



83.299

REPUBLICA DE COLOMBIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONESCONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES  
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A  
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O  
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00077054 00000001

Folios: 182

Fecha (AND): 2000-12-13 16:47:41

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLENEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente  
Expediente No.00 077.054CONTESTACION: Reparos ☐Observaciones ☐Otros ☐NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒☒ PATENTE☐ MODELO DE UTILIDAD☐ DISEÑO INDUSTRIALTITULO:  
**INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETEROCICLICOS Y METODO**SOLICITANTE:  
**BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**

## INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- |                                                                                     |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Copia certificada por la Oficina de Patentes de | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Estados Unidos de la primera solicitud presen-             | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> tada para la misma invención, de la cual REIVIN-           | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> DICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente            | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> traducción.                                                | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/> |

APODERADO: RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

TEL: 3-802200

FIRMA:

NUMERO DE HOJAS 182

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Diciembre 13, 2000  
CPB/hsr.

83297

342  
341

PA 269097



# THE UNITED STATES OF AMERICA

~~TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:~~

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

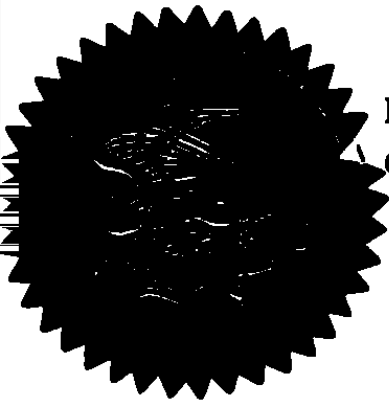
United States Patent and Trademark Office

June 29, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/158,755

FILING DATE: *October 12, 1999*



By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

*T. Lawrence*

T. LAWRENCE  
Certifying Officer

A/PROV 342

PTO/SB/16 (6-95)

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(c)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                 |                                             |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|---|
| Docket Number<br>HA0744*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Type a plus sign(+) inside this box →     |                                                 |                                             | + |
| INVENTOR(S)/APPLICANT(S)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                           |                                                 |                                             |   |
| LAST NAME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | FIRST NAME                                | MIDDLE INITIAL                                  | RESIDENCE (CITY & STATE OR FOREIGN COUNTRY) |   |
| Ahmad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Saleem                                    |                                                 | Wall, NJ, USA                               |   |
| Wu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Shung                                     | C.                                              | Lawrenceville, NJ, USA                      |   |
| O'Neil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Steven                                    | V.                                              | Newtown, PA, USA                            |   |
| Ngu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Khehyong                                  |                                                 | Pennington, NJ 08534                        |   |
| Atwal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Karnali                                   | S.                                              | Newtown, PA, USA                            |   |
| TITLE OF THE INVENTION (280 CHARACTERS MAX)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                           |                                                 |                                             |   |
| HETEROCYCLIC SODIUM/PROTON EXCHANGE INHIBITORS AND METHOD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                           |                                                 |                                             |   |
| CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                           |                                                 |                                             |   |
| BURTON RODNEY<br>PATENT DEPARTMENT<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br>PO BOX 4000<br>PRINCETON, NJ 08543-4000                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                                                 |                                             |   |
| ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                           |                                                 |                                             |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <u>63</u> Number of Pages                 | <input type="checkbox"/> Small Entity Statement |                                             |   |
| <input type="checkbox"/> Drawing(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> Number of Sheets | <input type="checkbox"/> Other(specify)         |                                             |   |
| EXPRESS MAIL NO. EM260263282US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                 |                                             |   |
| METHOD OF PAYMENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                           |                                                 |                                             |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 19-3880. The Provisional Filing Fee Amount is (\$) <u>150.00</u> . The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required except the Issue Fee, or credit any overpayment to Deposit Account 19-3880. |                                           |                                                 |                                             |   |

10/12/99

60158755-101299

59/091/09  
01/09/09

343

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒

No.

☐

Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

B. Rodney DATE Oct 12, 1995

TYPED OR PRINTED NAME

Burton Rodney

REGISTRATION No.

22,076

TELEPHONE NO.

(609) 252-4336

☐

Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

60156755-101299

344

HETEROCYCLIC SODIUM/PROTON EXCHANGE  
INHIBITORS AND METHOD

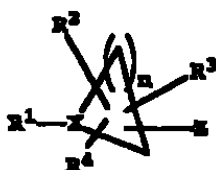
Field of the Invention

5       The present invention relates to heterocyclic compounds which are sodium/proton exchange (NHE) inhibitors and are useful as antianginal agents and cardioprotective agents.

10       Brief Description of the Invention

In accordance with the present invention, novel heterocyclic derivatives are provided which are sodium/proton exchange (NHE) inhibitors and have the structure I

15       I.



including pharmaceutically acceptable salts thereof and all stereoisomers thereof, and prodrugs thereof,

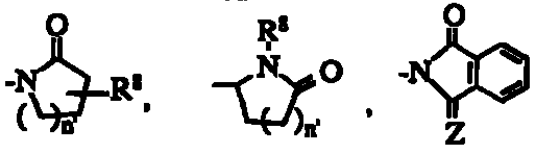
wherein n is an integer from 1 to 5;

20       X is N or C-R<sup>5</sup> wherein R<sup>5</sup> is H, halo, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyl, aryl or heteroaryl;

      Z is a heteroaryl and preferably is a heteroaryl group containing 1 to 4 hetero atoms, at least one of which is a nitrogen atom, the heteroaryl group being attached to  
25       the rest of the molecule by way of an available nitrogen or carbon atom;

      R<sup>1</sup> is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, (alkyl or aryl)<sub>3</sub>Si (where each alkyl or aryl group is independent), cycloalkyl, cycloalkenyl, amino,  
30       alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylalkylamino, aryl, arylalkyl, arylamino, aryloxy, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylamino, heteroaryloxy, arylthio, arylsulfinyl, arylsulfonyl, thio, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, heteroarylthio,  
35       heteroarylsulfinyl, hetero-arylsulfonyl, halogen,

345

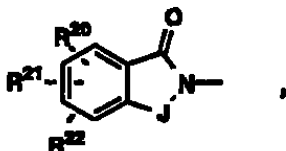
- haloalkyl, polyhaloalkyl such as  $\text{CF}_3$  and  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ,  
polyhaloalkyloxy such as  $\text{CF}_3\text{O}$  and  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ , aminothio,  
aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfonyl-amino,  
alkenylsulfonylamino, alkynylsulfonylamino,  
5 arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino,  
alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl,  
heteroarylaminocarbonyl, hydroxy, acyl, carboxy,  
aminocarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl,  
alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonyl,  
10 arylcarbonyloxy, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonyl,  
heteroarylcarbonyloxy, heteroarylcarbonylamino, cyano,  
nitro, alkenylcarbonylamino, alkynylcarbonylamino,  
alkylaminocarbonylamino, alkenylaminocarbonylamino,  
alkynylaminocarbonylamino, arylaminocarbonylamino,  
15 heteroarylaminocarbonylamino, alkoxycarbonylamino,  
alkenyloxy carbonylamino, alkynyloxy carbonylamino,  
aryloxy carbonylamino, heteroaryloxy carbonylamino,  
aminocarbonylamino, alkylaminocarbonyloxy, 1,1-(alkoxy or  
aryloxy)<sub>2</sub>alkyl (where the two aryl or alkyl substituents  
20 can be independently defined, or linked to one another to  
form a ring, such as 1,3-dioxane or 1,3-dioxolane),  
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6(\text{C}=\text{NR}^7)\text{alkyl}$ ,  $-\text{NR}^6(\text{C}=\text{NR}^7)\text{alkenyl}$ ,  $-\text{NR}^6(\text{C}=\text{NR}^7)\text{alkynyl}$ ,  $-\text{NR}^6(\text{C}=\text{NR}^7)\text{heteroaryl}$ ,  $-\text{NR}^8(\text{C}=\text{NCN})\text{-amino}$ ,  
 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{R}^8)_n$ , pyridine-N-oxide,  
25  (where Z is O or  
 $\text{NR}^8\text{R}^9$   
 $\text{H}_2$  and n' is 0, 1, 2 or 3) or  $-\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ; tetrazolyl,  
imidazole, oxazole or triazole;  $-\text{PO}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ , (where  $\text{R}^{13}$   
and  $\text{R}^{14}$  are independently alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy,  
heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloxy,  
30 heteroarylalkoxy, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl,  
cycloheteroalkoxy, or cycloheteroalkylalkoxy);

347  
346

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are independently hydrogen, alkyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl or cycloheteroalkyl.

The R<sup>1</sup> group may have from one to five substituents, which can be any of the R<sup>1</sup> groups set out above, and any of the preferred R<sup>1</sup> substituents set out below.

R<sup>1</sup> may be substituted with the following preferred substituents: alkylcarbonylamino, cycloalkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, alkoxycarbonyl-  
 10 amino, aryloxycarbonylamino, heteroaryloxycarbonylamino, uriedo (where the uriedo nitrogens may be substituted with alkyl, aryl or heteroaryl), heterocyclylcarbonylamino (where the heterocycle is connected to the carbonyl group via a nitrogen or carbon atom), alkylsulfonylamino,  
 15 arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino,



where J is:  $\text{CHR}^{23}$ ,  $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--}$ ,  $\text{--}\underset{\text{R}^{24}}{\text{CH}}\text{--}\underset{\text{R}^{25}}{\text{CH}}\text{--}$  or  $\text{--}\underset{\text{R}^{24}}{\text{C}}\text{=}\underset{\text{R}^{25}}{\text{C}}\text{--}$ ;

20 R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> and R<sup>25</sup> are independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> are independently hydrogen, halo, alkyl, alkenyl, alkoxy, aryloxy, aryl, arylalkyl,  
 25 alkylmercapto, arylmercapto, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, hydroxy or haloalkyl; and these preferred substituents may either be directly attached to R<sup>1</sup>, or attached via an alkylene chain at an open position.

30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are the same or different and are independently any of the groups set out for R<sup>1</sup> (and may be the same or different from R<sup>1</sup>) and may optionally include one to five substituents which include any of the substituents set out for R<sup>1</sup>.

60158755.101299

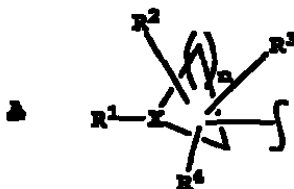
348  
347

The  $R^2$ ,  $R^3$  and/or  $R^4$  groups can be attached to any of the carbons and/or to X which form the ring shown in formula I and, if desired, two of  $R^2$ ,  $R^3$  and/or  $R^4$  may be attached to a single carbon atom.

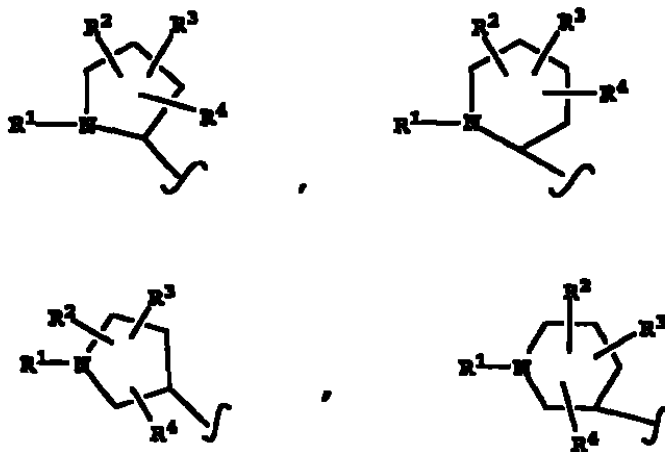
- 5 The  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and/or  $R^4$  may be joined together with the N atom and/or carbons to which they are attached to form a non-aromatic carbocyclic ring (namely, a cycloalkyl or cycloalkenyl ring), a cycloheteroalkyl ring or a heteroaryl ring, which contains 5 to 10 ring members, preferably 5 to 7 ring members. In addition, one of  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  can make a fused non-aromatic carbocyclic ring, namely a cycloalkyl ring or cycloalkenyl ring, with  $R^1$  via linkage at the position adjacent to the linkage of X and  $R^1$ .

- 15 In the compounds of formula I where X is N, n is 4 (i.e., piperidine ring), and Z is imidazol-4-yl or 5-alkylimidazol-4-yl attached at the 4-position of the ring, then  $R^1$  is other than phenyl or substituted phenyl.

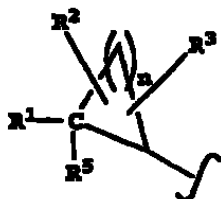
The group A



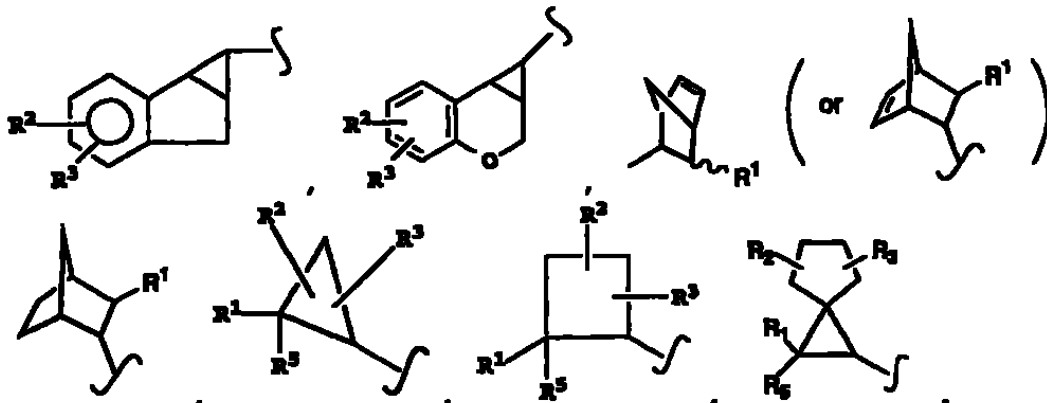
- 20 preferably includes, but is not limited to, the following structures



- 25 Also preferred is

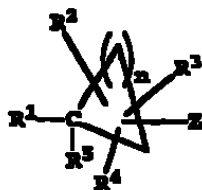
3A  
38

which preferably includes

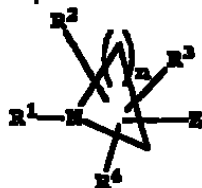


Thus, the compounds of formula I of the invention can have the following structural formulae:

IA



IB



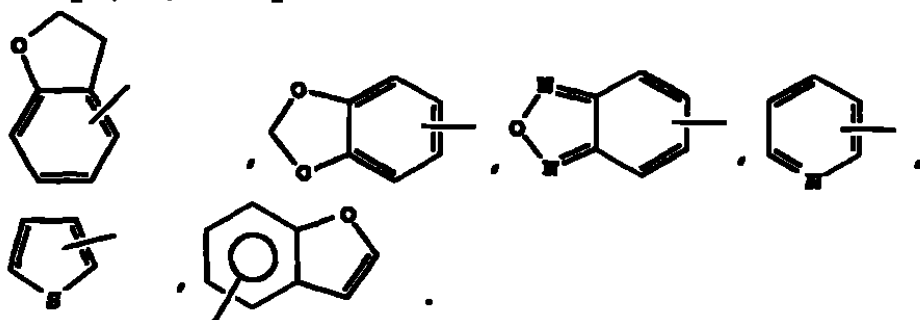
It is preferred that at least one of  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  is aryl or heteroaryl. It is also preferred that in IB (where X is N)  $R^1$  is aryl or heteroaryl.

Preferred are compounds of formula I of the invention wherein n is 1, 2, 3 or 4, more preferably 1; preferably X is CH or N; more preferably, X is CH; Z is preferably imidazole, aminoimidazole, methylimidazole, methylthioimidazole, methylthio-aminoimidazole, amino-methylimidazole, acetylaminoimidazole, oxazole, thiazole

30  
39

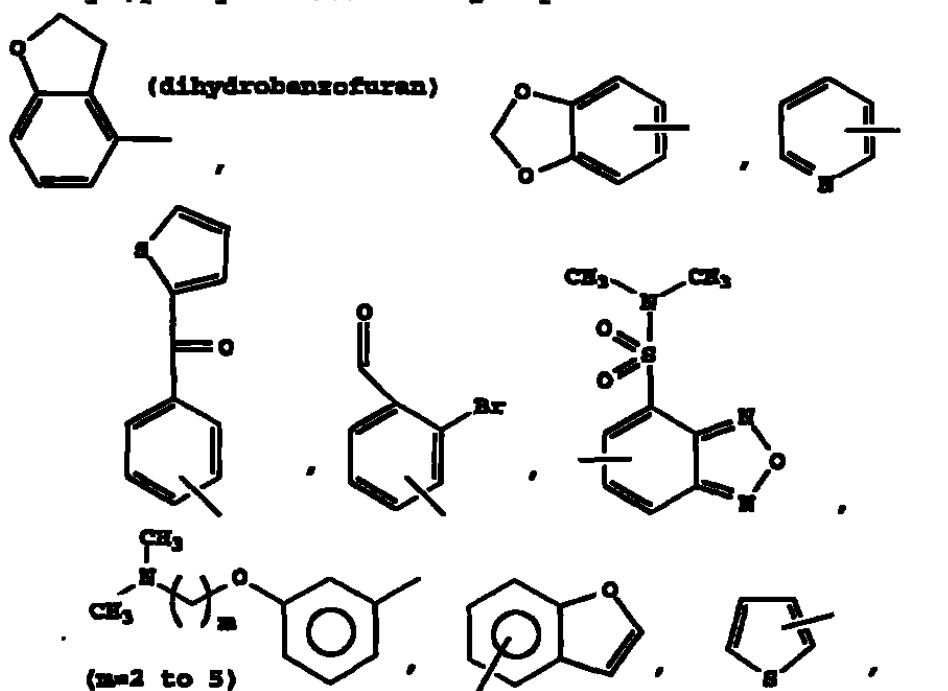
and benzimidazole; Z is more preferably imidazole, aminoimidazole, methylimidazole, methylthioimidazole, methylthio-aminoimidazole, amino-methylimidazole and acetylaminoimidazole; preferably R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are

- 5 independently H, lower alkyl, lower alkoxy, heteroaryl, or aryl; more preferably R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently lower alkyl, aryl, and heteroaryl; and R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each H; and R<sup>1</sup> is aryl or heteroaryl such as phenyl, halophenyl, alkoxy(halo)phenyl, dihalophenyl, alkylphenyl, nitrophenyl, 10 dialkoxyphenyl, alkoxyphenyl, trifluoromethylphenyl, biphenyl, alkylthiophenyl, halo(nitro)phenyl, trialkoxyphenyl, halo(dialkoxy)phenyl, phenylalkyl such as benzyl, 2,3-dihydrobenzofuran

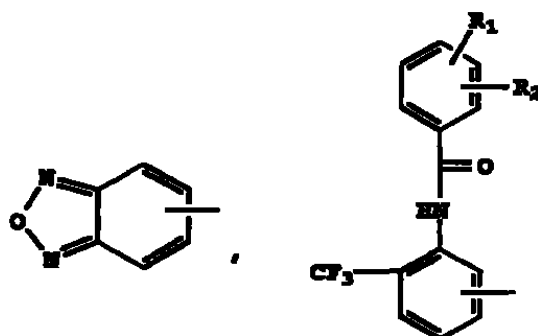


- 15 Specific preferred examples of R<sup>1</sup> groups include phenyl, substituted phenyl such as 4-bromophenyl, 4-chlorophenyl, 3-bromophenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 4-methylphenyl, 2,4-dichlorophenyl, 3-nitrophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2,3-dimethoxy phenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 4-biphenyl, 2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl, 4-methylthiophenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 20 2-chloro-3,4-dimethoxyphenyl, 4-nitrophenyl, benzyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-bromo-4-fluorophenyl, 2-fluoro-5-methoxyphenyl, 3-chloro-4-nitrophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 3-ethoxyphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3,5-ditrifluoromethyl-phenyl, 4-fluorophenyl, 3-trifluorophenyl, 3-(N-pyrrolyl)-phenyl, 3-
- 25
- 30

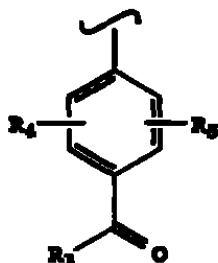
(N-pyrrolidinyl)phenyl, and 3-(N-pyrazolinyl)phenyl 3-(N-imidazolyl)phenyl. Other R<sup>1</sup> groups include



5

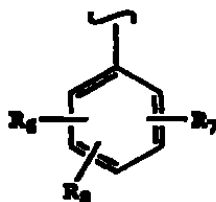


where  $R_1$  and  $R_2$  are independently H or Cl,



where R<sub>3</sub> is NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are independently H,

10 2-F, 2,5-diF, 2-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>,



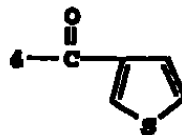
350

**60158755-101299**

10

351

where R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are independently H, 2-nitro, 2-CF<sub>3</sub>,



3-CF<sub>3</sub>, 3-CN-, 5-CF<sub>3</sub>, 4-nitro, 4-O=CH-, 2-CH<sub>3</sub>O-,  
 3-CH<sub>3</sub>O-, 4-CH<sub>3</sub>O-, 5-CH<sub>3</sub>O-, 6-CH<sub>3</sub>O-, 3-OH, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, 4-OH,  
 2-F, 3-F, 4-F, 5-F, 6-F, 4-isopropyl, 2-Br, 5-Br, 3-Br, 4-  
 5 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, 4-benzyloxy, 3-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-CH<sub>3</sub>-, 3-CH<sub>3</sub>-, 6-CH<sub>3</sub>-, 4-t-  
 butyl, 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O- 4-cyclohexyl, 4-phenoxy, 4-CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-,  
 4-isopropyl-C(=O)-NH, more preferably R<sup>1</sup> is dihydrobenzofuran.

