preparación del compuesto 89

- 5 El compuesto 89 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 652,5

10 Ejemplo 55: Preparación del compuesto 90

El compuesto 90 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó (S)-(+)-2-metilpiperazina en lugar de piperazina.

15 CI-EM (M⁺+1): 596,0

Ejemplo 56: Preparación del compuesto 91

- 20 El compuesto 91 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó (S)-(-)-2-*t*-butil-2-piperazincarboxamida en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 737,6

Ejemplo 57: Preparación del compuesto 92

- 25 El compuesto 92 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó (S)-(-)-2-*t*-butil-2-piperazincarboxamida en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 681,5

- 30 Ejemplo 58: Preparación del compuesto 93

El compuesto 93 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó 2,6-dimetilpiperazina en lugar de piperazina.

- 35 CI-EM (M⁺+1): 666,5

Ejemplo 59: Preparación del compuesto 94

- 40 El compuesto 94 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó 2,6-dimetilpiperazina en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 610,4

45 Ejemplo 60: Preparación del compuesto 95

El compuesto 95 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó 2-fenilpiperazina en lugar de piperazina.

50 CI-EM (M⁺+1): 658,4

Ejemplo 61: Preparación del compuesto 96

- 55 El compuesto 96 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 excepto en que se usó diclorhidrato de 6,9-diaza-espiro[4,5]decano en lugar de piperazina.

CI-EM (M⁺+1): 692,5

Ejemplo 62: Preparación del compuesto 97

- 60 El compuesto 97 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó diclorhidrato de 6,9-diaza-espiro[4,5]decano en lugar de piperazina.

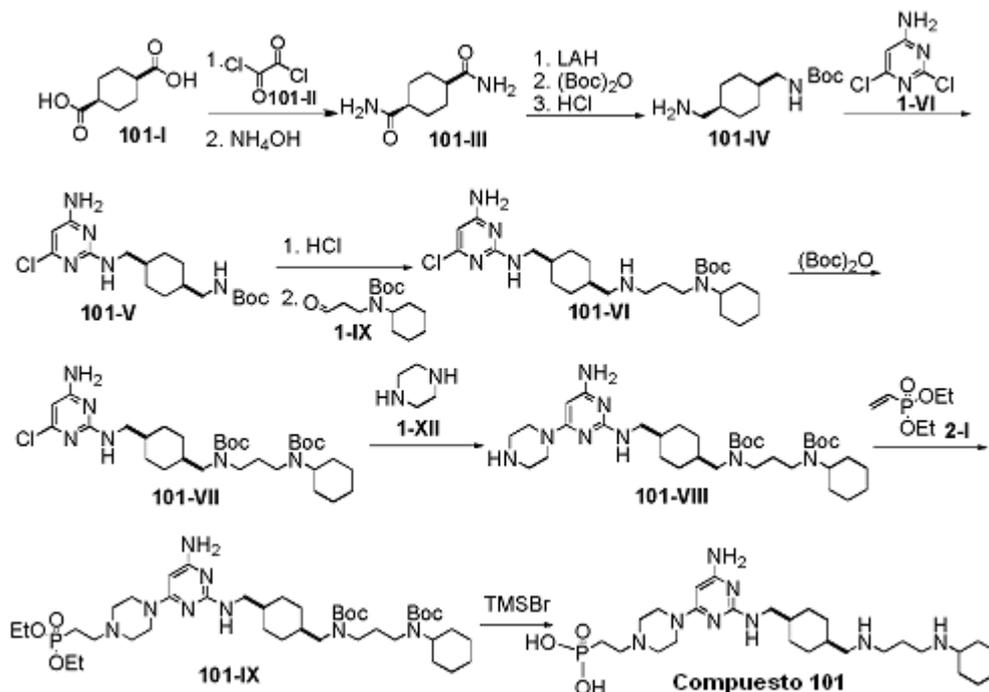
CI-EM (M⁺+1): 636,5

- 65 Ejemplo 63: Preparación del compuesto 98

El compuesto 98 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 44 excepto en que se usó diclorhidrato de 1,4-diaza-espiro[5,5]undecano en lugar de piperazina.

5 CI-EM ($M^+ + 1$): 650,5

Ejemplo 64: Preparación del compuesto 101



10 A ácido *cis*-1,4-ciclohexanodicarboxílico (101-I, 10 g) en THF (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (101-II, 15,5 g) a 0 °C y a continuación DMF (unas pocas gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se concentró y el residuo se disolvió en THF (100 ml). La solución de mezcla se añadió hidróxido de amonio (80 ml) y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró y se filtró para producir el producto en bruto 101-III (7,7 g).

15 El compuesto 101-III (7,7 g) en THF (200 ml) se añadió lentamente a LiAlH₄ (8,6 g) en solución de THF (200 ml) a 0 °C. La solución de mezcla se agitó a 65 °C durante 15 horas. Se añadió NaSO₄·10H₂O a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el filtrado y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadieron Et₃N (27 g) y (Boc)₂O (10 g) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 15 h, y a continuación se concentró para proporcionar el residuo resultante. Se añadió éter agresivo resultante. La filtración y el secado al vacío proporcionaron el producto en bruto sólido 101-IV (8,8 g).

20 Una solución del compuesto 101-IV (1,1 g) y Et₃N (1,7 g) en 1-pentanol (10 ml) se hizo reaccionar con 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (1-VI, 910 mg) a 90 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución se agitó durante 1 hora. La sal de Et₃NHCl se retiró. El filtrado se concentró y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc/Hex = 1:2) para proporcionar el producto deseado 101-V (1,1 g, rendimiento de un 65 %).

25 Una solución del compuesto intermedio 101-V (1,1 g) se trató con HCl 4 N/dioxano (10 ml) en MeOH (10 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró, se filtró, y se secó al vacío (< 1,3 kPa). Para la neutralización, K₂CO₃ (3,2 g) se añadió a la solución de sal de HCl en MeOH (20 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas (pH > 12) y se filtró. El aldehído 1-IX (759 mg) se añadió al filtrado 0-10 °C. La reacción se agitó a 0-10 °C durante 3 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. A continuación, se añadió NaBH₄ (112 mg) a menos de 10 °C y la solución se agitó a 10-15 °C durante 1 hora. La solución se concentró hasta proporcionar un residuo, que a continuación se trató con CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se lavó con solución (ac) saturada de NH₄Cl. La fase de CH₂Cl₂ se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/28 % NH₄OH = 97/3) para proporcionar el compuesto intermedio 101-VI (1,0 g, rendimiento de un 66 %).

40

Se añadieron Et₃N (600 mg) y Boc₂O (428 mg) a la solución de 101-VI (1,0 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex = 1:1) para proporcionar el compuesto intermedio 101-VII (720 mg, rendimiento de un 60 %).

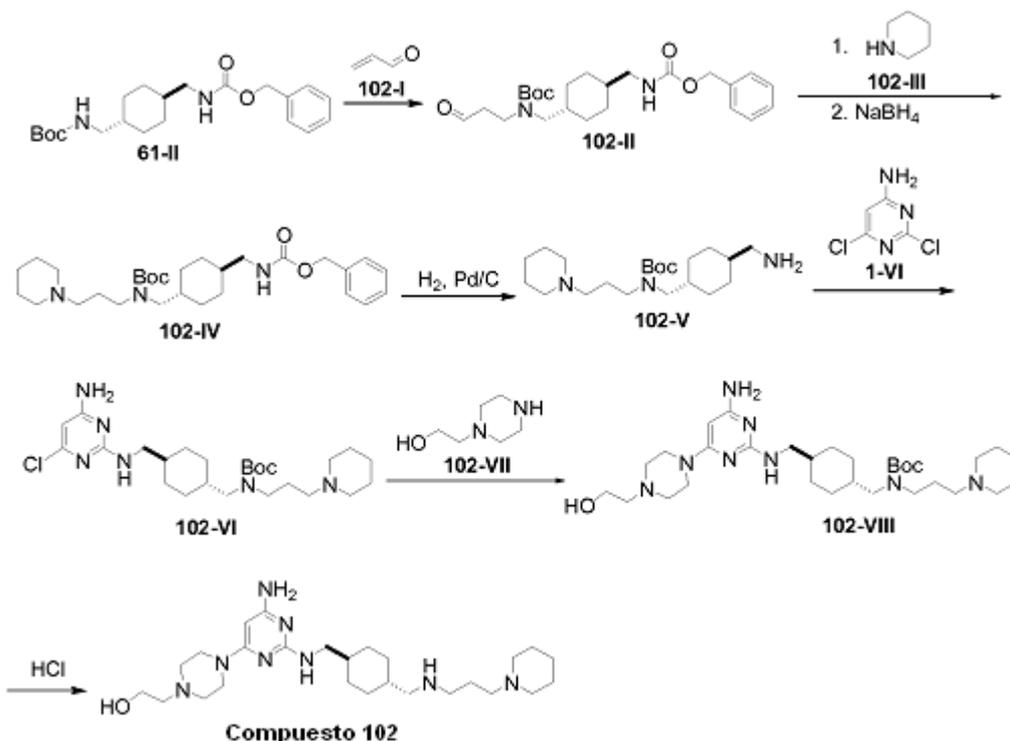
A una solución del compuesto 101-VII (720 mg) y piperazina (1-XII, 1,22 g) en 1-pentanol (10 ml) se añadió Et₃N (1,43 g) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 24 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a 25 °C. La solución se agitó durante 1 hora. La sal de Et₃NHCl se retiró y la solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc/MeOH = 2:8) para proporcionar 101-VIII (537 mg) con un rendimiento de un 69 %.