In addition, in accordance with the present  
 invention, a method for preventing, inhibiting or treating  
 10 angina (stable or unstable), cardiac dysfunction,  
 myocardial necrosis, and arrhythmia is provided, wherein a  
 compound of formula I is administered in a therapeutically  
 effective amount which inhibits sodium/proton exchange.

### 15 Detailed Description of the Invention

The following definitions apply to the terms as used  
 throughout this specification, unless otherwise limited in  
 specific instances.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl",  
 20 "alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of  
 another group includes both straight and branched chain  
 hydrocarbons, containing 1 to 40 carbons, preferably 1 to  
 20 carbons, more preferably 1 to 12 carbons, in the normal  
 chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-  
 25 butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-  
 dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl,  
 undecyl, dodecyl, the various additional branched chain  
 isomers thereof, and the like as well as such groups  
 including 1 to 4 substituents which may be any of the R<sup>1</sup> or  
 30 the R<sup>1</sup> substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as  
 employed herein alone or as part of another group includes  
 saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2  
 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3  
 35 rings, including monocyclicalkyl, bicyclicalkyl and

60158755.101299

352

tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 4 to 12 carbons, forming the ring and which may be fused to one aromatic ring as described for aryl, which include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,



any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents which may be any of the  $R^1$  groups, or the  $R^1$  substituents set out herein.

The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 5 to 20 carbons, preferably 6 to 12 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

The term "aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings) and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylthio, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, aryl or any of the other

353

aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfonaminocarbonyl or any of the R<sup>1</sup> groups or the R<sup>1</sup> substituents set out herein.

10 The term "aralkyl", "aryl-alkyl" or "aryllower alkyl" as used herein alone or as part of another group refers to alkyl groups as discussed above having an aryl substituent, such as benzyl or phenethyl, or naphthylpropyl, or an aryl as defined above.

15 The term "lower alkoxy", "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to an oxygen atom.

20 The term "amino" as employed herein alone or as part of another group may optionally be independently substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid or any of the R<sup>1</sup> groups or R<sup>1</sup> substituents thereof as set out above. In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy.

35 The term "lower alkylthio", "alkylthio", "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of

354

another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

The term "lower alkylamino", "alkylamino", "arylamino", or "arylalkylamino" as employed herein alone  
5 or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

The term "acyl" as employed herein by itself or part of another group, as defined herein, refers to an organic  
10 radical linked to a carbonyl  $\left( \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} \right)$  group; examples of acyl groups include any of the R<sup>1</sup> groups attached to a carbonyl, such as alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

The term "alkanoyl" as used herein alone or as part  
15 of another group refers to alkyl linked to a carbonyl group.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" or "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to  
20 20 carbons, preferably 3 to 12 carbons, and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl,  
25 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonyl-  
30 amino, nitro, cyano, thiol, alkylthio or any of the R<sup>1</sup> groups, or the R<sup>1</sup> substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" or "alkynyl" as used herein by itself or as part of another  
35 group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one

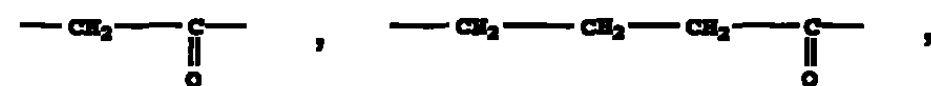
triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonynyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, or any of the R<sup>1</sup> groups, or the R<sup>1</sup> substituents set out herein.

Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

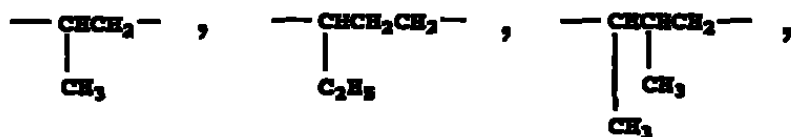
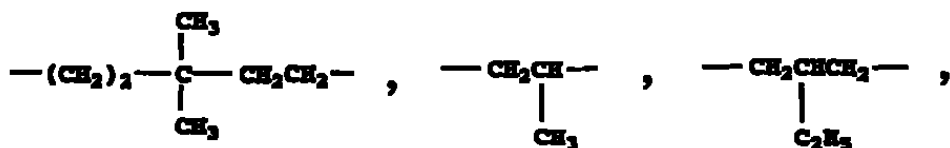
Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

Suitable alkylene, alkenylene or alkynylene groups (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (where p is 1 to 8, preferably 1 to 5) (which may include alkylene, alkenylene or alkynylene groups) as defined herein, may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include any of the R<sup>1</sup> groups, or the R<sup>1</sup> substituents set out herein.

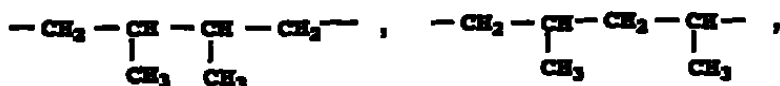
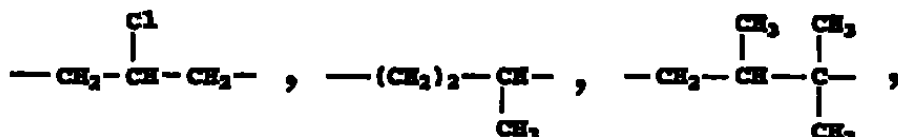
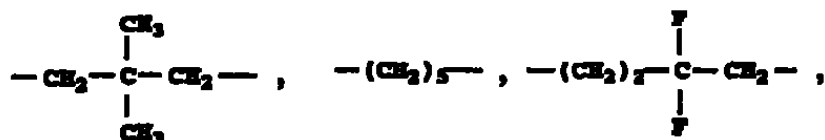
Examples of alkylene, alkenylene and alkynylene include



356



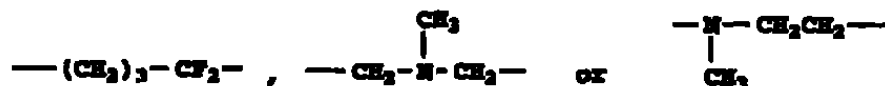
5



10



15

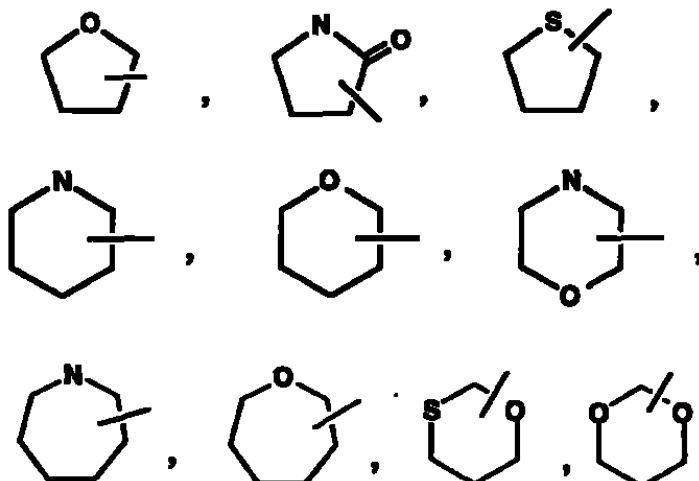


The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine as well as  $\text{CF}_3$ , with chlorine or fluorine being preferred.

The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

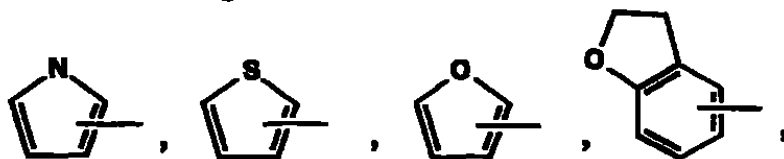
The term "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered

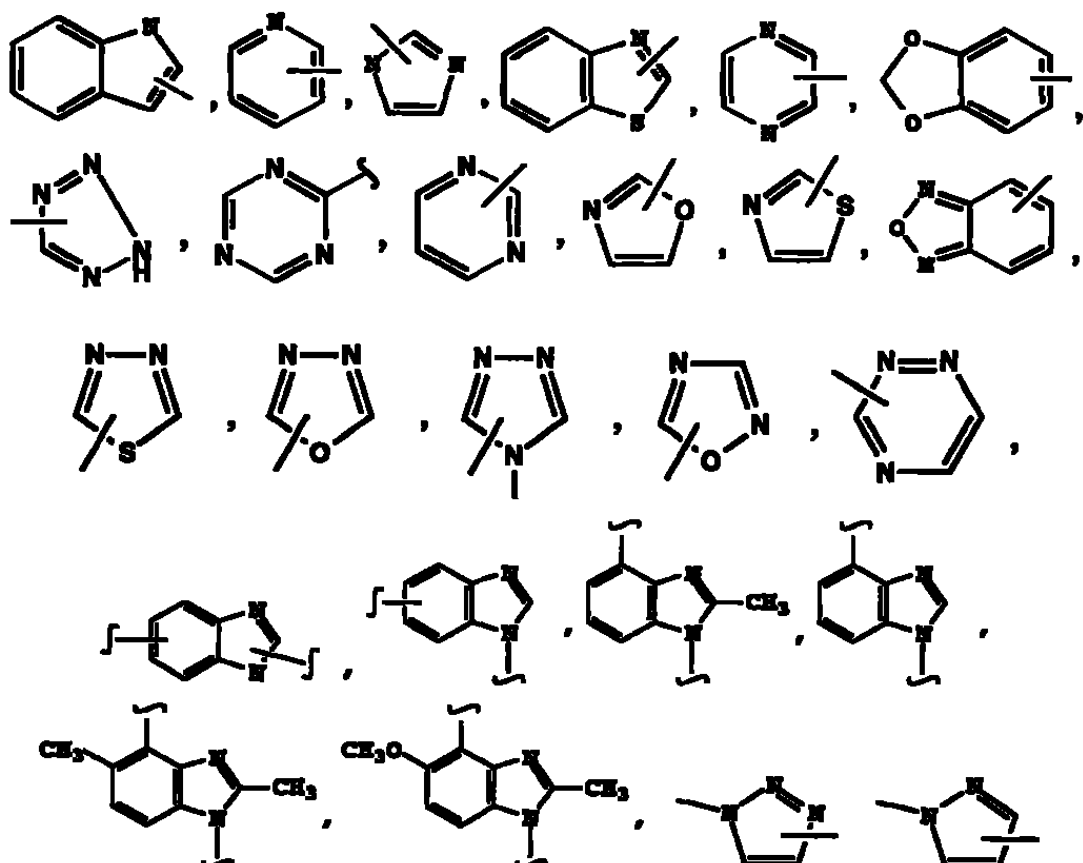
saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2 hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker  $(CH_2)_p$  (which is defined above), such as



and the like. The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of of the  $R^1$  groups, or the  $R^1$  substituents set out herein. In addition, any of the above rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring.

The term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the  $R^1$  groups or the  $R^1$  substituents set out above. Examples of heteroaryl groups include the following:





and the like.

Preferred heteroaryl groups are imidazole, oxazole, thiazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, pyrazole and benzimidazole.

The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to cycloheteroalkyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to a  $(CH_2)_p$  chain.

The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to a  $-(CH_2)_p-$  chain, alkylene or alkenylene as defined above.

The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  or  $CF_3CF_2CH_2$ .

The term "polyhaloalkyloxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which

268

359

includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$  or  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

The compounds of formula I can be present as salts, in particular pharmaceutically acceptable salts. If the compounds of formula I have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. These are formed, for example, with strong inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, phosphoric acid or a hydrohalic acid, with strong organic carboxylic acids, such as alkanecarboxylic acids of 1 to 4 carbon atoms which are unsubstituted or substituted, for example, by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, phthalic or terephthalic acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example ascorbic, glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, (for example aspartic or glutamic acid or lysine or arginine), or benzoic acid, or with organic sulfonic acids, such as  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl- or aryl-sulfonic acids which are unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methane- or p-toluene-sulfonic acid. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The compounds of formula I having at least one acid group (for example  $\text{COOH}$ ) can also form salts with bases. Suitable salts with bases are, for example, metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, for example ethyl-, tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethyl-propylamine, or a mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine, for example mono-, di- or triethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, for example,

60158755.101299

360

for the isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically acceptable salts, are also included.

Preferred salts of the compounds of formula I include monohydrochloride, hydrogensulfate, methanesulfonate, phosphate, nitrate or maleate.

All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one of the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional crystallization.

It should be understood that the present invention includes prodrug forms of the compounds of formula I such as alkylesters of acids or any of the prodrugs for guanidines disclosed in U.S. Application Serial No. 08/641,718, filed May 2, 1996, and in U.S. Patent No. 5,561,146 which are incorporated herein by reference.

The compounds of the instant invention may, for example, be in the free or hydrate form, and may be obtained by methods exemplified by the following descriptions.

The compounds of formula I may be prepared by the preferred processes described in the following reaction schemes. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter and in the working Examples.

Compounds of formula I of the invention where Z is aminoimidazole can be prepared from the corresponding carboxylic acids by using the sequence of steps outlined in Scheme 1 set out below. Activation of carboxylic acid 1 with various activating reagents (e.g. 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), thionyl chloride, oxalyl

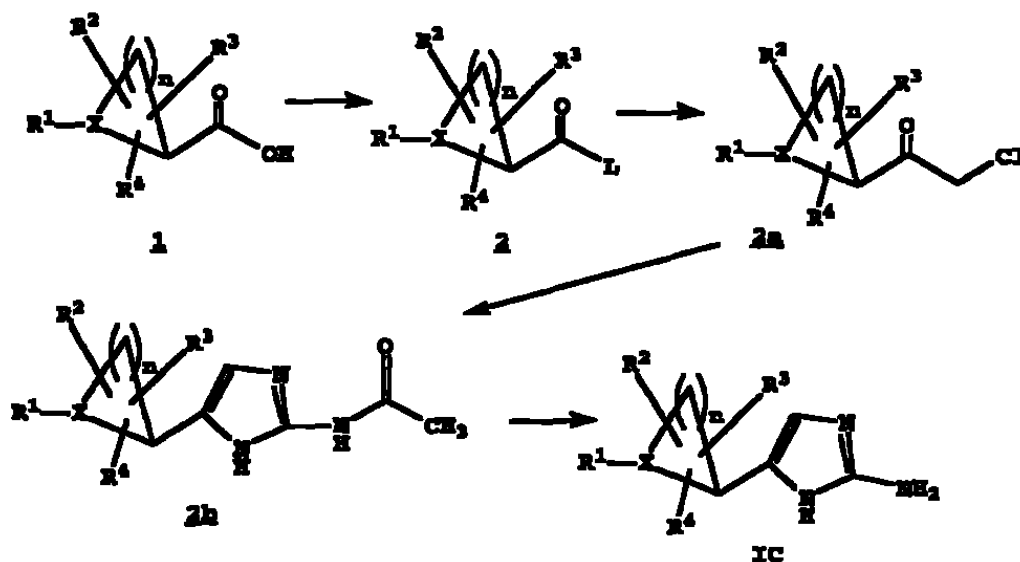
361

chloride, and the like) (employing a molar ratio of activating agent:acid **1** within the range from about 1:1 to about 10:1) in an organic solvent such as THF or methylene chloride, convert acids **1** to **2**. Subsequent treatment of the compound of formula **2** with excess diazomethane in dichloromethane (employing a molar ratio of diazomethane:**2** within the range from about 1:1 to about 20:1) gives the compound of formula **2a** after treatment with excess hydrochloric acid.

The compound of formula **2a** is treated with acetylguanidine in DMF at elevated temperatures to provide acetylimidazole of formula **2b** which upon acid hydrolysis provides the compound of formula **1c**.

The carboxylic acid of formula **1** can either be commercially available or can be prepared by methods known in the art.

Scheme 1

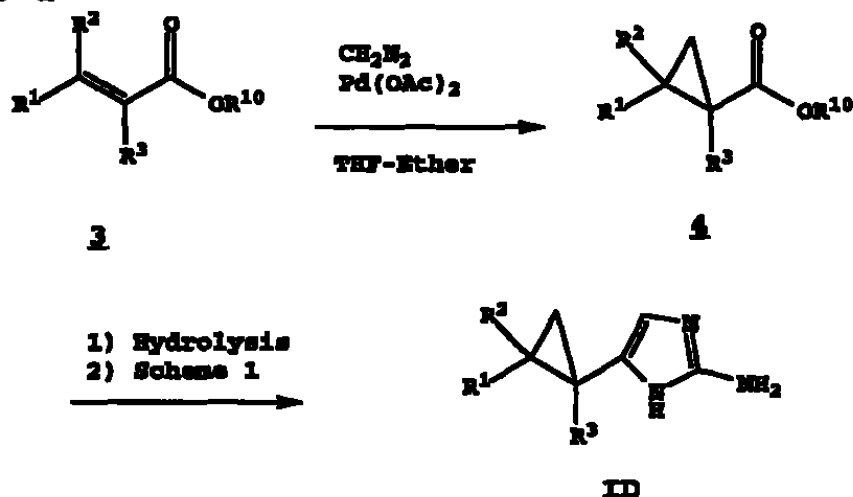


(L = a leaving group such as halide, alkoxy, aryloxy or imidazolyl).

Compounds of formula **1c** of the invention where  $n=1$  and X is other than nitrogen (e.g., arylcyclopropane) and Z is aminoimidazole can also be prepared from the corresponding  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids or esters by

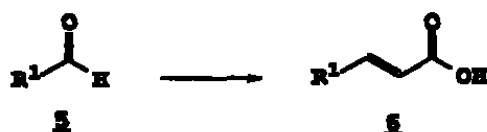
362

using the sequence of steps outlined in Scheme 2 (employing a molar ratio of  $\text{CH}_2\text{N}_2$ :**3** within the range from about 1:1 to about 20:1).

5 **Scheme 2**

$\text{R}^{10} = \text{H, Me, Et, Pr, or Bu.}$

The acids or esters **3** used in this preparation are either commercially available or they can be prepared by methods known in the art. For example, 3-aryl-propenoic acids (**3**,  $\text{R}^1 = \text{aryl}$ ) can be prepared as outlined below. Condensation of malonic acid with the aldehydes in solvents such as pyridine with catalysts such as piperidine or pyrrolidine, gives the corresponding 4-aryl-propenoic acids. The starting aldehydes are either commercially available or they can be prepared by methods well known to those skilled in the art.



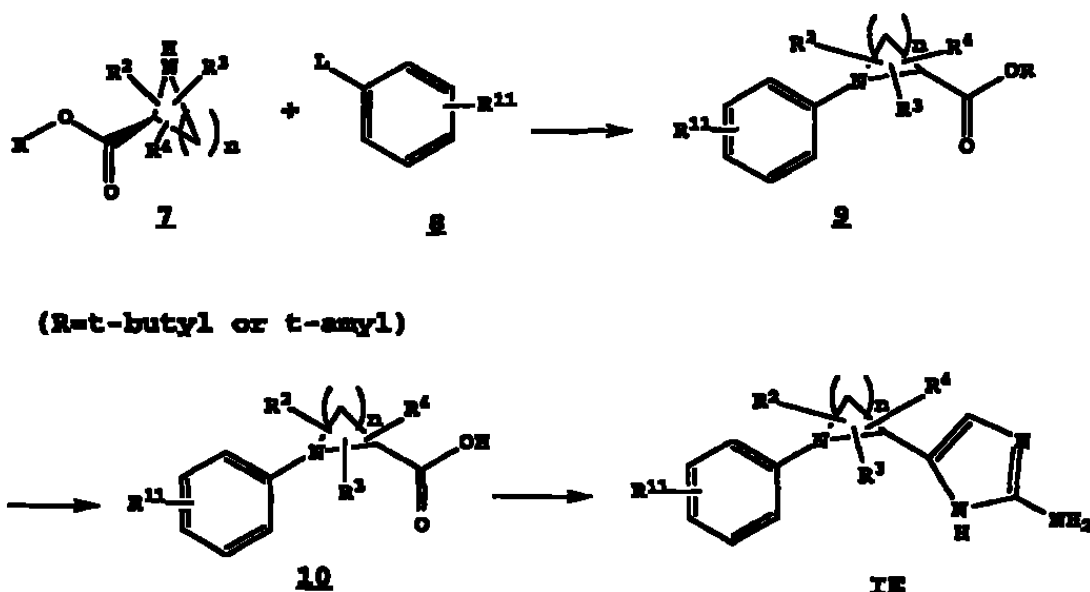
The compounds of formula IE of the invention where X is nitrogen and Z is aminoimidazole can be prepared as in Scheme 3. Compound of formula **8** wherein L is a leaving group (halide, triflate, etc.) is treated with an amine of formula **7** (employing a molar ratio of **8**:**7** within the range from about 20:1 to about 1:20) in the presence of a base

363'

(e.g., triethylamine, and ethyldiiso-propylamine) in an organic solvent (such as DMSO) to provide a compound of formula 2. Compound 2 is converted to the desired product IE by deprotection of the acid under appropriate conditions followed by conversion to the imidazole as described in Scheme 1. The coupling of 7 and 8 to provide compounds of formula 9 can also be carried out in the presence of palladium catalysts by methods described in the literature (Wagaw, S. et al, J. Amer. Chem. Soc. 1997, Vol. 119, 8458 and references therein).

Compounds of formulae 7 and 8 are commercially available or they can be prepared by methods described in the literature.

### Scheme 3



where R<sup>11</sup> can be H, halo, alkyl, aryl or cycloalkyl.

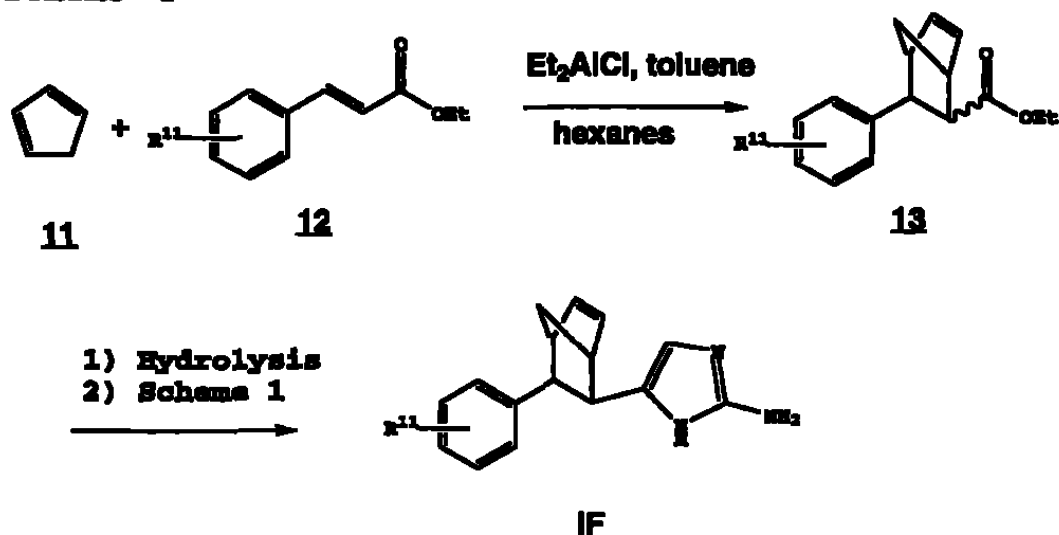
Compounds of formula IF of the invention wherein two of R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> taken together form a carbocyclic ring and Z is aminoimidazole can be prepared according to Scheme 4. The reaction of cyclopentadiene 11 with an unsaturated ester of formula 12 in the presence of a Lewis acid (diethylaluminum chloride, tin chloride etc.) gives ester of formula 13 which can be hydrolysed to give the

28  
364

corresponding acid and converted to the desired compounds of formula 1F by the method described in Scheme 1.

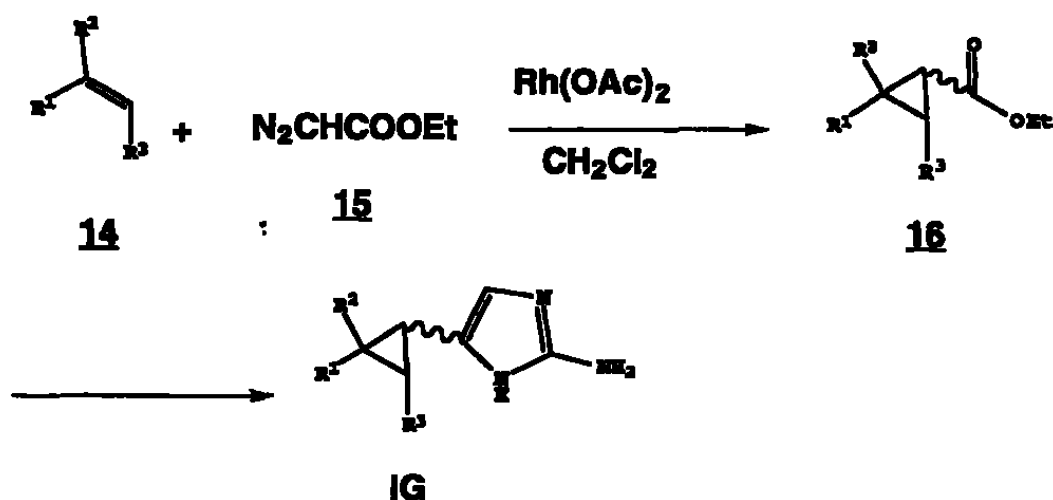
Compounds of formula 11 and 12 are commercially available or they can be prepared by methods described in the literature.

Scheme 4

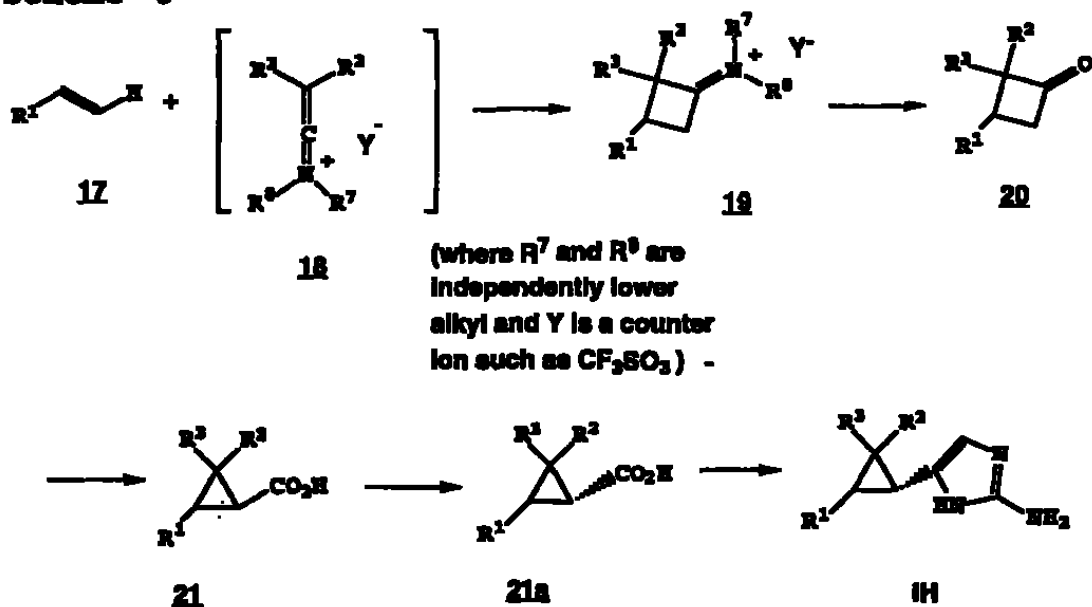


Compounds of formula 1G of the invention wherein  $n = 1$  and X is other than nitrogen and Z is aminoimidazole can also be prepared according to Scheme 5. An olefin of formula 14 is reacted with ethyl diazoacetate (15) in the presence of a transition metal catalyst such as rhodium acetate, palladium acetate etc. to provide compounds of formula 16. Conversion of 16 to compounds of formula 1G can be carried out according to Scheme 1. Compounds of formulas 14 and 15 are commercially available or they can be prepared by standard methods described in the literature.

## Scheme 5



## 5 Scheme 6



(where  $\text{R}^1$  is 2,3'-dihydrobenzofuranyl and  $\text{Z}$  is aminoimidazole).

As set forth in Scheme 6, the process for the preparation of arylcyclopropane carboxylates (used as starting materials) involves the above chemical reactions. The preparation of iminium salt **19** from olefin **17** and  $\text{N,N}$ -disubstituted ketene iminium salt **18** is carried out in a suitable solvent or solvent mixtures such as

hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, ethers, esters, ketones, amides and nitriles. The preferred solvent is dichloromethane. N,N-disubstituted ketene iminium salt 18 may be generated in situ by the reaction of an N,N-  
5 disubstituted amide with an acylating reagent such as acyl halides or anhydrides in the presence of a base choosing from aromatic or aliphatic bases. The preferred acylation reagent is trifluoromethanesulfonic anhydride and the preferred base is collidine. The N,N-disubstituted ketene  
10 iminium salt 18 may alternatively be generated in situ from an  $\alpha$ -halo-N,N-disubstituted enamine such as  $\alpha$ -chloro-N,N-disubstituted enamine with a Lewis acid such as zinc chloride. The reaction temperatures range from 0-150°C, with 30-100°C being preferred.

15 The preparation of cyclobutanone 20 from the corresponding iminium salt 19 by hydrolysis under aqueous conditions is carried out with the optional use of acid such as HCl or other conventional acid.

20 The preparation of acid 21 is carried out by generating the enolate of 20 using a base in a suitable solvent or solvent mixture followed by halogenation with a halogenating reagent to form the corresponding  $\alpha$ -haloketone. The base used in this step includes LiHMDS, NaHMDS, KHMDS or any other base capable of enolyzing  
25 cyclobutanones. The preferred base is LiHMDS. A suitable solvent or solvent mixture includes ethers, hydrocarbons, or amides with the preferred solvent being THF. The temperature for the enolate formation may range from -110° to 50°C with -80° to 25°C being preferred. The halogenating  
30 reagent includes N-bromosuccinimide (NBS), N-chlorosuccinimide (NCS), N-iodosuccinimide (NIS), bromine, chlorine, iodine, dihalohydantoin or other electrophilic halogenating reagents with NBS being preferred.

35 Subsequent treatment of the  $\alpha$ -haloketone with a base in a suitable solvent or solvent mixture forms 21. The base used in this step includes metal hydroxide or alkoxide or aryloxide with metal hydroxide such as sodium

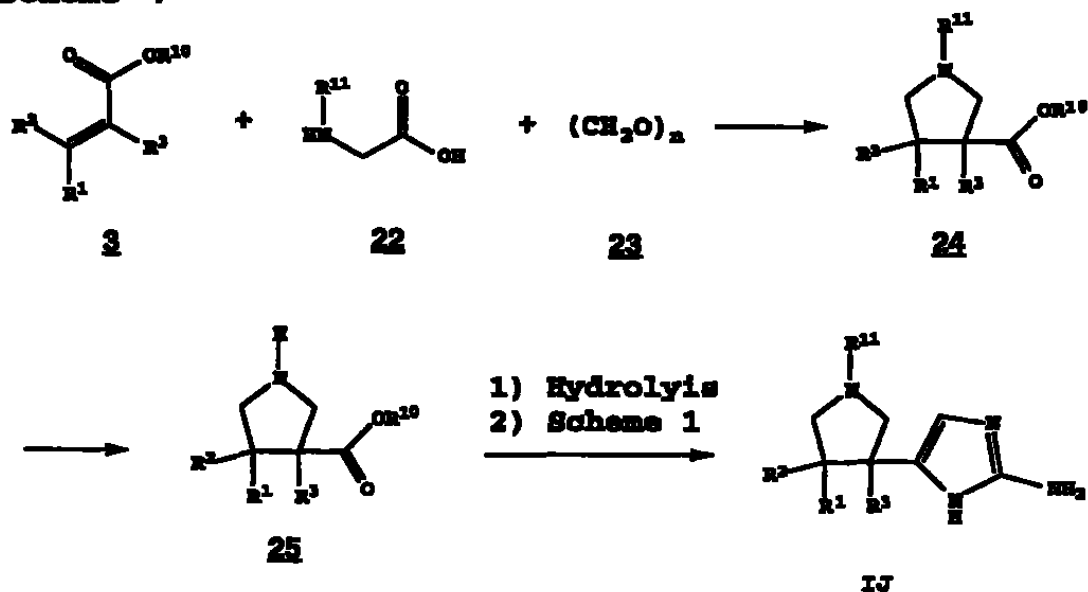
367 368

hydroxide being preferred. The suitable solvent or solvent mixture may be any conventional solvent with the mixture of THF and water being preferred. The reaction temperature may range from  $-80^{\circ}$  to  $60^{\circ}\text{C}$  with  $-20^{\circ}$  to  $40^{\circ}\text{C}$  being preferred.

The resolution of **21** to form **21a** is carried out by reaction of **21** with an appropriate chiral amine in a suitable solvent or solvent mixture to form the corresponding amine salt. The chiral amine includes conventional amines for resolution purpose with (R)-1-phenylethylamine preferred. The solvent or solvent mixture includes any conventional solvent with ethanol preferred. The temperature may range from  $160^{\circ}$  to  $-20^{\circ}\text{C}$  with  $80^{\circ}$  to  $0^{\circ}\text{C}$  preferred.

The amine salt is converted to free acid **21a** by reaction with aqueous acid in a suitable solvent or solvent mixture. The aqueous acid includes those acids that are stronger than the carboxylic acid **21** with aqueous HCl being preferred. A suitable solvent includes any conventional solvent with ethyl acetate being preferred. The acid **21a** can be converted to compound **1H** according to Scheme 1.

Scheme 7



R<sup>11</sup> = Aryl, lower alkyl, benzyl

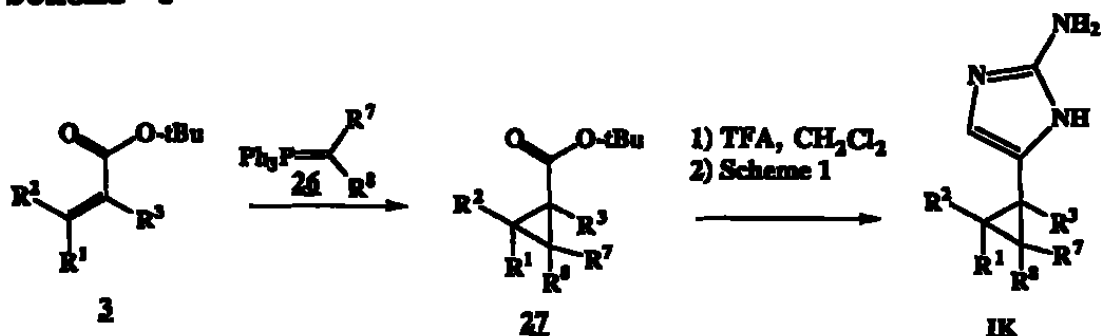
368 369

$R^{12}$  = Aryl, lower alkyl, benzyl, arylcarbonyl, alkylcarbonyl, formyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl

- 5 Compounds of formula IJ of the invention can be prepared as in Scheme 7. The reaction of unsaturated ester 3 with N-substituted glycine and paraformaldehyde gives compound of formula 24 which can be converted to the desired compound of formula IJ according to Scheme 1.