A una solución de 101-VIII (537 mg) en MeOH (11 ml) se añadió fosfonato de dietil vinilo (2-I, 201 mg) a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 24 horas. TLC y HPLC mostraron que la reacción se había completado. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 1:9) para proporcionar 101-IX (380 mg) con un rendimiento de un 57 %.

A una solución de 101-IX (210 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TMSBr (312 mg) a 10-15 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La solución se concentró hasta retirar el TMSBr y el disolvente al vacío a 40 °C, a continuación se añadió CH₂Cl₂ para disolver el residuo. A continuación se retiraron adicionalmente el TMSBr y el disolvente al vacío y se añadió CH₂Cl₂ durante cuatro veces de forma repetida. La solución se concentró hasta obtener la sal de bromhidrato del compuesto 101 (190 mg).

CI-EM (M⁺ + 1): 566,9

Ejemplo 65: Preparación del compuesto intermedio 102



El Compuesto Intermedio 61-II preparó como se describe en el Ejemplo 40.

Al compuesto intermedio 61-II (1,0 g) y ácido DL-10-alcanforsulfónico (150 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió acroleína (102-I, 446 mg) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex = 1:1) para proporcionar el compuesto intermedio 102-II (180 mg) con un rendimiento de un 16 %.

El Compuesto Intermedio 102-II (1,13 g) y piperidina (102-III, 222 mg) se disolvieron en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó en 0 °C durante 3 horas. Se añadió NaBH₄ (119 mg) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora. La solución se concentró y se añadió CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con solución de solución (ac) saturada de NH₄Cl. La fase de CH₂Cl₂ se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex = 1:1) para proporcionar el compuesto intermedio 102-IV (737 mg) con un rendimiento de un 56 %.

El compuesto 102-IV (737 mg) y Pd/C (10 %, 20 mg) en MeOH (10 ml) se agitaron a H₂ (101,3 kPa) durante 18 horas. La filtración a través de una columna Celite y la retirada del MeOH proporcionaron el compuesto intermedio 102-V (580 mg).

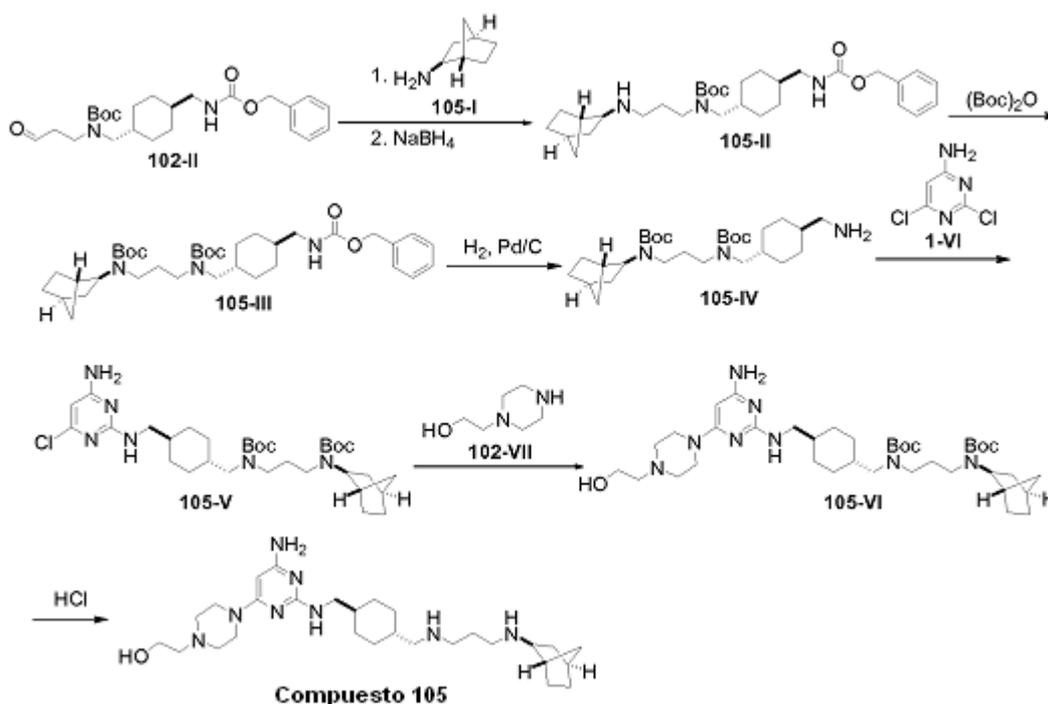
Una solución del compuesto 102-V (580 mg) y Et₃N (480 mg) en 1-pentanol (10 ml) se hizo reaccionar con 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (1-VI, 258 mg) a 120 °C durante 15 horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex = 1:2) para proporcionar el compuesto intermedio 102-VI (420 mg) con un rendimiento de un 54 %.

El compuesto 102-VI (50 mg) en *N*-(2-hidroxi-etilo)piperazina (102-VII, 1 ml) se agitaron a 120 °C durante 15 horas. A la mezcla se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) a 25 °C. La solución se lavó con agua. Después de la retirada del Cl₂CH₂, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Cl₂CH₂/ MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto intermedio 102-VIII (15 mg) con un rendimiento de un 25 %.

Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 N, 2 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 102-VIII (15 mg) en CH₂Cl₂ (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró mediante la retirada del disolvente. El residuo resultante se lavó con éter para proporcionar la sal de clorhidrato de compuesto 102 (11 mg).

CI-EM (M⁺+1): 489,3

Ejemplo 106: Preparación del compuesto intermedio 105



El Compuesto Intermedio 102-II se preparó como se describe en el Ejemplo 65.

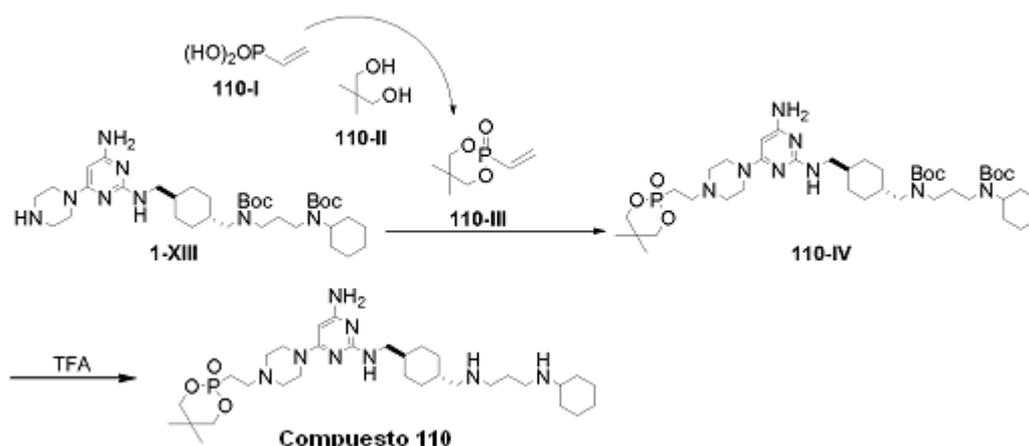
El compuesto 102-II (1000 mg) y *exo*-2-aminonorborno (105-I, 257 mg) en MeOH (10 ml) se agitaron a 0 °C durante 3 horas. A continuación se añadió NaBH₄ (87,5 mg) a 0 °C durante un período de 1 hora. La solución se concentró, se inactivó con NH₄Cl (ac), y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ anhidro, y se concentraron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/28 % NH₄OH = 97/3) para proporcionar el compuesto intermedio 105-II (1000 mg, rendimiento de un 82 %).

Una solución del compuesto intermedio 105-II (1000 mg), Et₃N (210 mg) y Boc₂O (455 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a 25 °C durante 15 horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/ Hexano = 1/1) para proporcionar el compuesto intermedio 105-III (907 mg, rendimiento de un 76 %).

Una solución del compuesto intermedio 105-III (907 mg) y Pd/C (20 mg) en MeOH (10 ml) se agitó a H₂ (balón) a 25 °C durante 18 horas. El filtrado se obtuvo por filtración a través de una columna de Celite y el MeOH se retiró para proporcionar el compuesto intermedio 105-IV (740 mg).

- 5 Se añadió Et₃N (454 mg) a una solución del compuesto intermedio 105-IV (740 mg) y 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (1-VI, 246 mg) en 1-pentanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 15 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/ Hexano = 1/2) para proporcionar el compuesto intermedio 105-V (420 mg, rendimiento de un 45 %).
- 10 Una solución del compuesto intermedio 105-V (50 mg) en *N*-(2-hidroxiethyl)piperazina (1 ml) se agitó a 120 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con Cl₂CH₂ (10 ml). La solución de reacción se lavó con agua, se secó con MgSO₄ anhidrido, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Cl₂CH₂/MeOH = 9/1) para proporcionar el compuesto intermedio 105-VI (10 mg, rendimiento de un 17 %).
- 15 Una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 105-VI (10 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró mediante retirada del disolvente. El residuo resultante se lavó con éter para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto 105 (8 mg).
- 20 CI-EM (M⁺+1): 515,4

Ejemplo 67: Preparación del compuesto 110



- 25 El Compuesto Intermedio 1-XIII se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

A una solución de ácido vinilfosfónico (110-I, 550 mg) en CH₂Cl₂ seco (17 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (3,9 g) y DMF (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, y se concentró para proporcionar de forma cuantitativa el fosfocloridato correspondiente. El fosfocloridato se añadió a una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (110-II, 530 mg), CH₂Cl₂ seco (17 ml), y Et₃N (3,1 g) a -70 °C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. A continuación se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), de filtro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/ MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto 110-III (65 mg, rendimiento de un 7 %) en forma de un aceite de color marrón.

El compuesto 110-III (65 mg) se añadió a una solución del compuesto intermedio 1-XIII (202 mg) en MeOH (4 ml). La solución se agitó a 65 °C durante 24 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/ MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto intermedio 110-IV (147 mg) con un rendimiento de un 48 %.

Una solución de TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 110-IV (147 mg) en CH₂Cl₂ (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto 110 (267 mg).

45 CI-EM (M⁺+1): 635,4

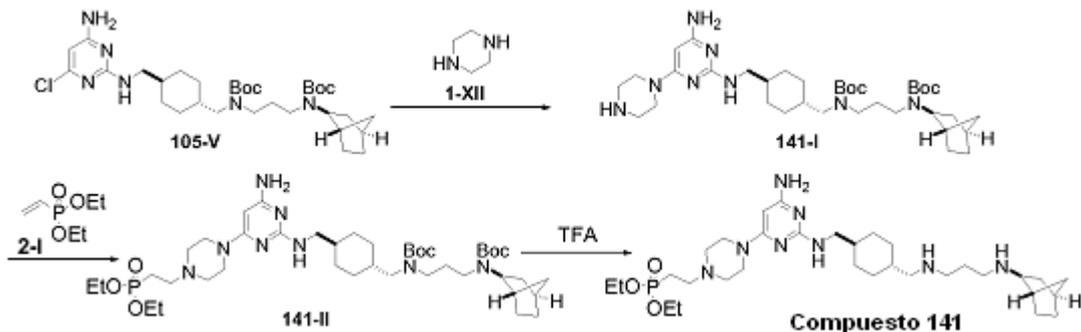
Ejemplo 68: Preparación del compuesto 111

El compuesto 111 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 67 excepto en que se usó alcohol 2-aminobencílico en lugar de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol.

CI-EM ($M^+ + 1$): 654,4

Ejemplo 69: Preparación del compuesto 141

5



El Compuesto Intermedio 105-V se preparó como se describe en el Ejemplo 66.

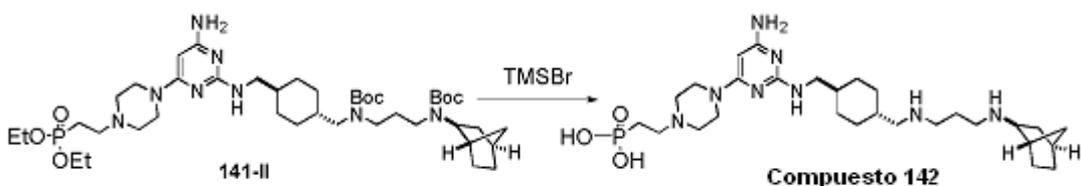
- 10 Al compuesto 105-V (1,7 g) y piperazina (1-XII, 1,4 g, 6 equiv.) en 1-pentanol (30 ml) se añadió Et_3N (1,66 g, 6,0 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 horas. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 8:2$) para proporcionar 141-I (1,5 g) con un rendimiento de un 82 %.

- 15 A una solución de 141-I (1,5 g) en MeOH (30 ml) se añadió fosfonato de dietil vinilo (2-I, 0,556 g, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 24 horas. TLC y HPLC mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 8/92$) para proporcionar 1,1 g de 141-II con un rendimiento de un 59 %.

- 20 Se añadió TFA (0,2 ml) a una solución del compuesto intermedio 141-II (100 mg) en CH_2Cl_2 (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentró retirando el disolvente para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto 141 (40 mg).

CI-EM ($M^+ + 1$): 635,4

25 Ejemplo 70: Preparación del compuesto 142



El Compuesto Intermedio 141-II se preparó como se describe en el Ejemplo 69.

- 30 A una solución de 142-II (1,0 g) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió TMSBr (1,46 g, 8 equiv.) a 10-15 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La solución se concentró hasta retirar el TMSBr y el disolvente al vacío a 40 °C. Se añadió CH_2Cl_2 a la mezcla para disolver el residuo. El TMSBr y el disolvente se retiraron al vacío de nuevo para obtener un sólido en bruto, que se lavó con IPA/MeOH (9/1) para proporcionar el compuesto 142 después de filtración y secado a 25 °C al vacío ($< 0,1$ kPa) durante 3 horas. La cristalización en EtOH proporcionó la sal de bromhidrato del compuesto 142 (530 mg).

CI-EM ($M^+ + 1$): 579,4

40 Ejemplo 71: Preparación del compuesto 143

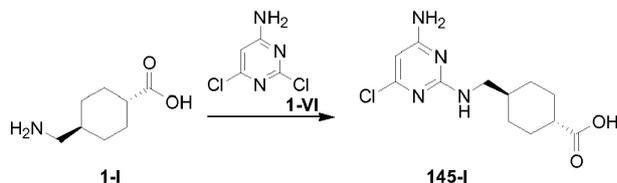
El compuesto 143 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 69 este tren que se usó ciclohexilmetanamina en lugar de exo-2-aminonorborano.

- 45 CI-EM ($M^+ + 1$): 637,5

Ejemplo 72: Preparación del compuesto 144

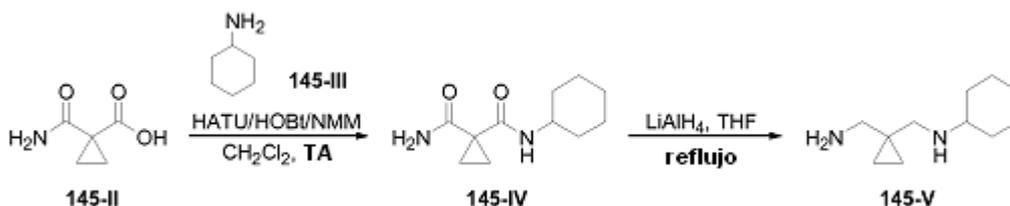
El compuesto 144 se preparó de la misma manera a la que se ha descrito en el Ejemplo 70 este tanque se usó ciclohexilmetanamina en lugar de *exo*-2-aminonorborano.

CI-EM ($M^+ + 1$): 581,4

Ejemplo 73: Preparación del compuesto intermedio 145-I

El compuesto 1-I (2,11 g, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (8,5 g, 5 equiv.) se disolvieron en CH_3CN/H_2O (1:2, 30 ml), y se añadió yoduro de *tetra*-butilo amonio como un catalizador. La mezcla se hizo reaccionar con 2,4-dicloro-6-aminopirimidina (1-VI, 2 g, 1 equiv.) a 90 °C durante 15 horas. La reacción se completó como se pone en evidencia con TLC. La mezcla se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente orgánico, y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (pH = 4-5) y a continuación se filtró. El sólido resultante se recogió, se lavó tres veces con agua (15 ml), y se secó al vacío para proporcionar el compuesto 145-I (2,8 g) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento de un 80 %.