10

## Scheme 8

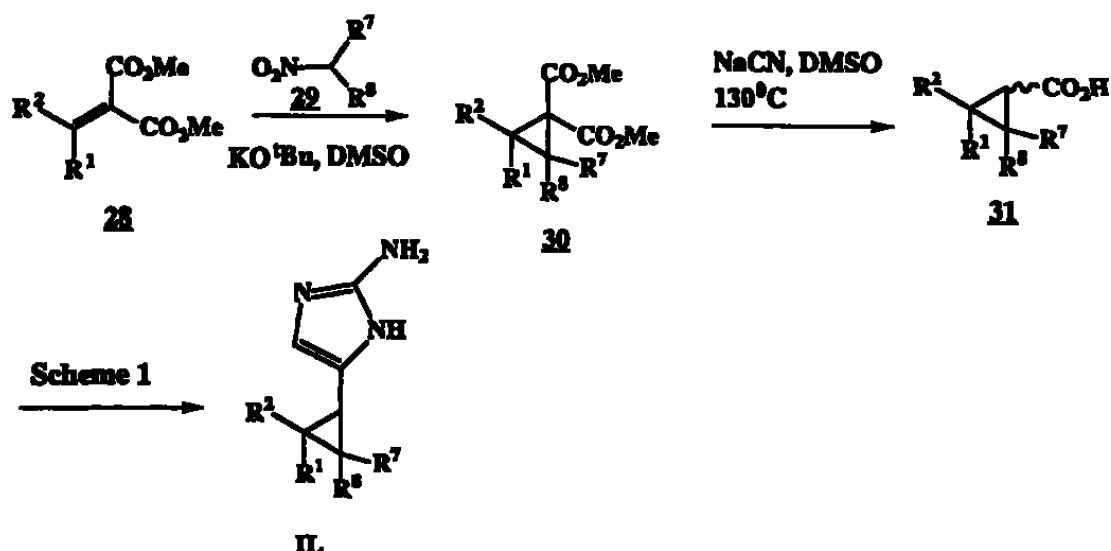


- 15  $R^7$  and  $R^8$  = lower alkyl, alkoxy or can be joined to form a cycloalkyl forming a 5,6 or 7 membered ring

- Compounds of formula IK of the invention where Z is aminoimidazole can also be prepared as shown in Scheme 8. The reaction of an unsaturated ester such as 3 with an ylid such as 26 gives 27 which can be hydrolyzed to the corresponding acid and converted to IK according to Scheme 1.

20

## Scheme 9

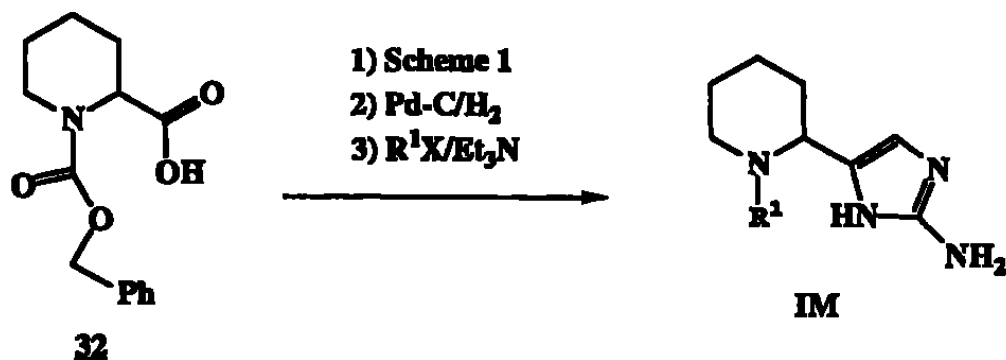


$\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  = lower alkyl or can be joined to form a  
 5 cycloalkyl forming a 5,6 or 7 membered ring

Compounds of formula IL of the invention (where Z is  
 aminoimidazole) can also be prepared as shown in Scheme 9.  
 The reaction of an unsaturated ester such as 28 with  
 10 compounds of type 29 gives 30 which can be decarboxylated  
 to the corresponding acid 31 and converted to IL according  
 to Scheme 1.

## Scheme 10

15

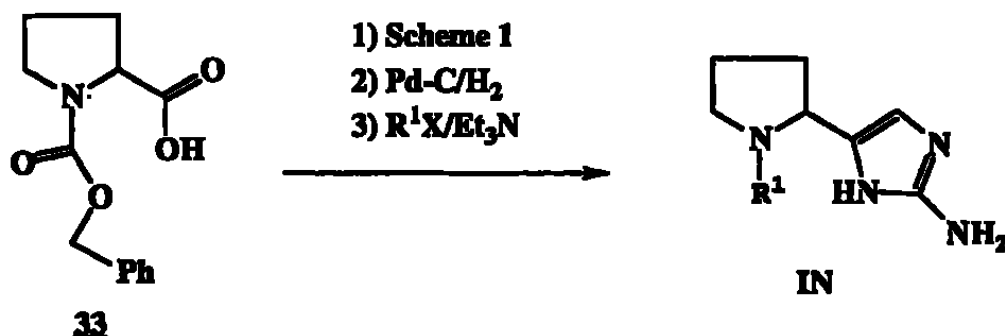


Compounds of formula IM of the invention can be  
 prepared as shown in Scheme 10. The carboxyl group of  
 20 compound 32 can be converted to the aminoimidazole group as

370

described in Scheme 1. Removal of the benzyloxycarbonyl group by hydrogenolysis followed by coupling with appropriate alkylating agent in the presence of an appropriate base such as triethylamine can afford compound  
5 of formula IM.

Scheme 11



10 Compounds of formula IN of the invention can be prepared as shown in Scheme 11. The carboxyl group of compound 32 can be converted to the aminoimidazole group as described in Scheme 1. Removal of the benzyloxycarbonyl group by hydrogenolysis followed by coupling with  
15 appropriate alkylating agent in the presence of an appropriate base such as triethylamine can afford compound of formula IN.

Compounds of formula I wherein Z is other than aminoimidazolyl group (for example, Z is imidazolyl, 2-amino-5-methylimidazolyl or 5-methylimidazolyl) can be prepared from the carboxylic acid precursor by methods known in the art such as those described in Novel  
20 Functional M<sub>1</sub> Selective Muscarinic Agonists. Synthesis and Structure - Activity Relationships of 3-(1,2,5-Thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines. Sauerberg, P. et al, J. Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35, 2274-2283;

25 Tetrahydropyridyloxadiazoles: Semirigid Muscarinic Ligands, Showell, G.A. et al, J. Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, 1086-1094;  
30

371

Azabicyclic Esters and Oxadiazoles as Receptor Ligands, Orlek, et al, J. Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, 2726-2735, and references therein.

Other compounds of formula I wherein Z is imidazolyl or a substituted imidazolyl can be prepared according to methods described in the literature such as those in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5, part 4A, Editor Kevin T. Potts, Pergamon Press;

Synthesis and Reactions of Lithiated Monocyclic Azoles Containing Two or More Heteroatoms, Part IV, Imidazoles, Iddon, B; Ngochindo, RI, Heterocycles 1994, Vol. 38, 2487-2568;

Advances in Imidazole Chemistry, Grimmett, M.R., Advances in Heterocyclic Chemistry, 1970, Vol. 12, 103-183; Bioisosteric Prototype Design of Biaryl Imidazolyl and Triazolyl Competitive Histamine H<sub>2</sub>- Receptor Antagonists, Lipinski, C.A., LaMattina, J.L., Oates, P.J., J. Medicinal Chemistry 1986, Vol. 29, 2154-2163.

The above schemes as shown fix the position of the heterocyclic (e.g. imadazole) moiety relative to the group B. However, it will be appreciated that these schemes apply to preparing compounds of formula I of the invention wherein the heterocyclic moiety may be attached at any of the ring positions of the group A.

The compounds of formula I of the invention exhibit Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitory activity, and hence, are useful for treating or preventing disorders caused by intracellular acidosis during myocardial ischemia, such as cardiac dysfunction, myocardial necrosis, arrhythmia, reperfusion injury, and the like which are observed in ischemic heart diseases (e.g., myocardial infarction and angina pectoris).

Thus, compounds of formula I of the invention may be used as antiischemic agents, i.e., for the treatment of ischemic conditions including acute and chronic ischemic conditions such as myocardial ischemia, cerebral ischemia, peripheral vascular diseases or disorders including lower

3B  
372

limb ischemia, peripheral atherosclerotic disease, tissue ischemia and intermittent claudication, LeRiches Syndrome and Raynaud's disease. Thus, a composition containing one (or a combination) of the compounds of this invention, may  
5 be administered to a species of mammal (e.g., humans, dogs or cats) suffering from an ischemic condition or any of the conditions set out above.

A single dose, or two to four divided daily doses, provided on a basis of about 0.001 to about 100 mg per  
10 kilogram of body weight per day, preferably about 0.1 to about 25 mg per kilogram of body weight per day is appropriate. The substance is preferably administered orally, but parenteral routes such as the subcutaneous, intramuscular, intravenous or intraperitoneal routes or any  
15 other suitable delivery system, such as intranasal or transdermal routes can also be employed.

As a result of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange inhibiting activity of the compounds of this invention, these compounds are also useful in the treatment of  
20 cardiovascular disorders. For example, compounds of the present invention are useful as therapy for congestive heart failure, therapy for peripheral vascular disorders (e.g., intermittent claudication and Raynaud's Disease), therapy for hypertension, as anti-anginal agents, as  
25 antifibrillatory agents, and in limiting myocardial infarction.

Compounds of the present invention are additionally expected to be useful in the treatment of cerebral ischemia (e.g., stroke).

30 As a result of the  $\text{Na}/\text{H}$  exchange inhibiting activity, the compounds of this invention can also be used for the treatment of diseases associated with proliferation of smooth muscle cells, mesangial cells, and fibroblasts. Such diseases include restenosis after angioplasty, renal  
35 fibrosis, atherosclerosis, hepatic fibrosis, prostate hypertrophy, pulmonary fibrosis and glomerular nephrosclerosis.

Other uses for compounds of this invention which inhibit Na/H exchange include treatments for diseases such as cardiac hypertrophy, ischemic/reperfusion injury associated with organ transplantation, and other surgical procedures such as percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA).

Due to their Na/H exchange inhibiting properties, compounds of this invention can also be used for CNS disorders associated with cerebral ischemia such as cerebral infarction, cerebral edema and like. Additionally, they can be used for ischemia and ischemia-reperfusion injury resulting from shock and trauma.

The compounds of the invention are also anti-thrombotic agents and antiproliferative agents and are also useful in treating renal disease.

The compounds of the invention are also dual inhibitors of NHE-1 and NHE-3 and thus can be used as cardioprotectants for the treatment of heart disease, whilst also improving renal function by protecting against renal damage, or reversing hypertension by a direct modulation of sodium resorption in the kidney. As dual inhibitors, the compounds of the invention are also useful in a combination of therapies, for example, hypertension in patients with acute coronary syndromes, MI, recovery from MI and chronic stable angina. They are also useful for heart failure when an anti-hypertensive or diuretic agent is required for treatment.

Compounds of this invention can be additionally used for the treatment of diabetes mellitus and other diabetic complications and for lowering serum lipids such as lowering LDL-cholesterol.

The compounds of this invention can also be formulated in combination with a diuretic such as chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorthiazide, trichloromethiazide, polythiazide or benzthiazide as well as ethacrynic acid tricrynafen,

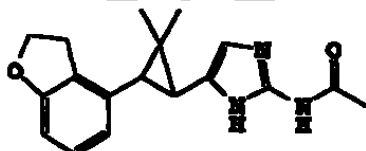
35  
374

chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride and spironolactone and salts of such compounds, angiotensin converting enzyme inhibitors such as captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, 5 cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril, and salts of such compounds, thrombolytic agents such as tissue plasminogen activator (tPA), recombinant tPA, streptokinase, urokinase, prourokinase, and anisoylated plasminogen streptokinase activator complex 10 (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories), or calcium channel blocking agents such as verapamil, nifedipine or diltiazem. Such combination products if formulated as a fixed dose employ the compounds of this invention within the dose range described above and the other pharmaceutically active 15 agent within its approved dose range.

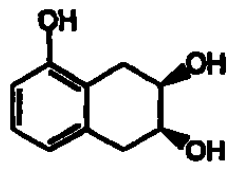
The compounds of formula I, and combinations thereof, can be formulated, as described above, in compositions such as tablets, capsules or elixirs for oral administration, in sterile solutions or suspensions for 20 parenteral administration, and may also be administered via transdermal patch or nasal inhalation solutions. About 10 to about 500 milligrams of a compound of formula I is compounded with physiologically acceptable vehicle, carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, 25 flavor, etc., in a unit dosage form as called for by accepted pharmaceutical practice. The amount of active substance in these compositions or preparations is such that a suitable dosage in the range indicated is obtained.

The following examples and preparations describe the 30 manner and process of making and using the invention and are of preferred embodiments of the invention. It should be understood that there may be other embodiments which fall within the spirit and scope of the invention as defined by the claims appended hereto.

35

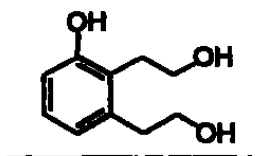
Example 1

A.



- 5            3a-9a-cis-3a,4,9,9a-Tetrahydro-2,2-dimethyl-2H-naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-5-ol (described in J. Med. Chem., 1978, 21, 913) (200 g, 0.908 mole), methanol (500 ml), and distilled water (170 mL) were charged in a 1000 mL three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a reflux condenser, and a digital thermometer probe at room temperature to obtain a suspension. Trifluoroacetic acid (15 mL) was added to the suspension with stirring. The suspension was heated to reflux at 62.5°C for 3 hr. The reaction mixture was cooled to ambient temperature. A white suspension appeared. Methanol and trifluoroacetic acid were removed under reduced pressure. Water (360 mL) was added to the suspension with stirring. The suspension was then heated to 90°C to dissolve the precipitate. The mixture was stirred for 30 min at 90°C and allowed to cool to ambient temperature over 30 min and set aside at ambient temperature for 16 hr. The resulting crystals were filtered and washed with cold distilled water (100 mL). The crystals were dried in vacuo at room temperature overnight to give 155.9 g of the desired triol (95.3% yield) as gray needles.

B.



377  
376

Part A triol (140 g, 777 mmol), tetrahydrofuran (330 mL) and distilled water (660 mL) were charged to a 2000 mL three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer and a digital thermometer at ambient temperature.

- 5 A suspension was formed. The suspension was cooled to 0°C by using an ice-water bath. Sodium periodate (179.47 g, 839 mmol) was added portionwise (~10 g each) over a period of 80 minutes. The reaction mixture was stirred for additional 40 minutes at 0°C. The precipitate was filtered and washed with ethanol (2 x 125 mL). The filtrate and the ethanol solutions were combined and saved.

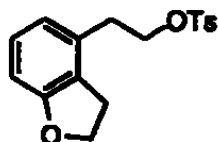
- 15 Absolute ethanol (700 mL) in a 3000 mL three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a digital thermometer, and a pressure equalizing addition funnel was cooled to -6°C by using a dry-ice acetone bath. Sodium borohydride (88.18 g, 2.331 mol) was added and the resulting suspension was stirred for 5 min at -6°C. To this was added the dialdehyde solution (1200 mL) in ethanol (from above) dropwise over a period of 80 minutes with the temperature maintained between -3 and 0°C. The mixture was stirred for additional 40 minutes at 0°C. Acetone (300 mL) was added dropwise to above solution over a period of 40 minutes and while keeping the temperature below 3°C. The reaction mixture was stirred for additional 0.5 hrs below 3°C. It was then warmed to room temperature and stirred for 30 minutes.

- 30 Saturated ammonium chloride solution (500 mL) was then added at room temperature and the white precipitate was filtered and wash with ethanol (2 x 100 mL). The filtrate and the ethanol solutions were combined and the organic solvent removed under reduced pressure. Solid ammonium chloride (50 g) was added to the residue and the residue extract with ethyl acetate (5 x 400 mL). The combined organic layers were washed with 2:1 mixture of water:saturated sodium hydrogensulfite (300 mL), 1:1 mixture of water:brine (300 mL), and brine (2 x 300 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and

377

filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give 136.13 g of the desired compound in 94.8% yield.

C.



5

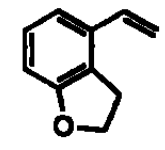
Part B triol (134 g, 735 mmol), pyridine (250 mL), and dichloromethane (350 mL) were charged in a 2000 mL three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a digital thermometer, and a pressure equalizing addition funnel at room temperature. The mixture was cooled to -40°C by a dry-ice acetone bath. To this was added a solution of tosyl chloride (274.78 g, 1.442 mol) in pyridine (70 mL) and dichloromethane (400 mL) over a period of 170 minutes at -40°C with good stirring. The mixture was stirred for an additional 3.5 hr at -35°C. Additional tosyl chloride (16.81 g, 88.2 mmol) was then added to the reaction mixture at -40°C and the reaction mixture stirred for 30 minutes. The reaction mixture was warmed to -10°C and dichloromethane (1500 mL) was added at -10°C. The reaction mixture was warmed to room temperature, washed with 2N HCl (4 x 650 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (650 mL), brine (650 mL), dry over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. Solvent was removed under reduced pressure to give 360 g of crude ditosylate as a light yellowish residue which was used for the next step without any purification.

The crude ditosylate and methanol (2000 mL) were charged in a 3000 mL three-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a digital thermometer, and a pressure equalizing addition funnel. The mixture was cooled to 0°C by an ice-water bath. Anhydrous potassium carbonate (111.74 g, 809 mmol) was added portionwise to the methanol solution at 0°C and the reaction mixture stirred at 0°C for 2 hr. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for additional 2 hr. The white precipitate was filtered and washed with ethyl acetate (2 x

378

100 mL). The filtrates were combined and concentrated to ~500 mL. The resulting precipitate was filtered and washed with 1:1 methanol:water (100 mL). The residue was dried in vacuum (~1 mmHg) for 3.5 hrs and over house vacuum overnight to give the desired compound (197.0 g, 84% yield).

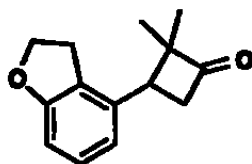
D.



10 The Part C tosylate (100 g, 314 mmol) was dissolved in THF (1200 mL) in a 2000 mL three-neck round bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, a digital thermometer, and a pressure equalizing addition funnel at room temperature. The reaction mixture was cooled to 0°C  
15 by an ice-water bath. To this was added a solution of t-BuOK (1 M, 345.5 mL) in THF dropwise at 0°C over a period of 110 min. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for additional 2 hr. Water (350 mL) and EtOAc (600 mL) were added and the two layers were  
20 separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The combined EtOAc layers were washed with brine (2 x 150 mL) dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give 46 g of the title styrene in 100% yield.

25

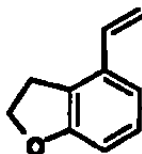
E.