CI-EM ($M^+ + 1$): 285,1

Ejemplo 74: Preparación del compuesto intermedio 145-V

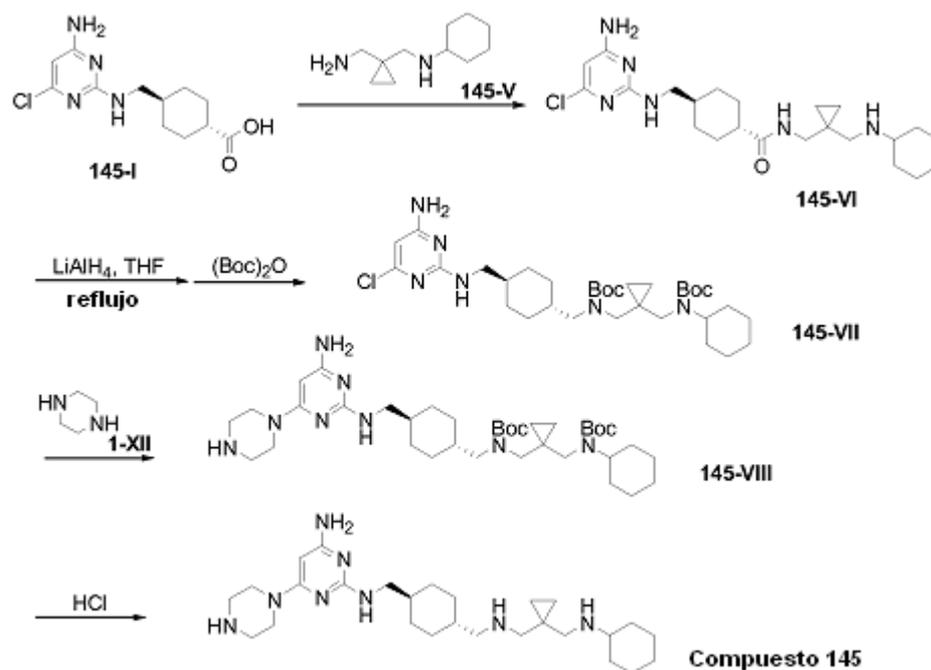
El compuesto ácido 1-carbamoyl-ciclopropanocarboxílico (145-II, 5 g, 1 equiv.), hexa-fluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-*tetra*-metiluronio (HATU, 22,85 g, 1,6 equiv.), y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 8,12 g, 1,6 equiv.) se suspendieron en CH_2Cl_2 (150 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadieron *N*-metilmorfolina (NMM, 16,5 ml, 4 equiv.) y ciclohexilamina (145-III, 5,2 ml, 1,2 equiv.) en la solución a 0-10 °C con agitación. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se completó como se pone en evidencia con TLC.

La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml cada uno), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 4:1) para proporcionar el compuesto 145-IV (6,3 g) en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento de un 80 %.

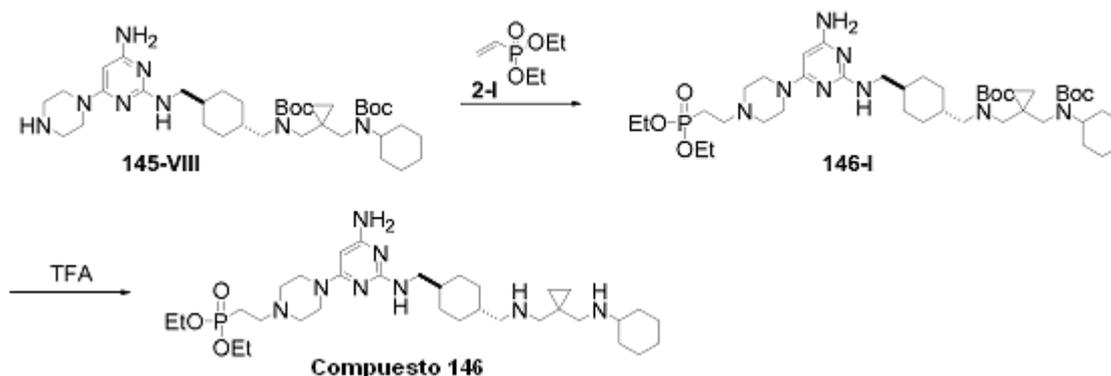
En atmósfera de nitrógeno, se añadió $LiAlH_4$ (4,8 g, 4 equiv.) en porciones pequeñas a una solución de 145-IV (6,3 g) en THF anhidro (150 ml), mientras que la temperatura se mantuvo entre 0 °C y 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calentó a reflujo durante otras 4 horas. La mezcla se enfrió y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) a 0 °C. Se permitió que calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 145-V (4,4 g) en forma de un aceite de color amarillo con rendimiento de un 80 %.

CI-EM ($M^+ + 1$): 183,1

Ejemplo 75: Preparación del compuesto intermedio 145



- 5 El compuesto 145-I (3,95 g, 1 equiv.), HATU (8,44 g, 1,6 equiv.), y HOBt (3,0 g, 1,6 equiv.) se suspendieron en CH_2Cl_2 (55 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadieron NMM (6,1 ml, 4 equiv.) y N-(1-(aminometil)ciclopropil)ciclohexanamina (145-V, 3,1 g, 1,2 equiv.) a 0–10 °C con agitación. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se completó como se pone en evidencia con TLC.
- 10 La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml cada uno), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 7:3$) para proporcionar el compuesto 145-VI (1,5 g) en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de un 30 %.
- 15 En atmósfera de nitrógeno, se añadió LiAlH_4 (267 mg, 2 equiv.) en porciones pequeñas a una solución de 145-VI (1,5 g) en THF anhidro (20 ml), mientras que la temperatura se mantuvo entre 0 °C y 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calentó a reflujo durante otras 4 horas. se enfrió y ser inactivo con solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml) a 0 °C. A continuación se permitió que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y a continuación se añadieron Et_3N (1,0 g, 3 equiv.) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,8 g, 2,5 equiv.) al filtrado a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 15 horas, la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{Hexano} = 4:1$) para proporcionar el compuesto 145-VII (940 mg) en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de un 69 %.
- 20 Al compuesto 145-VII (940 mg) y piperazina (1-XII, 382 mg, 3 equiv.) en 1-pentanol (3 ml) se añadió Et_3N (450 mg, 3 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas momento en el que la reacción se completó como se pone en evidencia con TLC. Se añadió acetato de etilo (5 ml) a la mezcla de reacción a 25 °C. La solución se agitó durante 1 hora y, después de la retirada de la sal de Et_3NHCl por filtración, se concentró y se purificó mediante gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 7:3$) para proporcionar 145-VIII (570 mg) con un rendimiento de un 56 %.
- 25 Una solución del compuesto intermedio 145-VIII (100 mg) se trató con HCl 4 N/dioxano (2 ml) en CH_2Cl_2 (1 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 horas. La reacción se completó como se pone en evidencia con TLC. La mezcla se concentró hasta proporcionarlas a de clorhidrato del compuesto 145 (55 mg).
- 30
- 35 CI-EM ($\text{M}^+ + 1$): 485,0

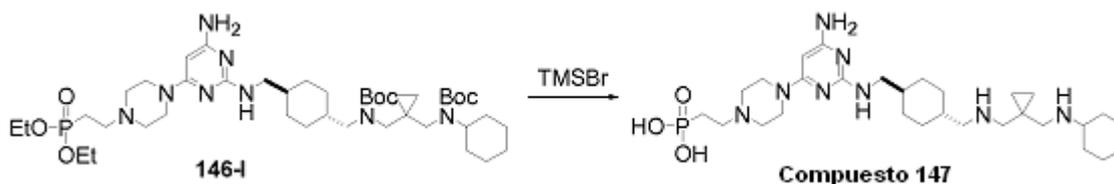
Ejemplo 76: Preparación del compuesto 146

5 El Compuesto Intermedio 145-VIII se obtuvo durante la preparación del compuesto 145.

A una solución de 145-VIII (520 mg) en MeOH (8 ml) se añadió fosfonato de dietil vinilo (2-I, 187 mg, 1,5 equiv.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 24 horas. La reacción se completó como se pone en evidencia con TLC. La solución se concentró y se purificó mediante gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 8/92) para proporcionar el compuesto 146-I (317 mg) en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido con un rendimiento de un 50 %.

Una solución de TFA al 20 %/CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió a una solución del compuesto intermedio 146-I (100 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentró retirando el disolvente para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto 146 (80 mg).

15 CI-EM (M⁺+ 1): 649,3

Ejemplo 77: Preparación del compuesto 147

20 El Compuesto Intermedio 146-I se obtuvo durante la preparación del compuesto 146.

A una solución de 146-I (200 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió TMSBr (0,3 ml, 8 equiv.) a 10~15 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas y a continuación se concentró para retirar el TMSBr y el disolvente al vacío a 40 °C. Se añadió CH₂Cl₂ para disolver el residuo. La mezcla se sometió a vacío de nuevo para obtener la sal de bromhidrato del compuesto 147 (150 mg).

30 CI-EM (M⁺+ 1): 593,3

Ejemplo 78: Ensayo de unión a GTP

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo para su eficacia en la unión al receptor CXCR4 usando un kit DELFIA de unión a GTP (Wallac Oy, Turku, Finlandia). El ensayo de unión a GTP DELFIA es un ensayo fluorométrico resuelto en el tiempo basado en un intercambio de GDP-GTP en subunidades de proteína G seguido por la activación de un receptor acoplado a proteína G mediante su agonista. Se usa Eu-GTP, un análogo de GTP no hidrolizable, para controlar la activación dependiente de agonista de la proteína G. Observar que la estimulación del receptor CXCR4 mediante SDF-1 conduce la sustitución de GDP por GTP en la subunidad α de la proteína G. El complejo de GTP-Gα resultante representa la forma activada de la proteína G. Véase Peltonen *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1998) 355: 275.