To a flame-dried 1L three necked round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added N,N,2-trimethyl  
30 propionamide (17.8mL, 0.138mol) and anhydrous methylene chloride (200mL). The mixture was stirred to give a solution under argon and cooled to -15°C. Trifluoro-

379

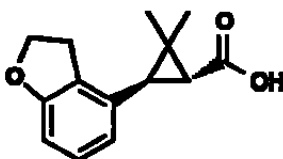
methanesulfonic anhydride (26mL, 0.154mol) was added via syringe and the resulting mixture was stirred at -15°C for



10 minutes. A solution of (from Part D) (17.5g, 0.12mol), and collidine (21mL, 0.155mol) in anhydrous methylene chloride (30mL) was added at -15°C. After the addition was completed, the reaction mixture was heated to reflux and stirred for 20 hours. The solvent was removed on a rotary evaporator and the residue oil was washed with ether (3x100mL). The residue was then dissolved in methylene chloride (150mL). Water (150mL) was added and the mixture was refluxed for 6 hours. After cooling to room temperature, the phases were separated. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2x100mL). The rich organic layers were combined, washed with brine (200mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. After removal of sodium sulfate by filtration, the filtrate was concentrated to give an oil which was purified by silica gel chromatography using 5-10% EtOAc/hexane as the eluent to give 19.0g (73%) title compound as a white crystalline compound. HPLC, 100A% at 220nm.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ, 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.72 (t, J=8.2Hz, 2H), 4.52-4.65 (m, 2H), 3.50 (dd, J=7.0, 16.4Hz, 1H), 3.08-3.41 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

F.

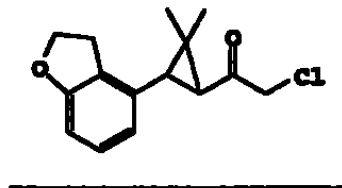


To an oven dried 3L three necked round bottom flask equipped with a mechanical stirrer was placed Part E compound (20.0g, 92.47mmol) and anhydrous THF (925mL). The mixture was stirred to give solution and cooled to -65°C. A solution of 1N LiHMDS in THF (101.7mL, 101.7mmol) was

~~380~~  
380

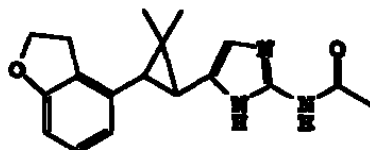
- added over 15 minutes while keeping the pot temperature below -55°C. The resulting mixture was stirred at -70°C for 30 minutes and 0°C for 15 minutes. After cooling back to -70°C, a solution of N-bromosuccinimide (NBS) (16.4g, 92.2mmol) in anhydrous THF (230mL) was added over 5 minutes. After addition was completed the cooling bath was replaced with an ice-water bath and the reaction mixture was stirred to 0°C for 10-20 minutes at which time HPLC indicated that the bromination was complete. A solution of sodium hydroxide (23.1g, 577.5mmol) in DI water (230mL) was added at 0°C and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 15-30 minutes at which time the ring contraction reaction was complete. THF was removed on a rotary evaporator and the rich aqueous was washed with MTBE (2x125mL). The residual organic solvent was removed on rotary evaporator and the rich aqueous was diluted with DI water (250mL). The pH of the resulting rich aqueous was then adjusted from ~12.5 to 1.0 using conc. HCl (47mL). The resulting slurry was cooled to 0°C and stirred for 30 minutes. The slurry was filtered, washed with ice-cold DI water (3x50mL) and suction dried for 18 hours to give 20.6g (96%) of title compound as white crystalline compound. HPLC 97.7A% at 220nm.
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.6Hz), 4.61 (t, J=8.9Hz, 2H), 2.23-3.32 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.61 (d, J=5.9Hz, 1H), 2.00 (d, J=5.9Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 179.3, 160.2, 134.4, 128.4, 127.5, 120.1, 108.3, 71.5, 37.1, 31.6, 30.8, 29.3, 22.4, 20.9.

G.

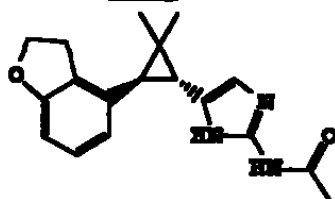


A solution of oxalyl chloride (2M in dichloromethane, 2.15 mL) was added to a solution of the title F compound (1.0 g) in 10 mL dichloromethane followed by the addition of 2 drops DMF. The reaction mixture was stirred at RT for 1h and concentrated to afford the corresponding acid chloride. This material was dissolved in 5 mL dichloromethane and treated with excess diazomethane in ether at RT. Stirring was continued at RT for 3h and the mixture was concentrated to give the corresponding diazomethyl ketone. This compound was dissolved in 5 mL dichloromethane followed by the addition of HCl in ether (2M, 20 mL) and the reaction mixture was stirred at RT for 18h. The reaction mixture was concentrated to afford the title compound as a brown gummy solid (1.2 g).

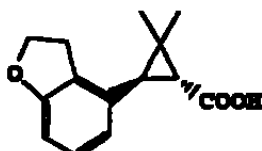
H.



A mixture of the title compound G (100 mg), acetyl guanidine (114 mg) in 5 mL DMF was heated at 100°C for 18h. The solvent was evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC (C18 column/water-methanol-trifluoroacetic acid 90:10:0.1 to 10:90:0.1 gradient) to afford the title compound as a light yellow solid, MS  $m/z$  312 (M+H)<sup>+</sup>.

Example 2

## A. Resolution



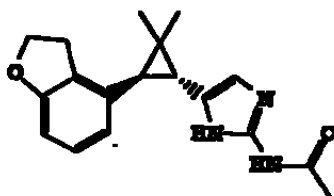
Chiral

To a stirring solution of Example 1 Part F acid (14.0 g, 60.27 mmols) in absolute ethanol (420 mL) at 55°C was added D-(+)- $\alpha$ -methylbenzylamine (9.2 mL, 72.33 mmols) in one portion. To the solution was added a seed crystal then the mixture was allowed to slowly cool to room temperature with stirring over 2 hrs, then the mixture was stirred an additional 18 hrs at room temperature. The solid was isolated by filtration, washed with hexanes (3 x 5 pad volumes), air-dried (30 min), dried under vacuum (<2 mm Hg, 16 hr) to afford 7.89 g of amine salt as a white powder (37% yield; 50% theoretical maximum).

To a suspension of amine salt (3.70 g, 10.47 mmol) in EtOAc (50 mL) was added 1N HCl (25 mL) at room temperature. After mixing vigorously, the aqueous solution was removed. The organic solution was washed with sat. aq. NaCl (25 mL), dried (anhyd.  $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and concentrated in vacuo to afford 2.42 g of chiral acid as a white solid (99% yield).

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.05 (dd,  $J=7.9$  and  $7.7$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.59 (dd,  $J=9$  and  $9$  Hz, 2H), 2.9-3.4 (m, 2H), 2.59 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), and 0.98 (s, 3H).

## B.

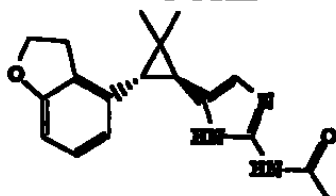


Chiral

30

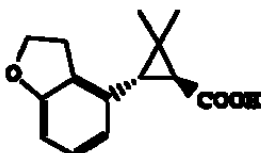
384-  
383

This compound was prepared from the part A chiral acid as described in Example 1 parts G and H.

Example 3

Chiral

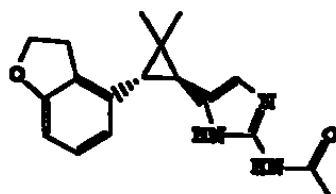
A.



Chiral

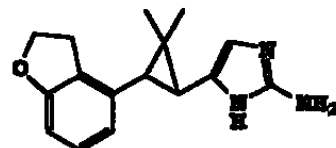
This compound was prepared by resolving the racemic acid from part F Example 1 as described in part A Example 2 except that L-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine was used for the resolution.

B.



Chiral

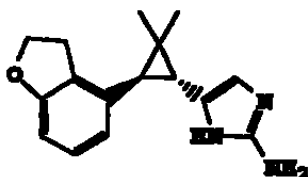
This compound was prepared from the part A chiral acid as described in Example 1 parts G and H.

Example 4

~~384~~  
384

To a mixture of the title compound of Example 1 (40 mg), methanol (2 mL) and water (2 mL) was added 5 drops of concentrated sulfuric acid and the reaction mixture was heated under reflux for 18h. The mixture was concentrated and the crude product was purified by preparative HPLC as described in example 1 part H to give 24 mg of the title compound as a TFA salt, off-white solid, MS m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>.

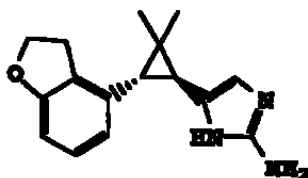
#### Example 5



Chiral

This compound was prepared from the title compound Example 2 by using the procedure described in Example 4.

#### Example 6



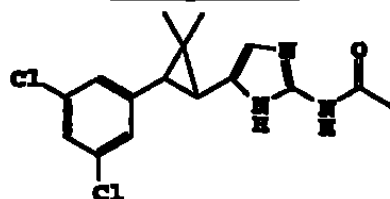
Chiral

This compound was prepared from the title compound Example 3 by using the procedure described in Example 4.

The following compounds were prepared by the methods used in Examples 1 through 6.

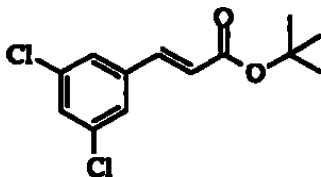
285  
385

| Example # | Structure | Characterization MS<br>$m/z$ (M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-----------|-------------------------------------------------|
| 7         |           | 304                                             |
| 8         |           | 262                                             |
| 9         |           | 300                                             |
| 10        |           | 258                                             |
| 11        |           | 318                                             |
| 12        |           | 276                                             |

Example 13

5

A.

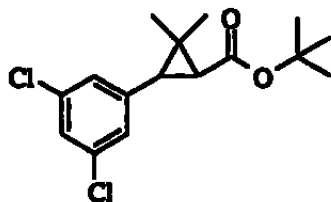


To a solution of tert-butyldiethylphosphonoacetate  
 10 (6.94g, 27.5 mmol) in THF (50 ml) at 0°C was added slowly  
 sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS) (27.5 ml, 27.5 mmol).

386

The resulting solution was warmed to 25°C and stirred 30 minutes. After cooling the reaction mixture to 0°C, a solution of 3,5-dichlorobenzaldehyde (4.38g, 25 mmol) in THF (25 ml) was slowly added. The reaction mixture was warmed to 25°C and stirred overnight. The reaction mixture was poured onto saturated NH<sub>4</sub>Cl/EtOAc. The aqueous layer was extracted 3 times (X) with EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude residue on silica gel (9:1 hexanes-EtOAc) provided 5.19g (77%) of title compound in the form of a white solid.

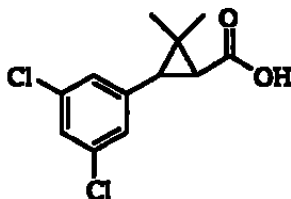
B.



To a suspension of isopropyltriphenylphosphonium iodide (6.48g, 15 mmol) in THF (45 ml) at -78°C was added *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 6.6 ml, 16.5 mmol). The resulting mixture was warmed to 0°C and stirred 30 minutes. To the reaction mixture was added a solution of *tert*-butyl-3,5-dichlorocinnamic ester (4.11 g, 15 mmol) in THF (30 ml). The reaction mixture was stirred 2 hours at 0°C, then slowly warmed to 25°C and stirred overnight. The reaction mixture was poured onto 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOAc. The aqueous layer was extracted 3X with EtOAc. The combined organics were washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>, brine, and H<sub>2</sub>O, dried over NaSO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was used without further purification: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (1H, s) 7.30-7.27 (2H, m), 2.72 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 2.28 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 1.71 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.08 (3H, s).

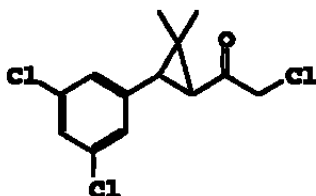
250  
387

C.



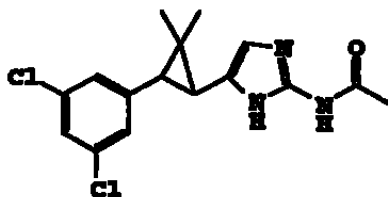
The crude ester from Step B (ca. 25 mmol) was dissolved in 1:1 trifluoroacetic acid-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25ml) at 25°C. The resulting solution was stirred 1 hour at 25°C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude residue was partitioned between 10% NaOH and Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted 3X with ether. The pH of the aqueous layer was adjusted to 4 and was extracted 10X with EtOAc. The combined organics were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* to afford 2.32 g (71% over two steps) of a white solid: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (1H, s) 7.30-7.27 (2H, m), 2.77 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 2.20 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 1.48 (3H, s), 1.05 (3H, s).

D.



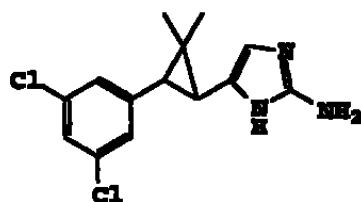
This compound was prepared from the part C compound by the method described in example 1 part G.

E.



This compound was prepared from the part D compound as described in Example 1 part H, MS *m/z* 338 (M+H)<sup>+</sup>.

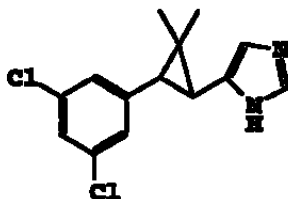
388

Example 14

- 5        This compound was prepared from the title compound Example 13 by using the procedure described in Example 4, MS  $m/z$  295 (M+H)<sup>+</sup>.

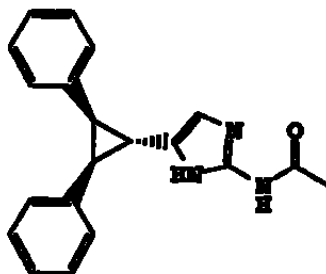
Example 15

10



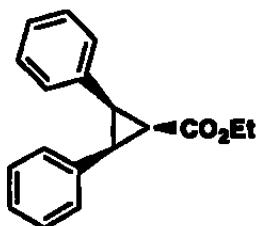
- 15        The chloromethyl ketone from Example 13 part D (50 mg) was taken in 5 ml formamide and heated at 160°C for 4h. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC as described in Example 1 part H to give the title compound as a TFA salt, clear gummy solid, MS  $m/z$  281 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Example 16

389

A.

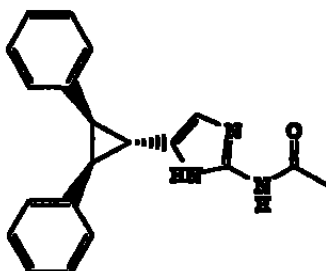


Ethyl 2,3-cis-diphenylcyclopropane carboxylate

A solution of tris(4-bromophenyl)aminium

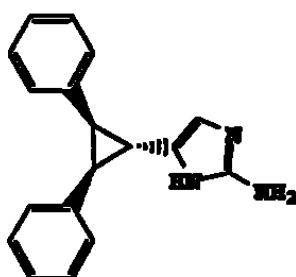
- 5 hexachloroantimonate (245 mg) in dichloromethane (10 mL) was cooled in an ice bath and purged with nitrogen for 1h. To this was added a solution of cis-stilbene (180 mg) and ethyl diazoacetate (1.14 g) in dichloromethane (10mL). Reaction mixture was stirred overnight and allowed to warm
- 10 to ambient temperature. Reaction was quenched with saturated potassium carbonate solution in methanol (5mL), diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated to give crude title compound (0.1 g) which
- 15 was used without purification.

B.

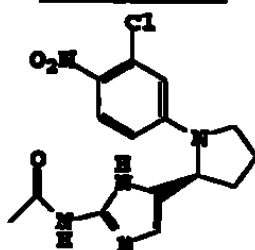


- 20 The ester from part A could be converted to the corresponding acid via saponification with KOH in a mixture of water and dioxane. The resulting acid could be converted to the title compound by using the procedure described in Example 1 parts G and H.

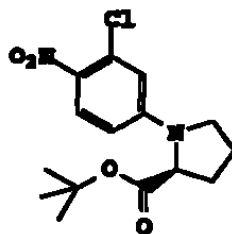
25

391  
390Example 17

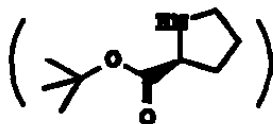
5 This compound could be prepared from the title compound Example 16 by using the procedure described in Example 4.

Example 18

10 A. (S)-1-(3-Chloro-4-nitrophenyl)-2-pyrrolidine-carboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester



15 To a solution of L-proline tert-butyl ester



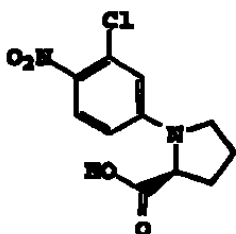
(1.06 g, 7.5 mmol) in dry DMSO (10 ml) were added 3-chloro-4-nitrofluorobenzene (1.48 g, 8.4 mmol) and diisopropylethylamine (2.60 mL, 15 mmol). The resulting solution was heated at 110°C in a sealed tube for 48 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between brine and ethyl acetate. The aqueous

392  
391

layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. Purification of the crude residue on silica gel (7:3/EtOAc-hexanes) provided  
5 1.98 g (90%) of a pale yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): d 8.13 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J=9.3 Hz, 2.7 Hz), 6.92 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.01 (1H, dd, J=9.2 Hz, 3.9 Hz), 3.35 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.31 (1H,  
10 m), 2.07 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.38 (9H, s).

B. (S)-1-(3-Chloro-4-nitrophenyl)-2-pyrrolidinecarboxylic acid

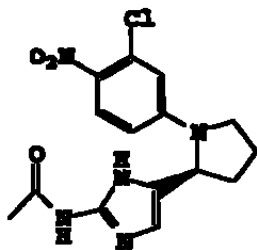


15 The Part A compound (0.44 g, 1.5 mmol) was dissolved in 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-trifluoroacetic acid (5 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 12 hours. The  
20 reaction mixture was concentrated in vacuo and azeotroped with toluene to afford 350 mg of the title compound as a brown solid.

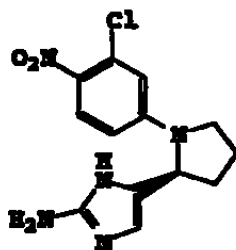
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): d 8.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J=9.3 Hz, 2.7 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.20 (1H, dd, J=9.2 Hz, 3.9 Hz), 3.94 (1H, m), 3.77 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.19 (3H, m).

393  
392

C.



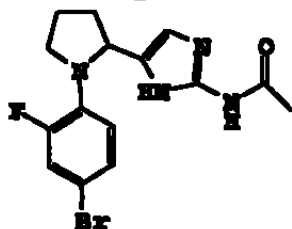
This compound could be prepared from the part B  
5 compound by using the procedure described in Example 1  
parts G and H.

Example 19

10

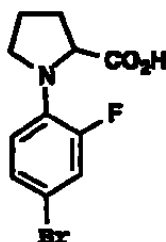
This compound could be prepared from the title  
compound Example 18 by using the procedure described in  
Example 4.

15

Example 20

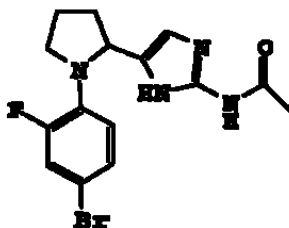
394  
393

A.