La membrana plasmática derivada de células HEK293 que expresan CXCR4 se suspendió en un tampón de ensayo (NaCl 50 mM, 100 mg/ml de saponina, MgCl₂ 3 mM, GDP 3 mM, BSA al 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). Se añadió una alícuota (4 µg de proteína) a cada pocillo de una AcroPlate (Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI). Después de la adición de los compuestos de ensayo

(10 mM en DMSO al 0,1 %) y SDF-1 (4 nM en el tampón de ensayo), la placa de ensayo se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente con agitación lenta durante 10 minutos. El Eu-GTP, obtenido en Wallac Oy Eu-GTP, se añadió a cada pocillo. La placa se incubó de nuevo durante 60 minutos y a continuación se lavó dos veces con una solución de lavado proporcionada en el kit de ensayo para terminar el ensayo. La unión de Eu-GTP se determinó basándose en la señal de fluorescencia detectada por un lector multi-marca Victor 2.

De forma inesperada, 28 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} (concentración necesaria para inhibir en un 50 % la unión de GTP-G α estimulada con SDF-1) a 20 nM, 83 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} entre a nM, 37 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} a 100-1000 nM.

Ejemplo 79: Ensayos de unión a radioligando

La competición de unión entre cada uno de los 114 compuestos de ensayo y SDF-1 humano determinó usando placas de filtro de fibra de vidrio (Millipore, Billerica, MA) como sigue a continuación:

Las placas de filtro de fibra de vidrio se revistieron previamente con 90 μ l de polietilimimina al 0,2 % durante 30 minutos y se aclararon con 100 μ l de agua destilada durante cuatro veces para reducir la unión no específica. Las membranas de células HEK293 transfectadas con CXCR4 humano (5-10 μ g de proteína/pocillo) en 70 μ l tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, albúmina de suero bovino al 0,5 %, NaCl 90 mM, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM) se incubaron con 20 μ l de un compuesto de ensayo y 10 μ l de [¹²⁵I]-SDF-1 (concentración final 150 pM) en placas de ensayo con fondo en U (Corning, Corning, NY). Después de 120 minutos a temperatura ambiente, la incubación terminó mediante la transferencia de la mezcla de reacción a pocillos de la placa de fibra de vidrio (80 μ l/pocillo) y se filtró mediante filtración al vacío (MultiScreen Vacuum Manifold, Millipore). La placa se lavó 4 veces con 80 μ l/pocillo de tampón de lavado (HEPES 20 mM, pH 7,4 y NaCl 90 mM) y a continuación se secó al aire durante una noche. Después de añadir a cada pocillo de la placa 35 μ l de un cóctel Supermix, se hizo el recuento de la radiactividad retenida en la placa con Trilux MicroBeta (PerkinElmer, Boston, MA).

50 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} (concentración necesaria para inhibir en un 50 % la unión de [¹²⁵I]-SDF-1 al receptor) a menos de 20 nM, 43 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} a 20-100 nM, y 21 compuestos de ensayo presentaban una CI_{50} a 100-1000 nM.

Ejemplo 80: Movilización de células madre

La eficacia de cinco compuestos para aumentar la movilización de células madre se sometió ensayo como sigue a continuación:

Cada compuesto se disolvió en solución salina. Cada una de las soluciones se administró a ratones BALB/c por vía intravenosa a 4 ml/kg. Se recogió en sangre entera a 1, 2, 3, 6, 18, y 24 horas después de la inyección intravenosa mediante punción cardíaca. Los ratones que reciben solución salina se usaron como control. Las muestras de sangre del mismo grupo (N = 3 en cada grupo) se combinaron y se hizo el recuento de los números de leucocitos totales usando exclusión con azul de tripano. Las células madre hematopoyéticas (CD34⁺) y células precursoras endoteliales (CD133⁺) se midieron usando tinción de superficie de anticuerpo y citometría de flujo (Beckman Coulter, Miami, FL). La significancia estadística se determinó usando un ANOVA de una vía. Las diferencias se consideraban significativas si los valores de P eran < 0,05.

Los resultados indican que todos los compuestos de ensayo aumentaban la movilización de células madre hematopoyéticas CD34⁺ y células precursoras endoteliales CD133⁺ en sangre periférica de una manera dependiente de la dosis. A las 1-3 horas después de una sola inyección, los compuestos aumentaron la circulación de las células CD34⁺ hasta 6,2-14,5 veces y de las células CD133⁺ hasta 5,2-10,7 veces.

Ejemplo 81: Efecto sinérgico en la movilización de células madre y células precursoras endoteliales

La eficacia de G-CSF solo y una combinación de G-CSF y un compuesto de ensayo en la movilización de células madre y células precursoras endoteliales también se sometió a ensayo de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 80. Los resultados indican que la combinación ejerció un efecto sinérgico en el aumento de movilización de CD34⁺ y CD133⁺. Las células CD34⁺ en circulación aumentaron hasta a aproximadamente 18,5 veces y las células CD133⁺ en circulación hasta aproximadamente 64,2 veces.

Ejemplo 82: Retinopatía inducida por oxígeno (modelo de retinopatía diabética)

Algunas ratas recién nacidas se colocaron en aire que contenía oxígeno al 50 % y aire que contenía oxígeno al 10 % de forma alternativa en un ciclo de 24 horas desde el nacimiento hasta 14 días para inducir angiogénesis retiniana resistente. Estas ratas se usaron como un modelo de retinopatía diabética.

Un compuesto de ensayo se disolvió en agua. Las soluciones a las concentraciones de 0,1-10 μ M se administraron a las ratas a través de inyección intravítrea (2 μ l/ojo). Las ratas con retinopatía inducida por oxígeno sin inyección de ningún compuesto de ensayo o inyectadas con vehículos se usaron como control. Todas las ratas se colocaron a

continuación en aire normal durante seis días antes de su sacrificio. La neovascularización se evaluó usando histoquímica de ADPasa y técnicas de análisis de imagen asistido por ordenador.

Los resultados indican que el compuesto de ensayo inhibía de forma eficaz la neovascularización de la retina.

Ejemplo 83: Neovascularización coroidea (modelo de degeneración macular relacionada con la edad)

Se generó neovascularización coroidea (CNV) mediante de ruptura de la membrana de Bruch inducida con láser en ratones C57BL/6J macho, de 4 a 6 semanas de edad. Con un cubreobjeto portátil como lente de contacto, se usó un fotocoagulador de láser de argón (532 nm) montado en una lámpara de hendidura para crear cuatro lesiones centradas alrededor de la cabeza del nervio óptico en la periferia media de la retina (tamaño de la aplicación 50 µm, 0,07 seg de duración, 260 mW). Un compuesto de ensayo se disolvió en agua. Las soluciones a las concentraciones de 1 a 100 µM se administraron a los ratones con CNV a través de inyección intravítrea (1 o 2 µl/o) inmediatamente después del tratamiento con láser. Los ratones con CNV sin tratamiento de compuestos de ensayo se usaron como control. Catorce días después del tratamiento con láser, todo los ratones sacrificaron y el crecimiento de CNV en los sitios de ruptura de la membrana de Bruch se evaluó usando montajes planos de coroides-esclerótica-RPE teñidos con fluorescencia a través de análisis de imágenes asistido por ordenador.

Los resultados indican que el compuesto de ensayo reducía la zona de neovascularización en un 34 %-59 %, en comparación con el control.

Ejemplo 84: Modelo de isquemia límbica

La eficacia de tres compuestos en el tratamiento de isquemia se sometió a ensayo usando un modelo de isquemia límbica.

La isquemia se indujo en la pata trasera izquierda de cada ratón BALB/c como se indica a continuación: la arteria femoral se ligó y se seccionó transversalmente en dos sitios de 0,20-0,30 cm de longitud proximal y distal a la ligadura. Cualquier otro vaso sanguíneo grande que era visible y distal a la ligadura también se seccionó transversalmente.

Cada compuesto se disolvió en solución salina y se administró por vía intravenosa a los ratones con isquemia límbica el día 4 y el día 8 después de la cirugía a la dosificación que varía de 0,5 mg/kg hasta la dosis máxima tolerada. Las patas traseras contralaterales derechas y los ratones que reciben solución salina se usaron como control. Los animales se observaron usando dos índices de isquemia semicuantitativos tres veces cada semana. Al alcance de la restauración del flujo de sangre se midió los días 1, 7, 14, 21, y 28 después de la cirugía usando un aparato para formación de imágenes Doppler con láser (PeriScan PIM II), que detecta el flujo (sangre/(área x tiempo)) de sangre. Además, la fuerza del músculo se midió usando un Medido de Fuerza de Agarre Digital (0167-005 L, Columbus Instruments). Se evaluó la formación de nuevos vasos en los músculos de las patas recogidos inmediatamente después del sacrificio el día 18 después de la cirugía. Para el análisis de densidad capilar, se realizó una tinción de inmunohistoquímica CD31. Se hizo el recuento de las células endoteliales recién formadas teñidas positivas en 10 campos con microscopio, y los datos se presentaron como células positivas/por campo de alta potencia. La significancia estadística se determinó usando ANOVA de una vía. Las diferencias se consideraban significativas si los valores de P eran < 0,05.

Todos los compuestos de ensayo presentaban eficacia en el aumento de la función de las patas traseras, aspecto, y resistencia del músculo, restauración del flujo sanguíneo, y aumento de la formación de nuevos vasos.