2-Fluoro-4-bromo-N-phenylproline

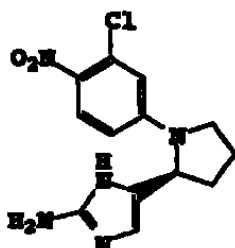
5 To a solution of DL-proline (576 mg, 5 mmol) in 10/1 DMF-H<sub>2</sub>O (7.5 ml) at RT were added CuI (48 mg, 0.25 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (290 mg, 0.25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690 mg, 5 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.4 ml, 10 mmol), triethylammonium bromide (158 mg, 0.75 mmol), and 1,4-dibromo-2-fluorobenzene. The resulting  
10 mixture was stirred in a sealed tube at 120°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured onto saturated K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted 3X with Et<sub>2</sub>O. The pH of the aqueous layer was adjusted to 4 and extracted 3X with EtOAc. The combined  
15 organics were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to produce title compound which was used without further purification: LCMS (M+1) = 287.

B.

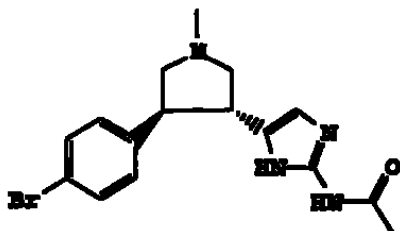


20 This compound could be prepared from the part A compound by using the procedure described in Example 1 parts G and H.

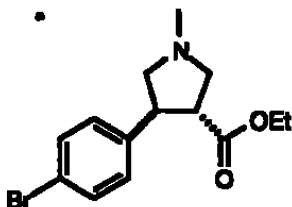
25

305  
394Example 21

- 5 This compound could be prepared from the title compound Example 20 by using the procedure described in Example 4.

Example 22

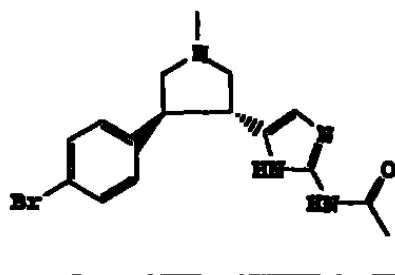
A.



- 15 A mixture of ethyl 4-bromocinnamate (0.5 g, 2 mmol), sarcosine (0.19 g, 2.2 mmol), and paraformaldehyde (0.19 g, 6.4 mmol) in benzene (50 mL) was stirred for 10 hr at reflux with continuous removal of water. The mixture was cooled to ambient temperature and concentrated. The
- 20 residue was chromatographed on silica gel (ethyl acetate) to give the desired product (0.21 g).

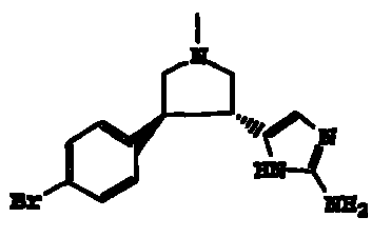
395

B.



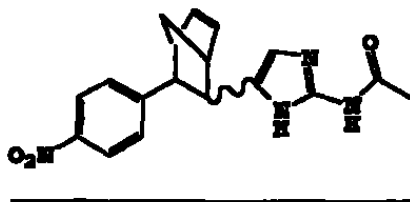
The ester from part A could be converted to the corresponding acid via saponification with KOH in a mixture of water and dioxane. The resulting acid could be converted to the title compound by using the procedure described in Example 1 parts G and H.

10

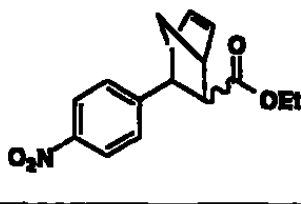
Example 23

This compound could be prepared from the title compound Example 22 by using the procedure described in Example 4.

20

Example 24

A.

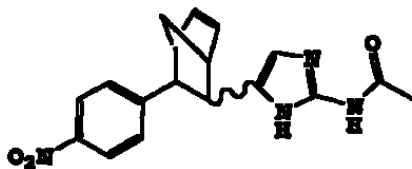


To a solution of ethyl 4-nitrocinnamate (0.5 g, 2.2 mmol) and cyclopentadiene (0.17 g, 2.7 mmol) in toluene (20

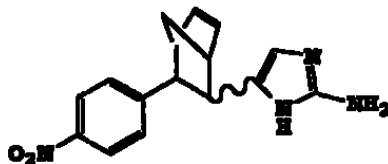
897  
396

mL) was added 1M solution of diethylaluminum chloride (2.6 mL, 2.6 mmol) in hexane at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 1.5 h and warmed to ambient temperature and stirred for 12 h. The solution was washed with 1N NaOH solution, dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (ethyl acetate:hexanes/1:4) to give the desired product (0.39 g) as a 4:1 mixture of 2 isomers.

10 B.



The ester from part A could be converted to the corresponding acid via saponification with KOH in a mixture of water and dioxane. The resulting acid could be converted to the title compound by using the procedure described in Example 1 parts G and H.

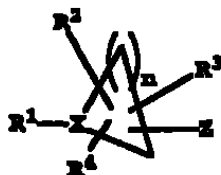
20 Example 25

This compound could be prepared from the title compound of Example 22 by using the procedure described in Example 4.

397

What is Claimed is:

1. A compound having the structure

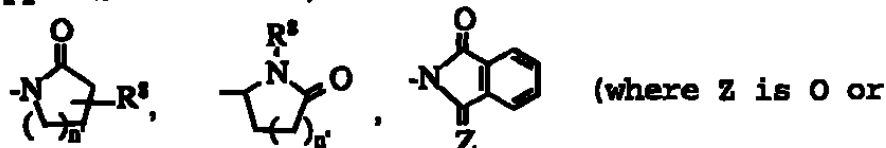


- 5 wherein n is an integer from 1 to 5;  
 X is N or C-R<sup>5</sup> wherein R<sup>5</sup> is H, halo, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyl, aryl or heteroaryl;  
 Z is a heteroaryl group;  
 R<sup>1</sup> is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, (alkyl or aryl)<sub>3</sub>Si (where each alkyl or aryl  
 10 group is independent), cycloalkyl, cycloalkenyl, amino, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, arylalkylamino, aryl, arylalkyl, arylamino, aryloxy, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylamino,  
 15 heteroaryloxy, arylthio, arylsulfinyl, arylsulfonyl, thio, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, heteroarylthio, heteroarylsulfinyl, heteroarylsulfonyl, halogen, haloalkyl, polyhaloalkyl, polyhaloalkoxy, aminothio, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfonylamino, alkenylsulfonylamino,  
 20 alkynylsulfonyl-amino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroaryl-amino-carbonyl, hydroxy, acyl, carboxy, aminocarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonyl,  
 25 arylcarbonyloxy, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonyl, heteroaryl-carbonyloxy, heteroarylcarbonylamino, cyano, nitro, alkenylcarbonylamino, alkynylcarbonylamino, alkylaminocarbonylamino, alkenylaminocarbonylamino, alkynylaminocarbonylamino, arylaminocarbonylamino,  
 30 heteroarylaminocarbonylamino, alkoxy carbonylamino, alkenyloxy carbonylamino, alkynyloxy carbonylamino, aryloxy carbonylamino, heteroaryloxy carbonylamino, aminocarbonylamino, alkylaminocarbonyloxy, alkoxy carbonyl-amino; 1,1-(alkoxy or aryloxy)<sub>2</sub>alkyl (where the two aryl  
 35 or alkyl substituents can be independently defined, or

299-398

linked to one another to form a ring),  $S(O)_2R^6R^7$ , -  
 $NR^6(C=NR^7)alkyl$ ,  $-NR^6(C=NR^7)alkenyl$ ,  $-NR^6(C=NR^7)alkynyl$ , -

$NR^6(C=NR^7)heteroaryl$ ,  $-NR^8(C=NCN)-amino$ ,  
 pyridine-N-oxide,



$H_2$  and  $n'$  is 0, 1, 2 or 3) or  $-C(=CH-C(=O)NR^8R^9)-R^8$ ; tetrazolyl,  
 imidazole, oxazole or triazole,  $-PO(R^{13})(R^{14})$ , (where  $R^{13}$   
 and  $R^{14}$  are independently alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy,  
 heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryloxy,  
 10 heteroarylalkoxy, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl,  
 cycloheteroalkoxy, or cycloheteroalkylalkoxy);

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  and  $R^9$  are independently hydrogen, alkyl,  
 haloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, cycloalkyl or  
 (cycloalkyl)alkyl, or cycloheteroalkyl;

15 and  $R^1$  may be optionally substituted with from one to  
 five substituents

$R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are the same or different and are  
 independently any of the groups set out for  $R^1$  and may be  
 optionally substituted with from one to five substituents;

20 including pharmaceutically acceptable salts thereof,  
 prodrugs thereof, and all stereoisomers thereof; with the  
 proviso that where X is N, n is 4, and Z is imidazol-4-yl  
 or 5-alkylimidazol-4-yl attached at the 4-position of the  
 ring, then  $R^1$  is other than phenyl or substituted phenyl.

25 2. The compound as defined in Claim 1 wherein Z is  
 a heteroaryl group containing 1 to 4 heteroatoms, at least  
 one of which is a nitrogen atom, the heteroaryl group being  
 attached to the rest of the molecule via an available  
 30 nitrogen or carbon atom.

3. The compound as defined in Claim 1 wherein at  
 least one of  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  is aryl or heteroaryl.

400  
399

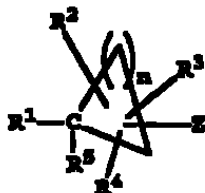
4. The compound as defined in Claim 1 wherein X is N.

5. The compound as defined in Claim 1 wherein X is C-R<sup>5</sup>.

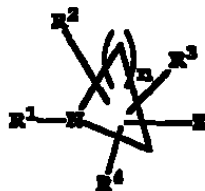
5 6. The compound as defined in Claim 1 wherein Z is imidazole, aminoimidazole, methylimidazole, methylthioimidazole, methylthio-aminoimidazole, amino-methylimidazole, oxazole, acetylaminoimidazole, thiazole or benzimidazole.

10 7. The compound as defined in Claim 1 wherein R<sup>1</sup> is aryl or heteroaryl.

8. The compound as defined in Claim 1 having the formula

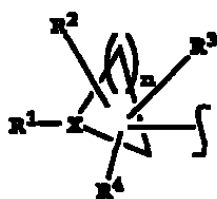


15 9. The compound as defined in Claim 1 having the formula

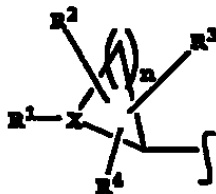


10. The compound as defined in Claim 7 wherein R<sup>1</sup> is aryl or heteroaryl and Z is imidazole, aminoimidazole, methylimidazole, acetylaminoimidazole, methylthioimidazole, methylthio-aminoimidazole, or amino-methylimidazole.

11. The compound as defined in Claim 1 wherein the moiety



is



25

401  
400

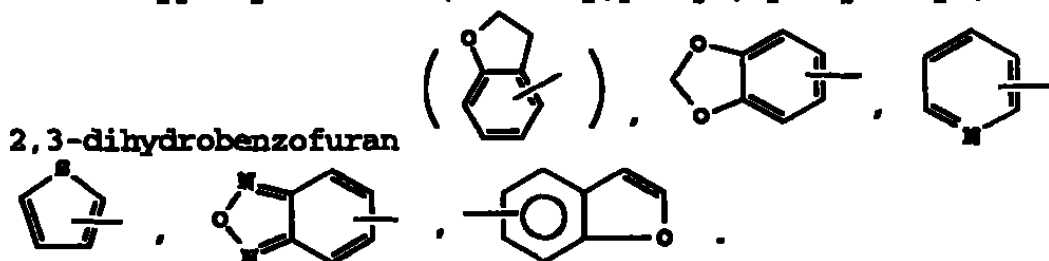
12. The compound as defined in Claim 1 wherein  $R^2$  and  $R^3$  are independently H, lower alkyl, lower alkoxy or aryl, and  $R^4$  and  $R^5$  are each hydrogen.

13. The compound as defined in Claim 1 wherein n is 1.

14. The compound as defined in Claim 1 wherein n is 1,  $R^2$  and  $R^3$  are independently H or lower alkyl, and  $R^4$  and  $R^5$  are each H, and  $R^1$  is aryl or heteroaryl.

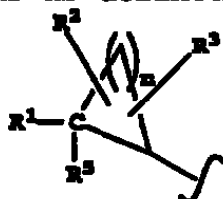
15. The compound as defined in Claim 1 wherein  $R^1$  is phenyl, substituted phenyl or heteroaryl.

16. The compound as defined in Claim 1 wherein  $R^1$  is phenyl, halophenyl, dihalophenyl, alkylphenyl, nitrophenyl, dialkoxyphenyl, alkoxy(halo)phenyl, alkoxyphenyl, halo(nitro)phenyl, trifluoromethylphenyl, biphenyl, heteroarylphenyl, cycloheteroalkylphenyl, alkylthiophenyl, trialkoxyphenyl or halo(dialkoxy)phenyl, phenylalkyl,

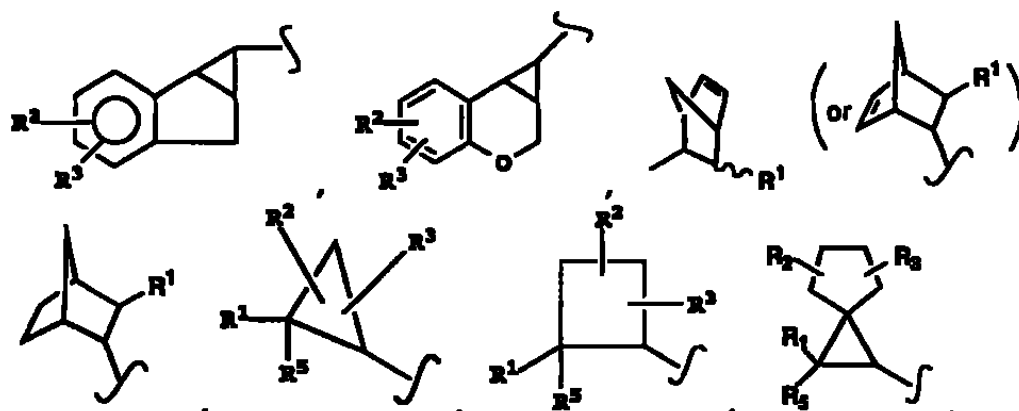


17. The compound as defined in Claim 1 wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and/or  $R^4$  may be joined together with the N atom and/or carbons to which they are attached to form a non-aromatic ring.

18. The compounds as defined in Claim 8 wherein

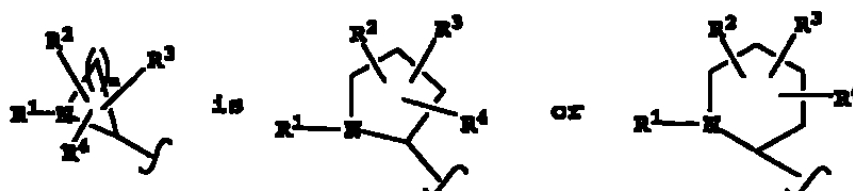


25 is

402  
401

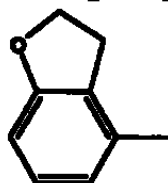
19. The compound as defined in Claim 7 wherein

5



20. The compound as defined in Claim 1 wherein R<sup>1</sup> is phenyl, 4-bromophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-nitrophenyl, 3-methoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl, 2-fluoro-5-methoxyphenyl, 3-chloro-4-nitrophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, or

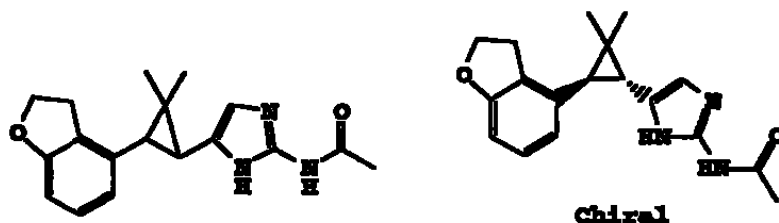
10



21. The compound as defined in Claim 1 wherein n is 1, X is CH, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently lower alkyl, and R<sup>1</sup> is dihydrobenzofuran.

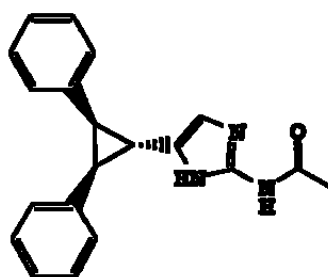
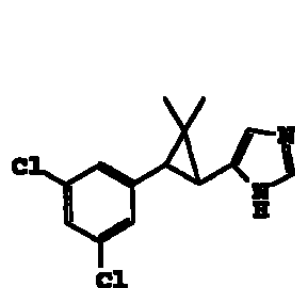
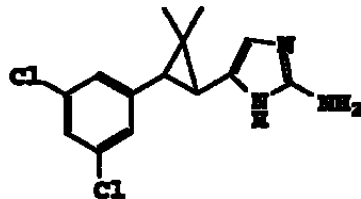
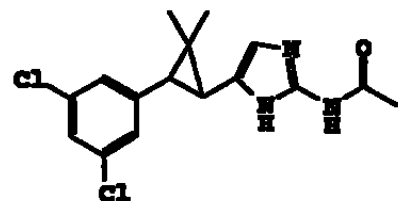
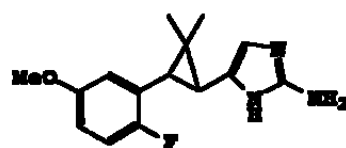
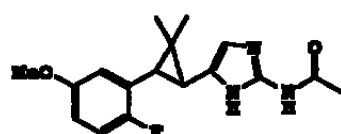
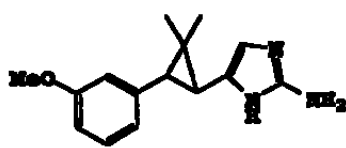
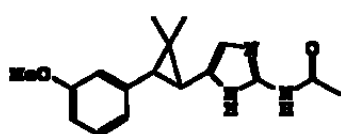
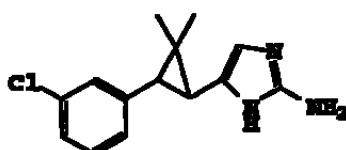
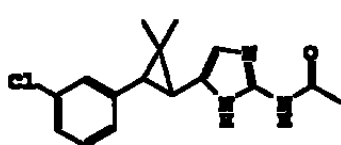
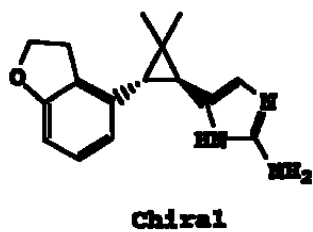
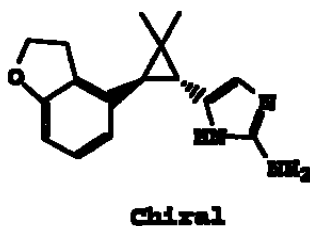
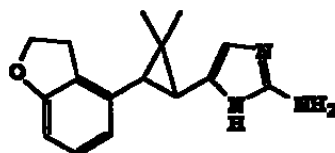
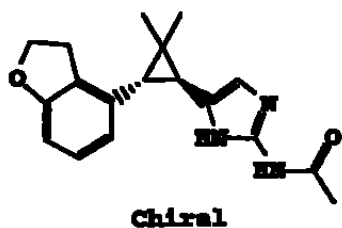
15

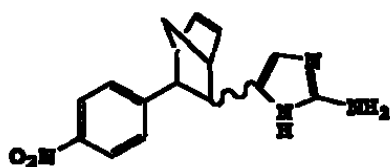
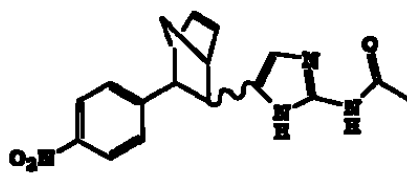
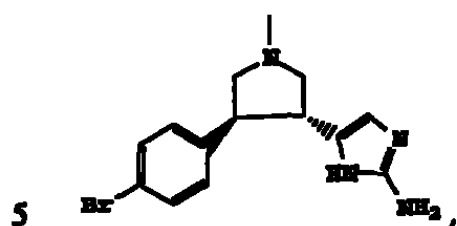
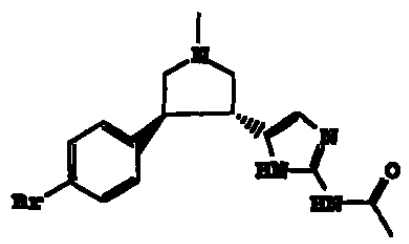
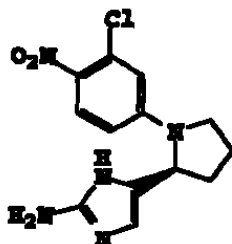
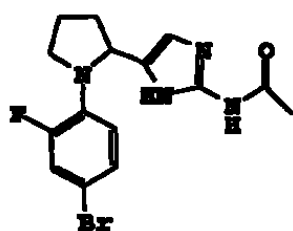
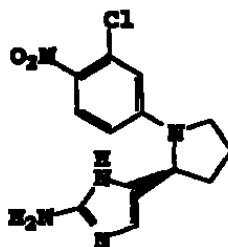
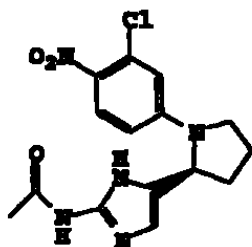
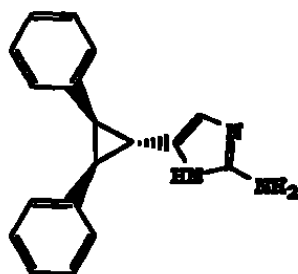
22. The compound as defined in Claim 1 having the formula .