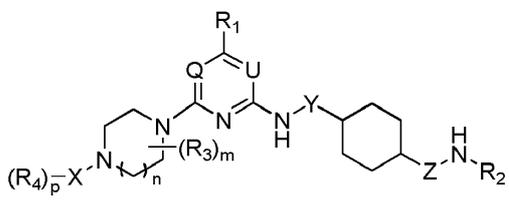
OTRAS REALIZACIONES

Todas las características que se desvelan en la presente memoria descriptiva se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica que se desvela en la presente memoria descriptiva se puede sustituir con una característica alternativa que sirve para una finalidad igual, equivalente, o similar. Por tanto, a menos que se indique expresamente de otro modo, cada característica desvelada es solamente un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

A partir de la descripción mencionada anteriormente, un experto en la materia puede discernir fácilmente las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse del espíritu y al alcance de la misma, puede hacer diversos cambios y modificaciones de invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Por lo tanto, otras realizaciones también están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto en la siguiente fórmula:



5

en la que

cada uno de Q y U es CH o N, con la condición de que al menos un de Q y U es N;

cada uno de X, Y, y Z, independientemente, es alquileno C₁₋₅ o está suprimido;

10 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

R₁ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_a, COOR_a, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)NR_aR_b o NR_aR_b;

15 R₂ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o alquilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, o N(R_cR_d);

R₃, es independientemente alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f, o NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₅ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₈ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une; y

20 R₄ es P(=O)(OR_g)(OR_i), P(=O)(NHR_g)(OR_i), P(=O)(NR_g)(NR_i);

en los que cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g y R_i, es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, heteroarilo, o -C(O)R, siendo R H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo; o R_a y R_b están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, R_e y R_f están unidos y en conjunto forman alquileno C₂₋₈, o R_g y R_i están unidos y en conjunto forman alquileno C₁₋₅.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es CH o N y U es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y p es 1.

30

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -CH₂ o está suprimido y Z es -CH₂-.

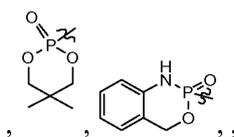
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es alquilo C₁₋₅ sustituido con N(R_cR_d), preferentemente -CH₂CH₂CH₂-N(R_cR_d), en el que R_c es H y R_d es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, arilo, o heteroarilo, o R_c y R_d están unidos y en conjunto forman alquileno C₄₋₆.

35

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0, 1, o 2; n es 1 o 2; R₁ es NH₂; y R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f; o R₃ es alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une.

40

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es P(=O)(OH)₂, P(=O)(OH)(OCH₂CH₃), P(=O)(OCH₂CH₃)₂,



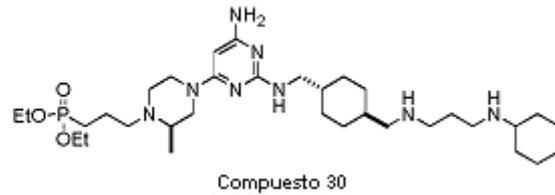
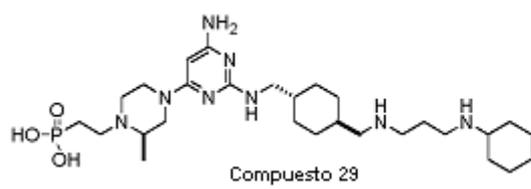
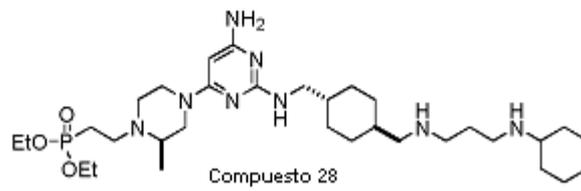
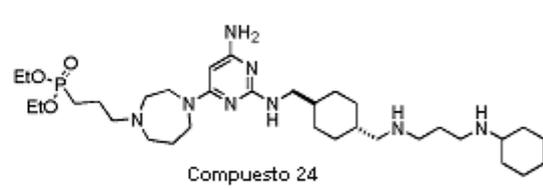
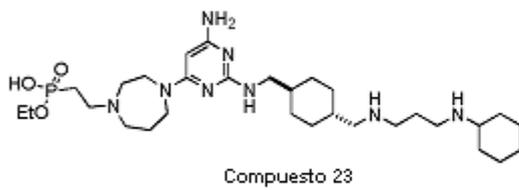
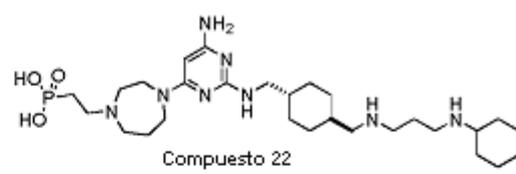
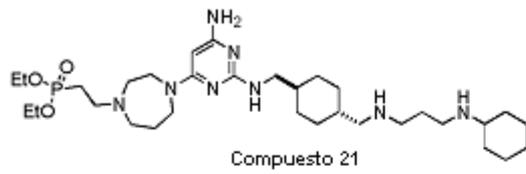
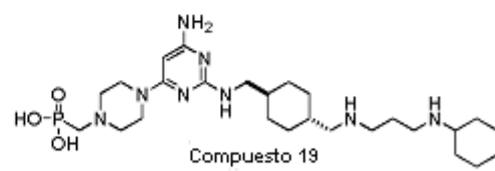
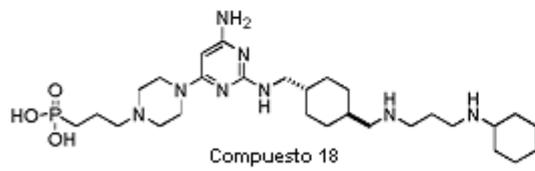
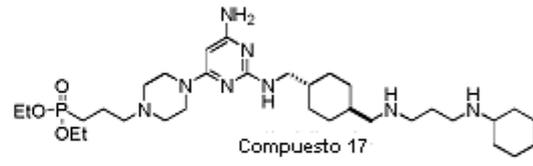
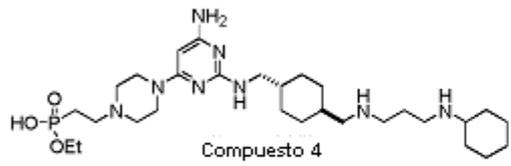
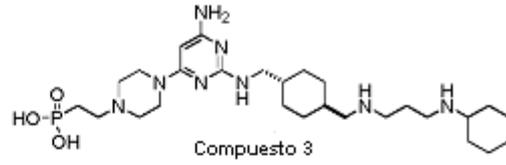
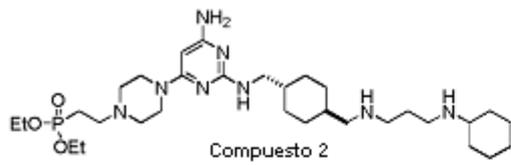
45

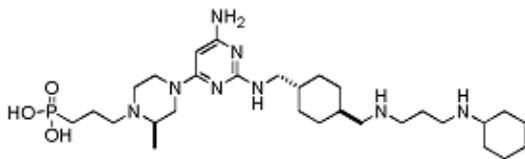
y

en el que preferentemente m es 0, 1, o 2; n es 1; p es 1; X es -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-; Y es -CH₂ o está suprimido y Z es -CH₂-; R₁ es NH₂; R₂ es N(R_cR_d) sustituido con alquilo C₁₋₅; y R₃ es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, halo, CN, OR_e, o C(O)NR_eR_f, o alquileno C₁₋₂ unido a dos átomos de carbono del anillo al que se une o alquileno C₂₋₅ unido a un átomo de carbono del anillo al que se une.

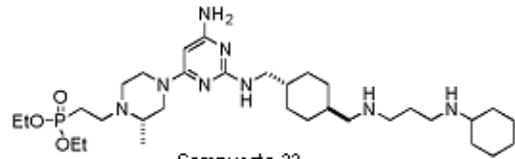
50

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre los grupos que consisten en los siguientes compuestos

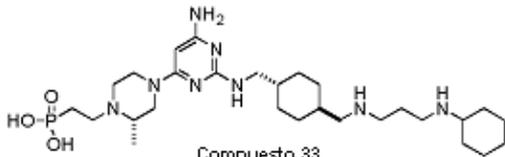




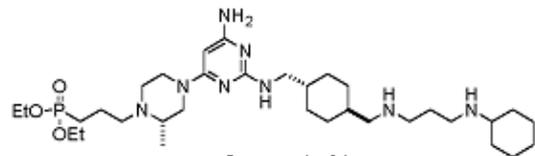
Compuesto 31



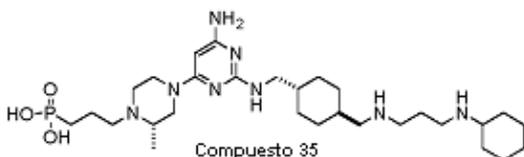
Compuesto 32



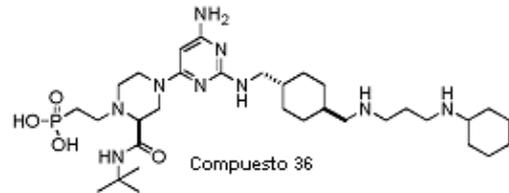
Compuesto 33



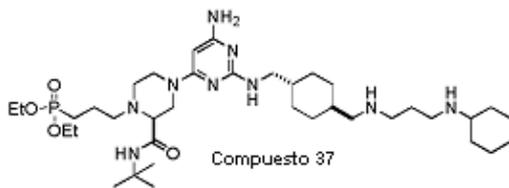
Compuesto 34



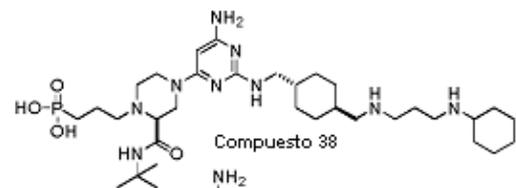
Compuesto 35



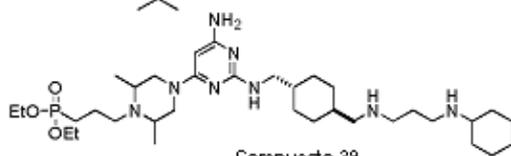
Compuesto 36



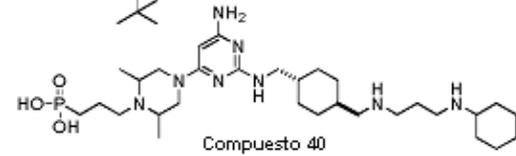
Compuesto 37



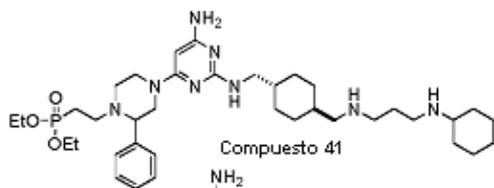
Compuesto 38



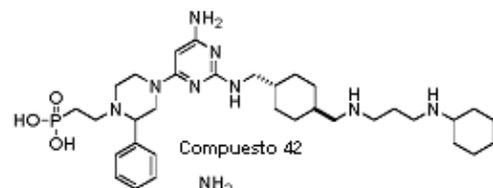
Compuesto 39



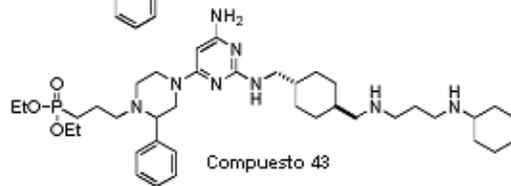
Compuesto 40



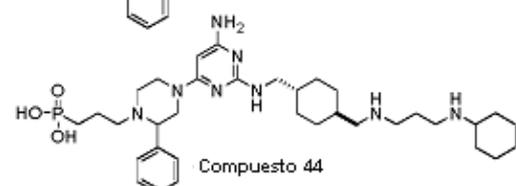
Compuesto 41



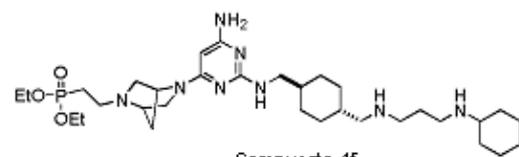
Compuesto 42



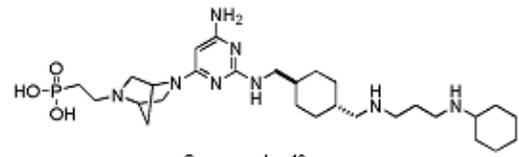
Compuesto 43



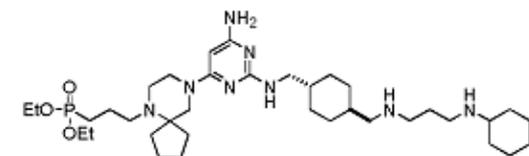
Compuesto 44



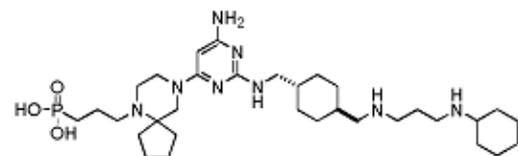
Compuesto 45



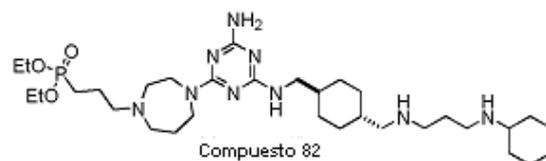
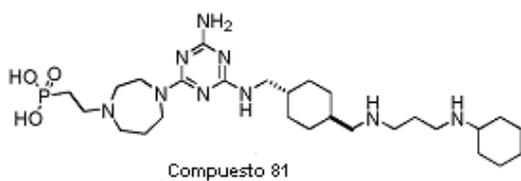
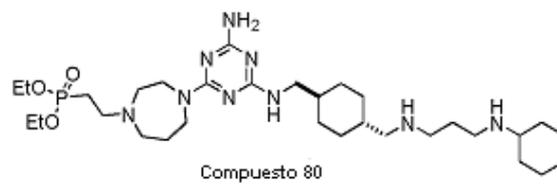
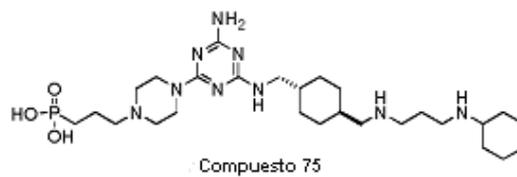
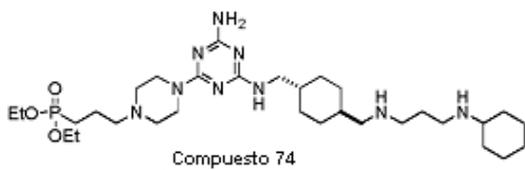
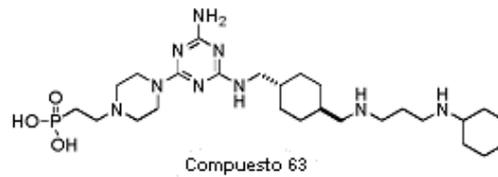
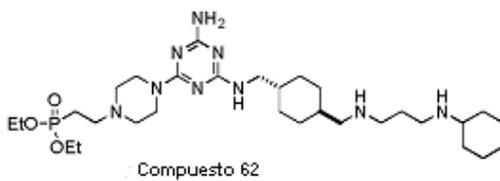
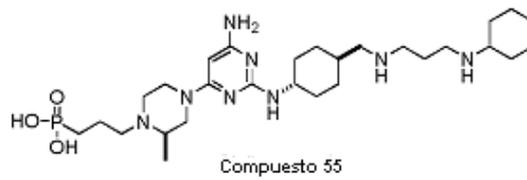
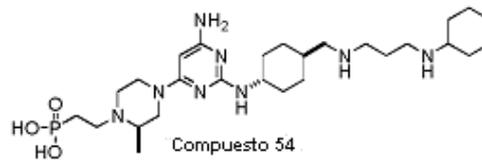
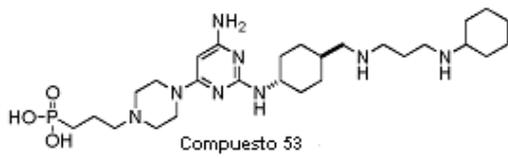
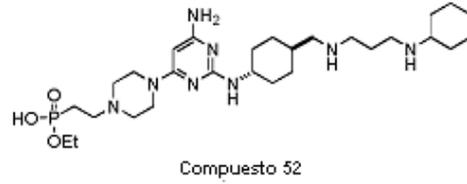
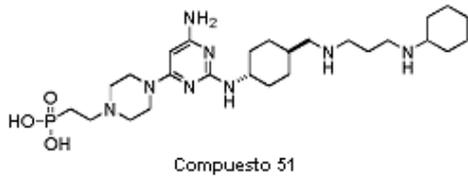
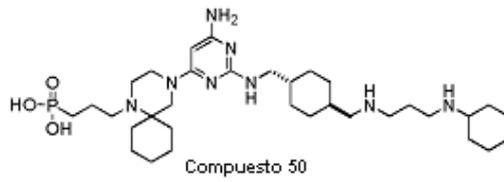
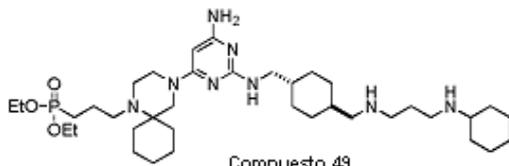
Compuesto 46