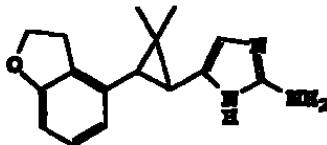
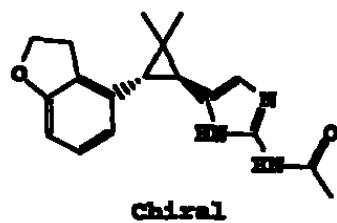
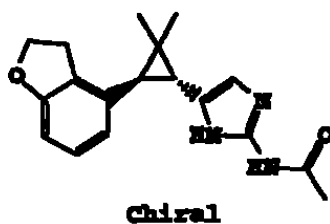
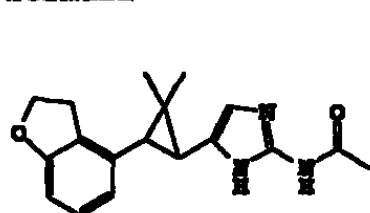
20

~~403~~  
402

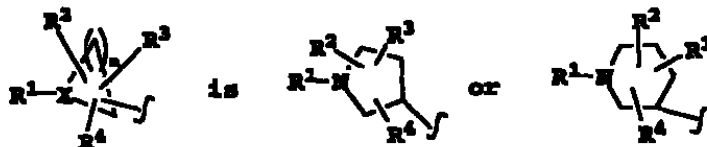




23. The compound as defined in Claim 1 having the  
10 formula



24. The compound as defined in Claim 1 wherein the moiety



5

25. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

26. A method for preventing or treating disorders caused by intracellular acidosis during myocardial ischemia, hypertension, angina pectoris, cardiac arrhythmia, reperfusion injury, myocardial necrosis, cardiac dysfunction, LDL-cholesterol, renal disease or heart failure, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

27. A method for preventing or treating myocardial ischemia, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

28. A method for preventing or treating an ischemic condition, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of an antiischemic agent which is a compound as defined in Claim 1.

29. A method for preventing or treating a peripheral vascular disorder, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of an antiischemic agent which is a compound as defined in Claim 1.

30. A method for preventing or treating lower limb ischemia, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of an antiischemic agent which is a compound as defined in Claim 1.

405

31. The method as defined in Claim 28 wherein the peripheral vascular disorder is an ischemic condition.

32. The method as defined in Claim 27 wherein the ischemic condition is lower limb ischemia.

5 33. The method as defined in Claim 27 wherein the ischemic condition is peripheral atherosclerotic disease.

34. The method as defined in Claim 30 wherein the peripheral atherosclerotic disease involves intermittent claudication.

10 35. The method as defined in Claim 28 wherein the peripheral vascular disorder is Raynaud's disease or LeRiches Syndrome.

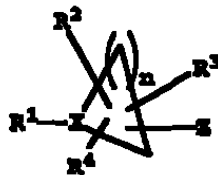
15 36. A method for the relief of symptoms of pain, paresthesia or discomfort in the lower limb and gluteal regions produced by arterial insufficiency where symptoms are initiated or worsened with ambulation, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

20 37. A method for preventing or treating intermittent claudication, which comprises administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

HETEROCYCLIC SODIUM/PROTON EXCHANGE  
INHIBITORS AND METHOD

Abstract of the Invention

5 Heterocyclic are provided which are sodium/proton exchange (NHE) inhibitors which have the structure



10 wherein n is 1 to 5; X is N or C-R<sup>5</sup> wherein R<sup>5</sup> is H, halo, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkyl, aryl or heteroaryl; Z is a heteroaryl group, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are as defined herein, and where X is N, R<sup>1</sup> is preferably aryl or heteroaryl, and are useful as antianginal and cardioprotective agents. In addition, a method is provided for preventing or treating  
15 angina pectoris, cardiac dysfunction, myocardial necrosis, and arrhythmia employing the above heterocyclic derivatives.

408  
407

**POWER OF ATTORNEY  
FOR PROVISIONAL APPLICATION**

Attorney's Docket Number HA0744\*

Saleem Ahmad, Shung C. Wu, Steven V. O'Neil, Khehyong Ngu, and Karnail S. Atwal, named inventor(s) of the provisional application for United States Patent for HETEROCYCLIC SODIUM/PROTON EXCHANGE INHIBITORS AND METHOD

☒ a copy of which is attached hereto

☐ having Application No. \_\_\_\_\_ filed \_\_\_\_\_, 1999

do(es) hereby appoint Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Joan E. Switzer, Reg. No. 34,740 and Ronald S. Hermenau, Reg. No. 34,620, Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; all of Bristol-Myers Squibb Company, my agents and/or attorneys to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected herewith.

Please send correspondence to:

Burton Rodney  
Bristol-Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, N.J. 08543-4000

Direct telephone calls to: (609) 252-4336

Date: 10-12-99

Saleem Ahmad

Type or print inventor's name

Saleem Ahmad

Inventor's signature

2094 Ohadi Drive

Post Office address

Wall, NJ 07719

☐ Added page(s) for signature(s) by additional named inventors.

Date: 10/12/99

Shy C Wu  
Inventor's signature

**24 Bertrand Drive**  
**Post Office address**  
**Princeton, NJ 08540**

Steven V. ONI  
Inventor's signature

**53 Kirkwood Drive**  
**Post Office address**  
**Newtown, PA 18940**

**Khehyong Ngu**  
Type or print inventor's name

Inventor's signature

**4 Kunkel Court**  
**Post Office address**  
**Pennington, NJ 08534**

**Karnail S. Atwal**  
Type or print inventor's name

Kameel S. Attwal  
Inventor's signature

**92 Valley View Way**  
**Post Office address**  
**Newtown, PA 18940**

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
**A QUIENES PUEDA LLEGAR LA PRESENTE:**  
**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS**  
**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

401  
409

**Junio 29, 2000**

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA A LA MISMA SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA, QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION CONFORME A LA 35 USC 111.

**NUMERO DE SOLICITUD: 60/158,755**

**FECHA DE PRESENTACION: Octubre 12, 1999**

**(SELLO)**

**Por Autoridad del**  
**COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

**(Rúbrica)**  
**T. LAWRENCE**  
**Oficial de Certificaciones**

HOJA DE CUBIERTA DE LA SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para llenar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo la 37 CFR 1.53 (c)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |                       |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| Número de documento<br>HA0744*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Escriba un signo más (+) dentro de este cuadro → |                       | +                                                       |
| INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                       |                                                         |
| ULTIMO NOMBRE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | PRIMER NOMBRE                                    | INICIAL<br>INTERMEDIA | RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAIS<br>EXTRANJERO)       |
| Ahmad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Salcem                                           |                       | Wall, NJ, USA                                           |
| Wu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Shung                                            | C.                    | Lawrenceville, NJ, USA                                  |
| O'Neil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Steven                                           | V.                    | Newtown, PA, USA                                        |
| Ngu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Khehyong                                         |                       | Pennington, NJ 08534                                    |
| Atwal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Karnail                                          | S.                    | Newtown, PA, USA                                        |
| <input type="checkbox"/> Inventores adicionales son nombrados en la página 2 unida a esta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                       |                                                         |
| TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máx)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                       |                                                         |
| INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETEROCICLICOS Y METODO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                       |                                                         |
| DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |                       |                                                         |
| BURTON RODNEY<br>PATENT DEPARTMENT<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY<br>PO BOX 4000<br>PRINCETON, NJ 08543-4000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                  |                       |                                                         |
| PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (Checar todas las que se aplican)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                       |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Especificación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Número de<br>Páginas                             | 61                    | <input type="checkbox"/> Declaración de entidad pequeña |
| <input type="checkbox"/> Dibujo(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Número de<br>Hojas                               |                       | <input type="checkbox"/> Otro<br>(especificar)          |
| CORREO EXPRESS NO. EM260263282US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                  |                       |                                                         |
| METODO DE PAGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |                       |                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> El comisionado está con ello, autorizado para cargar la tasa de presentación o crédito de cualquier tipo de pago a la Cuenta de Depósito Numero:19-3880. La Cantidad de la Tasa de Presentación Provisional es (\$) <u>150.00</u> . El comisionado está con ello, autorizado para cargar cualquier tasa adicional la cual se puede requerir excepto la Tasa de salida, o crédito o cualquier pago excesivo a la cuenta de Depósito 19-3880. |                                                  |                       |                                                         |

911 48

Se elabora la invención por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ NO

☐ SI, el Nombre de la Agencia del Gobierno de U.S. y el número de contrato Gubernamental son: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Respetuosamente,

FIRMA: \_\_\_\_\_

Fecha: Octubre 12, 1999

SIGNO O NOMBRE IMPRESO: Burton Rodney

REGISTRO No. 22.076

TELEFONO No. (609) 252-4336

☐ Los inventores adicionales son mencionados en hojas numeradas de manera separada adjuntas a esta.

INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES  
HETEROCICLICOS Y METODO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos los cuales son inhibidores del intercambio de sodio/protones (por sus siglas en inglés, NHE) y son útiles como agentes antianginas y agentes cardioprotectores.

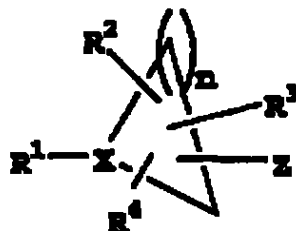
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

15

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan nuevos derivados heterocíclicos los cuales son inhibidores de intercambio de sodio/protones (NHE) y tienen la estructura I

20

I.



25

incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los estereoisómeros de los mismos, y profármacos de los mismos,

en donde n es un número entero de 1 a 5;

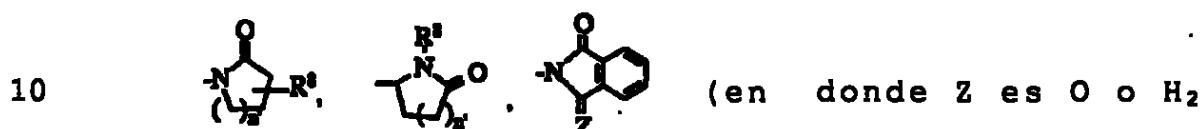
5 X es N o C-R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> es H, halo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo;

Z es un heteroarilo y preferiblemente es un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 4  
10 heteroátomos, al menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, el grupo heteroarilo se une al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno disponible;

R<sup>1</sup> es H, alquilo, alqueniilo, alquinilo,  
15 alcoxi, alquéniloxi, alquiniloxi, (alquil o aril)<sub>3</sub>Si (en donde cada grupo arilo o alquilo es independiente), cicloalquilo, cicloalqueniilo, amino, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilalquilamino, arilo, arilalquilo, arilamino,  
20 ariloxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, tio, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, heteroariltio,  
25 heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo,

halógeno, haloalquilo, polihaloalquilo tal como  
 CF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, polihaloalquiloxi tal como CF<sub>3</sub>O y  
 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, aminotio, aminosulfinilo,  
 aminosulfonilo, alquilsulfonilamino,  
 5 alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino,  
 arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino,  
 alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,  
 heteroarilaminocarbonilo, hidroxilo, acilo,  
 carboxilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilo,  
 10 alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi,  
 alquilcarbonilamino, arilcarbonilo,  
 arilcarboniloxi, arilcarbonilamino,  
 heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi,  
 heteroarilcarbonilamino, ciano, nitro,  
 15 alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino,  
 alquilaminocarbonilamino,  
 alquenilaminocarbonilamino, alquinilamino-  
 carbonilamino, arilaminocarbonilamino,  
 heteroarilaminocarbonilamino, alcóxicarbonil-  
 20 amino, alqueniloxycarbonilamino,  
 alquiniloxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino,  
 heteroariloxycarbonilamino, aminocarbonilamino,  
 alquilaminocarboniloxi, 1,1-(alcóxil o  
 ariloxi)<sub>2</sub>alquilo (en donde los dos substituyentes  
 25 arilo o alquilo pueden definirse

independientemente, o enlazarse a otro para formar un anillo, tal como 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano),  $S(O)_2R^6R^7$ ,  $-NR^6(C=NR^7)$ alquilo,  $NR^6(C=NR^7)$ alquenilo,  $-NR^6(C=NR^7)$ alquinilo, 5  $NR^6(C=NR^7)$ heteroarilo,  $-NR^8(C=NCN)$ -amino,



y  $n'$  es 0, 1, 2 ó 3) o  $-C(=CH)C(=O)R^8$ ;

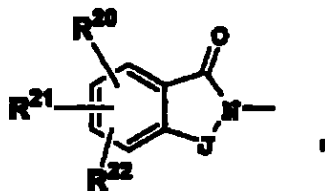
15 tetrazolilo, imidazol, oxazol o triazol;  
 $-PO(R^{13})(R^{14})$ , (en donde  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son  
 independientemente alquilo, arilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo,  
 heteroariloxi, heteroarilalcoxi,  
 20 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo,  
 cicloheteroalcoxi, o cicloheteroalquilalcoxi);

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente  
 hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo,  
 heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo,  
 25 (cicloalquil)alquilo o cicloheteroalquilo.

प्राप्त  
416

El grupo  $R^1$  puede tener desde uno a cinco substituyentes, los cuales pueden ser cualquiera de los grupos  $R^1$  descritos anteriormente, y cualquiera de los substituyentes de  $R^1$  preferidos descritos posteriormente.

$R^1$  se puede substituir con los siguientes substituyentes preferidos: alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, heteroariloxilcarbonilamino, uriedo (en donde los nitrógenos del uriedo se pueden substituir con alquilo, arilo o heteroarilo), heterociclilcarbonilamino (en donde el heterociclo está conectado al grupo carbonilo vía un átomo de nitrógeno o carbono), alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino,



En donde J es:  $CHR^{23}$ ,  $\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{---CH---CH---} \\ | \quad | \\ R^{24} \quad R^{25} \end{array}$  o  $\begin{array}{c} \text{---C=C---} \\ | \quad | \\ R^{24} \quad R^{25} \end{array}$

419

417

$R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo;

5  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  son independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alcoxi, ariloxi, arilo, arilalquilo, alquilmercapto, arilmercapto, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxí o  
10 haloalquilo; y estos sustituyentes preferidos se pueden unir directamente a  $R^1$ , o unirse vía una cadena de alquileo a una posición abierta.

$R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los mismos o diferentes y son independientemente cualquiera de los grupos  
15 descritos para  $R^1$  (y pueden ser los mismos o diferentes a partir de  $R^1$ ) y pueden incluir opcionalmente uno a cinco sustituyentes los cuales incluyen independientemente cualquiera de los sustituyentes descritos para  $R^1$ .

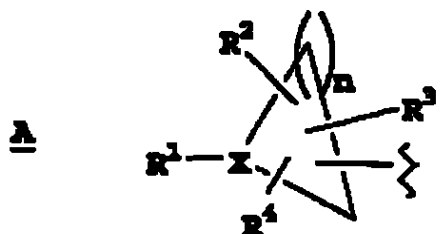
20 Los grupos  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  se pueden unir a cualquiera de los carbonos y/o a X los cuales forman el anillo mostrado en la fórmula I y, si se desea, dos de  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  se pueden unir a un átomo de carbono único o sencillito.

El  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  se pueden unir conjuntamente con el átomo de N y/o carbonos a los cuales los mismos están unidos para formar un anillo carbocíclico no aromático (principalmente, un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo), un anillo cicloheteroalquilo o un anillo heteroarilo, el cual contiene 5 a 10 elementos en el anillo, preferiblemente 5 a 7 elementos en el anillo. Además, uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  puede hacer un anillo carbocíclico no aromático fusionado, principalmente un anillo cicloalquilo o anillo cicloalquenilo, con  $R^1$  vía un enlace en la posición adyacente al enlace de X y  $R^1$ .

En los compuestos de la fórmula I en donde X es N, n es 4 (es decir, anillo de piperidina), y Z es imidazol-4-ilo o 5-alquilimidazol-4-ilo unido en la posición 4 del anillo, entonces  $R^1$  es diferente al fenilo o fenilo substituido.

20

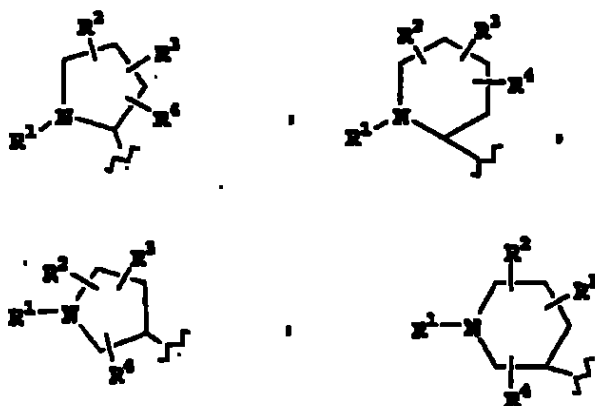
El grupo A



25

preferiblemente incluye, pero no está limitado a, las estructuras siguientes

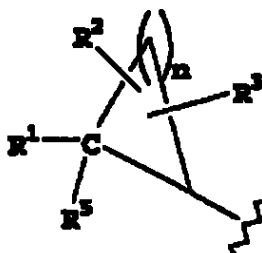
5



10

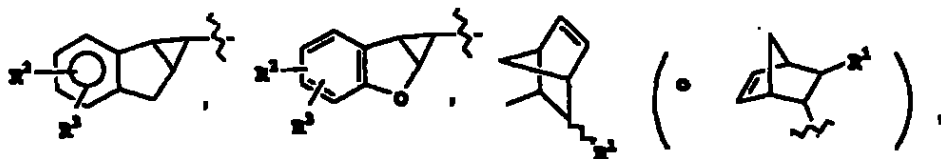
También se prefiere

15

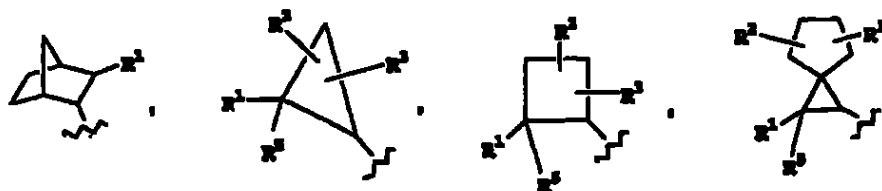


la cual incluye preferiblemente

20



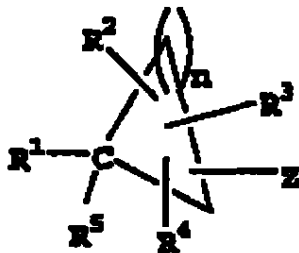
25



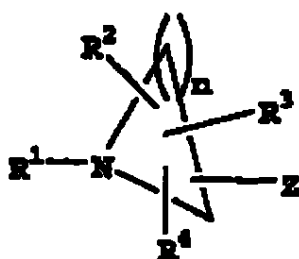
422  
420

Así, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden tener las siguientes fórmulas estructurales:

5. IA



10 IB



15

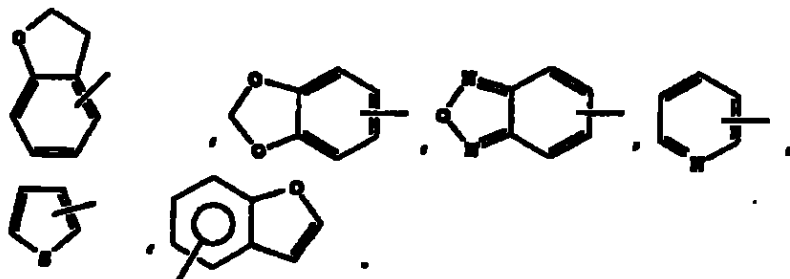
Se prefiere que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  sea arilo o heteroarilo. Se prefiere también que en IB (en donde X es N)  $R^1$  sea arilo o heteroarilo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I de la invención, en donde n es 1, 2, 3 ó 4, en forma más preferida 1; preferiblemente X es CH o N; de manera más preferible, X es CH; Z es preferiblemente imidazol, aminoimidazol,

421

metilimidazol, metiltioimidazol, metiltio-  
 aminoimidazol, aminometilimidazol,  
 acetilaminoimidazol, oxazol, tiazol, y  
 bencimidazol; Z es en forma más preferida  
 5 imidazol, aminoimidazol, metilimidazol,  
 metiltioimidazol, metiltio-aminoimidazol, amino-  
 metilimidazol y acetilaminoimidazol;  
 preferiblemente  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H,  
 alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroarilo, o  
 10 arilo; en forma más preferida  $R^2$  y  $R^3$  son  
 independientemente alquilo inferior, arilo, y  
 heteroarilo; y  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno H;  $R^1$  es  
 arilo o heteroarilo tal como fenilo, halofenilo,  
 alcoxi(halo)fenilo, dihalofenilo, alquylfenilo,  
 15 nitrofenilo, dialcoxifenilo, alcoxifenilo,  
 trifluorometilfenilo, bifenilo, alquiltiofenilo,  
 halo(nitro)fenilo, trialcoxifenilo,  
 halo(dialcoxi)fenilo, fenilalquilo tal como  
 bencilo, 2,3-dihidrobenzofurano

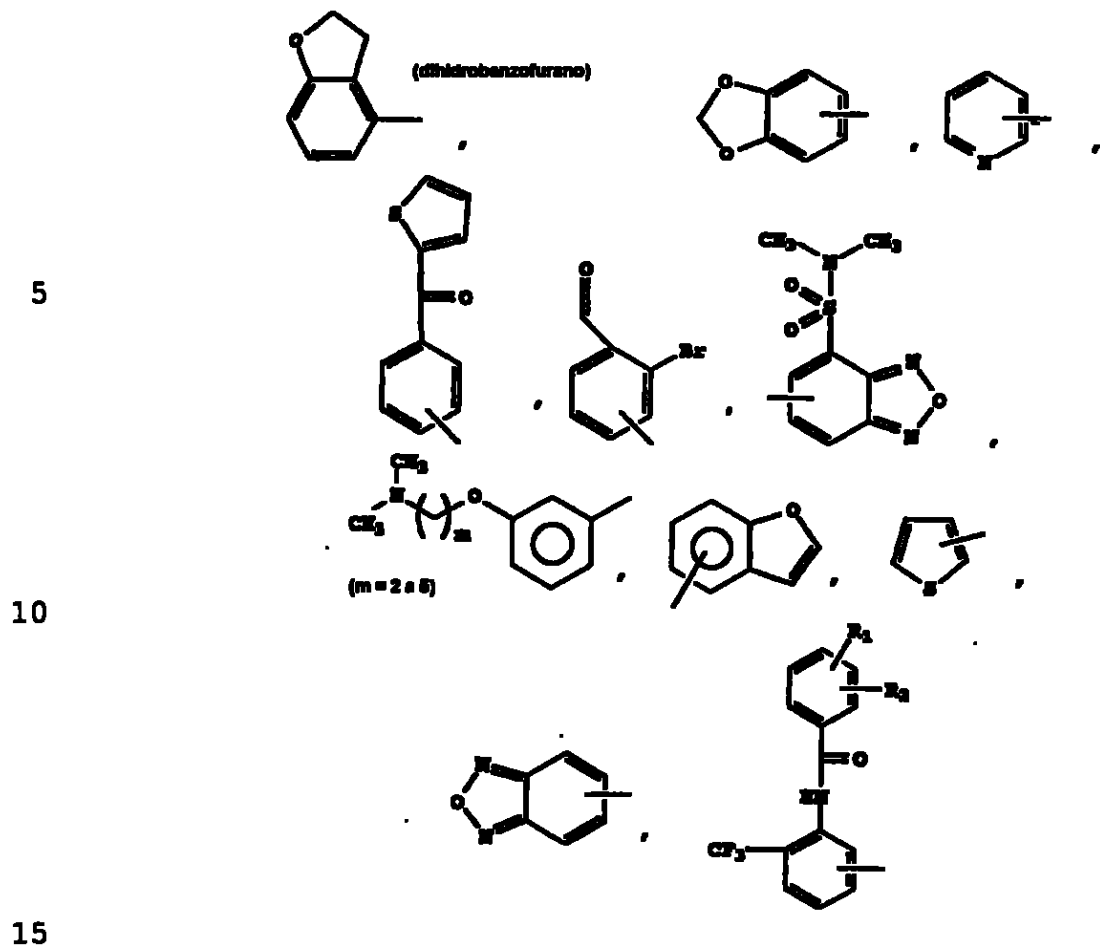
20



25

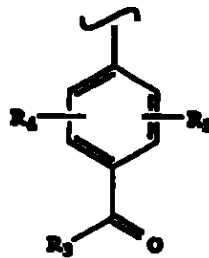
422

Los ejemplos preferidos de los grupos R<sup>1</sup> incluyen fenilo, fenilo substituido tal como 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-bifenilo, 2-bromo-4,5-dimetoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-3,4-dimetoxifenilo, 4-nitrofenilo, bencilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-cloro-4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 3-etoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-ditri-fluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorofenilo, 3-(N-pirrolil)fenilo, 3-(N-pirrolidinil)fenilo, y 3-(N-pirazolinil)fenilo, 3-(N-imidazolil)fenilo. Otros grupos R<sup>1</sup> incluyen



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son de manera independiente H o Cl,

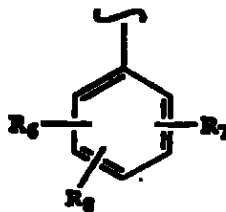
20



25 en donde  $R_3$  es  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  y  $R_4$  y  $R_5$  son de manera

426  
424

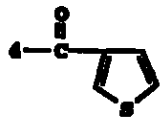
independiente H, 2-F, 2,5-diF, 2-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>,



5

en donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son de manera independiente H, 2-nitro, 2-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 3-CN, 5-CF<sub>3</sub>, 4-nitro,

10



4-O=CH-, , 2-CH<sub>3</sub>-O-, 3-CH<sub>3</sub>O-, 4-CH<sub>3</sub>O,  
5-CH<sub>3</sub>O, 6-CH<sub>3</sub>O, 3-OH, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, 4-OH, 2-F, 3-F,  
4-F, 5-F, 6-F, 4-isopropil, 2-Br, 5-Br, 3-  
Br, 4-CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, 4-benciloxi, 3-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-CH<sub>3</sub>-,  
15 3-CH<sub>3</sub>-, 6-CH<sub>3</sub>-, 4-t-butilo, 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-  
4-ciclohexilo, 4-fenoxi, 4-CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-,

4-isopropil-C(=O)-NH<sub>2</sub>, de manera más preferida R<sup>1</sup> es dihidrobenzofuran.

20

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para prevenir, inhibir o tratar las anginas (estables o inestables), disfunción cardíaca, necrosis del miocardio, y arritmia, en donde un compuesto de  
25 la fórmula I se administra en una cantidad

427  
925

terapéuticamente efectiva la cual inhibe el intercambio de sodio/protón.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

Las siguientes definiciones se aplican a los términos como se usan en toda esta especificación, a menos que se limite de otra manera en los ejemplos específicos.

10

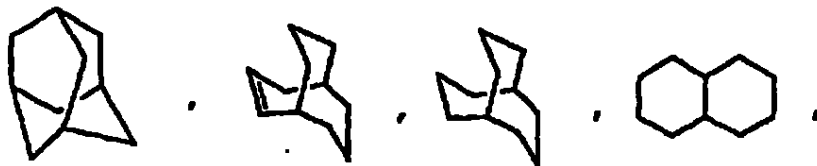
A menos que se indique de otro modo, el término "alquilo inferior", "alquilo", o "alq", como se emplean aquí, solos o como parte de otro grupo incluyen, hidrocarburos de cadena tanto lineal o recta como ramificada, que contienen de 15 1 a 40 carbonos, preferiblemente 1 a 20 carbonos, más preferiblemente 1 a 12 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 20 octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de los mismos de cadena ramificada, adicionales, y así como también parecidos a tales grupos que incluyen de 1 a 4 substituyentes los cuales 25 pueden ser cualquiera del R<sup>1</sup> o los substituyentes

426

de R<sup>1</sup> descritos aquí.

A menos que se indique de otra forma, el término "cicloalquilo", como se emplea aquí solo o como parte de otro grupo incluye grupos 5. hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles), que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo monociclicalquilo, bicicliclicalquilo y tricicliclicalquilo, que contienen un total de 3 a 10 20 carbonos formando los anillos, preferiblemente 4 a 12 carbonos, que forman el anillo y el cual puede estar fusionado a un anillo aromático como se describe para arilo, el cual incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 15 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,

20



cualquiera de tales grupos, puede ser opcionalmente substituido con 1 a 4 25 substituyentes, los cuales pueden ser cualquiera

~~427~~  
427

de los grupos  $R^1$ , o los sustituyentes  $R^1$  descritos aquí.

El término "cicloalquenilo" como se empleó aquí solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen 5 a 20 carbonos, preferiblemente 6 a 12 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Los grupos cicloalquenilo ejemplares incluyen ciclopenténilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y cicloheptadienilo, los cuales pueden ser opcionalmente substituidos como se define para cicloalquilo.

El término "arilo" como se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1 naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente uno a tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo) y pueden ser opcionalmente substituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, ó 3 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo,

428

haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi,  
haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo,  
trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo,  
cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo,  
5 arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi,  
ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo,  
heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,  
heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxí,  
nitro, ciano, amino, amino sustituido, en donde  
10 el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (los cuales  
son alquilo, arilo o cualquiera de los otros  
compuestos arilo mencionados en las  
definiciones), tiol, alquiltio, ariltio,  
heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxíariltio,  
15 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-  
aminocarbonilo, arilaminocarbonilo,  
alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,  
alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,  
alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,  
20 arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo,  
arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo o  
cualquiera de los grupos  $R^1$  o los sustituyentes  
 $R^1$  descritos aquí.

El término "aralquilo", "aril-alquilo" o  
25 "aril alquilo inferior" como se utiliza aquí solo

431  
429

o como parte de otro grupo se refiere a los grupos alquilo como se describe anteriormente que tienen un substituyente arilo, tal como bencilo o fenetilo, o naftilpropilo, o un arilo como se  
5 definió anteriormente.

El término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores,  
10 ligados a un átomo de oxígeno.

El término "amino" como se emplea aquí solo o como parte de otro grupo, puede ser opcionalmente substituido en forma independiente con uno o dos substituyentes, los cuales pueden  
15 ser los mismos o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos substituyentes  
20 pueden ser además, substituidos con un ácido carboxílico o cualquiera de los grupos  $R^1$  o substituyentes  $R^1$  de los mismos como se expone aquí anteriormente. Además, los substituyentes  
25 amino pueden ser tomados juntos con el átomo de

430

nitrógeno al cual están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-  
alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-  
5 piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente substituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxí.

Los términos "alquiltio inferior",  
10 "alquiltio", "ariltio", o "aralquiltio" como se emplearon aquí, solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores ligados a un átomo de azufre.

15 Los términos "alquilamino inferior", "alquilamino" "arilamino", o "arilalquilamino" como se emplean aquí, solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores ligados a un átomo  
20 de nitrógeno.

El término "acilo" como se emplea aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, como se define aquí, se refiere a un radical orgánico ligado a un grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ); ejemplos de los

423  
931

grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos  $R^1$  unidos a un carbonilo, tal como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, heteroaróilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y similares.

5 El término "alcanilo" como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo ligado a un grupo carbonilo.

A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como  
10 se usa aquí por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada, de 2 a 20 carbonos, preferiblemente 3 a 12 carbonos, y más preferiblemente 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno  
15 a seis enlaces dobles en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo,  
20 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 1 a 4 substituyentes, principalmente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo,  
25 cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo,

434  
432

cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio o cualquiera de los grupos  $R^1$ , o los sustituyentes  $R^1$  expuestos aquí.

5. A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se usa aquí, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente  
10 2 a 12 carbonos y más preferiblemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal, los cuales incluyen un enlace triple en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo,  
15 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y los cuales pueden ser opcionalmente substituidos con 1 a 4 substituyentes, principalmente, halógeno, haloalquilo, alquilo,  
20 alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxí, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, o cualquiera de los grupos  $R^1$   
25 o los substituyentes de  $R^1$  expuestos aquí.

En donde los grupos alquilo como se definieron anteriormente, tienen enlaces únicos para unirse a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono, los mismos son llamados grupos "alquileno" y pueden ser opcionalmente substituidos como se define anteriormente para "alquilo".

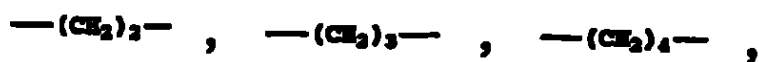
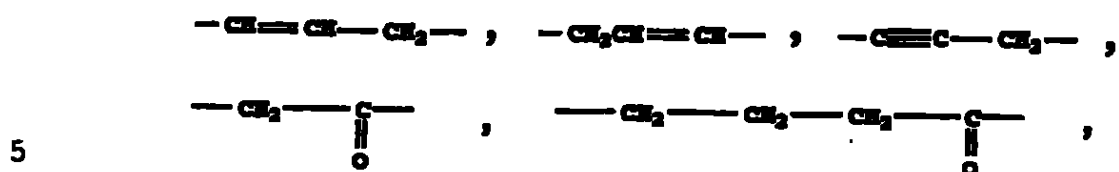
En donde los grupos alquenilo como se definen anteriormente y los grupos alquinilo como se definen arriba, respectivamente, tienen enlaces únicos para unirse a dos diferentes átomos de carbonos, son llamados "grupos alquenileno" y "grupos alquinilenos", respectivamente, y pueden opcionalmente ser substituidos como se define anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

Los grupos alquileno, alquenileno o alquinileno adecuados  $(CH_2)_p$ , (en donde p es 1 a 8, preferiblemente 1 a 5) (los cuales pueden incluir los grupos alquileno, alquenileno o alquinileno) como se definen aquí, pueden incluir opcionalmente 1, 2, ó 3 substituyentes, los cuales incluyen cualquiera de los grupos  $R^1$ , o los substituyentes  $R^1$  descritos aquí.

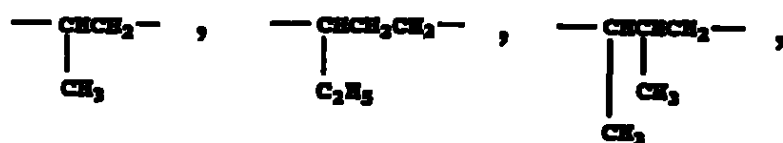
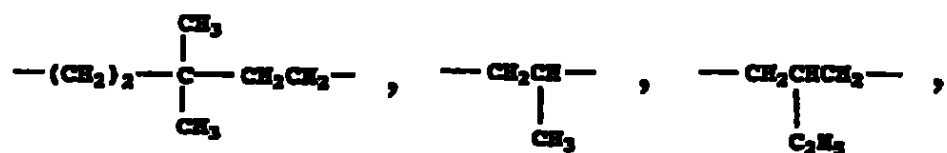
Los ejemplos de los grupos alquileno,

436  
434

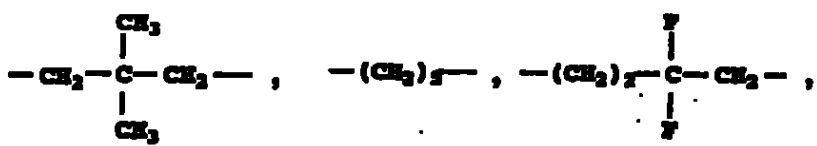
alquenileno y alquinileno incluyen



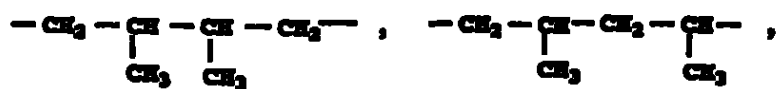