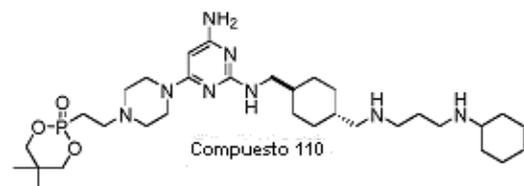
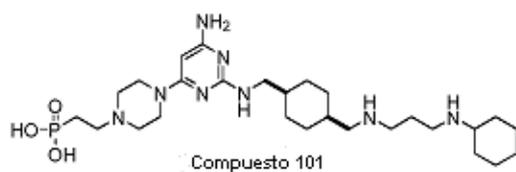
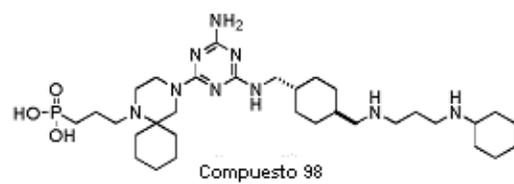
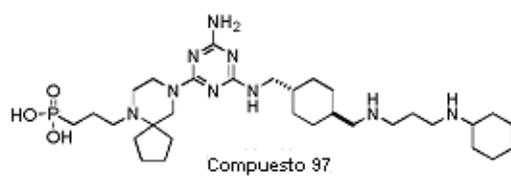
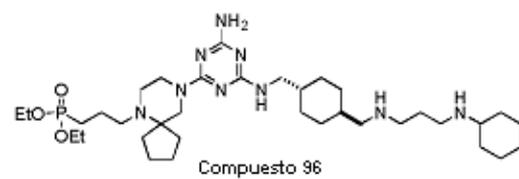
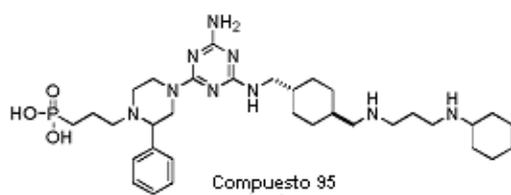
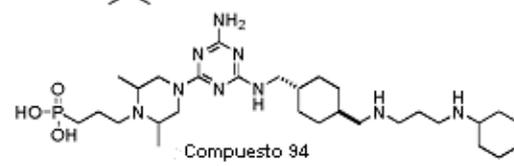
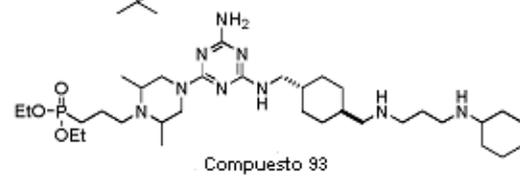
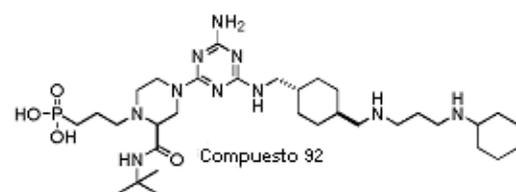
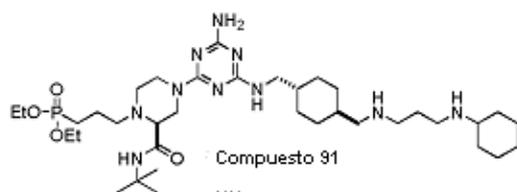
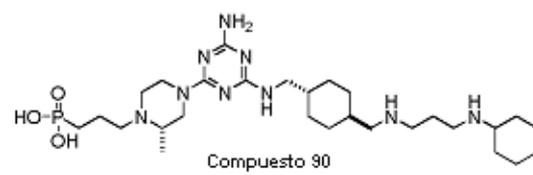
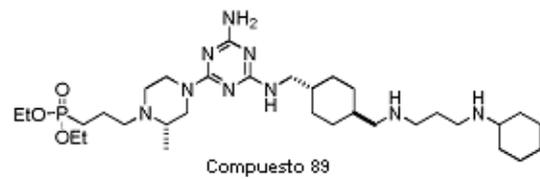
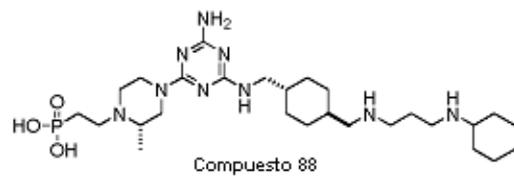
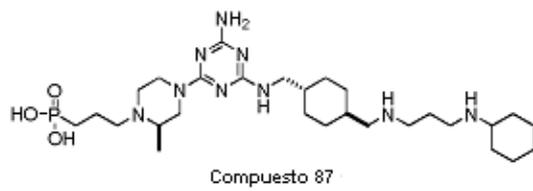
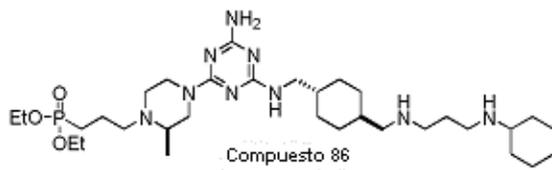
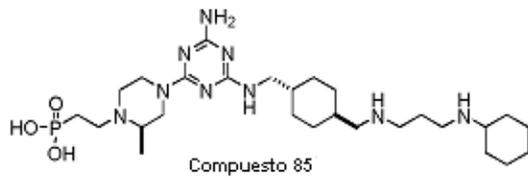
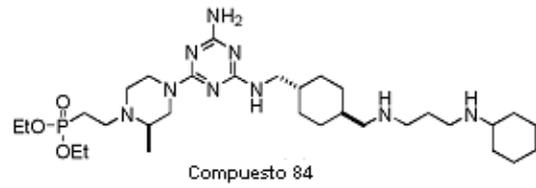
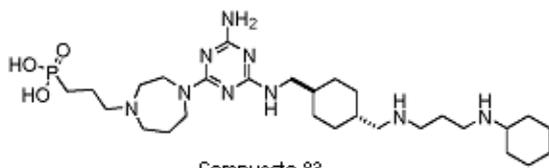


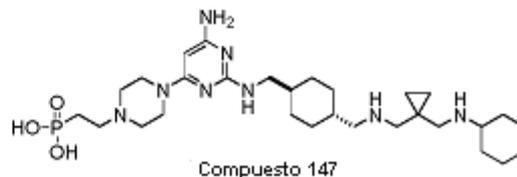
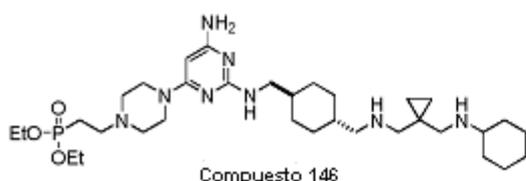
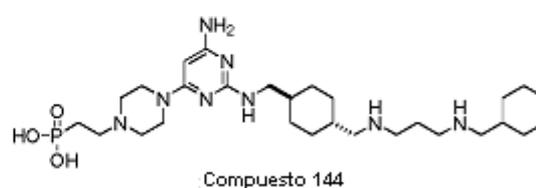
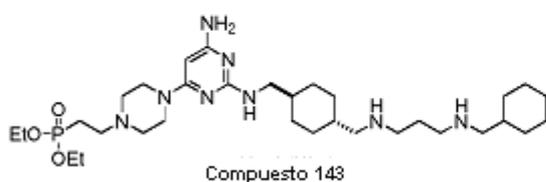
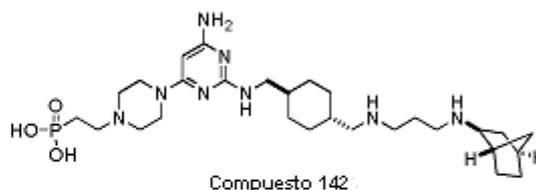
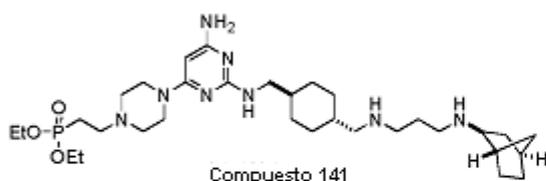
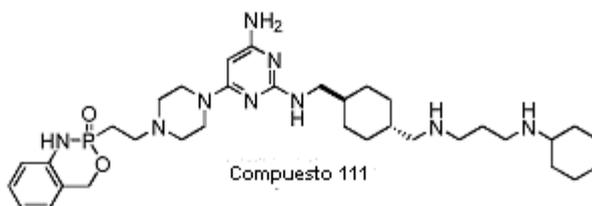
Compuesto 47



Compuesto 48







9. El compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una
 5 afeción médica relacionada con CXCR4, en el que la afeción es enfermedad inflamatoria o inmune, una enfermedad del desarrollo o degenerativa, o lesión tisular, seleccionadas preferentemente entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo I, lesión cerebral, lesión nerviosa, lesión cardíaca, daño hepático, lesión del músculo esquelético, daño renal, lesión pancreática, lesión pulmonar, lesión cutánea, isquemia límbica, isquemia silenciosa, isquemia cardíaca, o lesión del tracto gastrointestinal, en el que el compuesto se administra preferentemente en combinación con un factor de crecimiento G-CSF.
- 10
10. El compuesto para uso en el tratamiento de una afeción médica relacionada con CXCR4 de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la afeción médica es retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, neovascularización de la córnea o neovascularización del iris.
- 15
11. El compuesto para uso en el tratamiento de una afeción médica relacionada con CXCR4 de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto es una composición formulada como gota ocular, pomada, fluido inyectable, micropartículas o forma de liberación sostenida.
- 20
12. El compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de cáncer, en el que el compuesto se va a administrar en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico.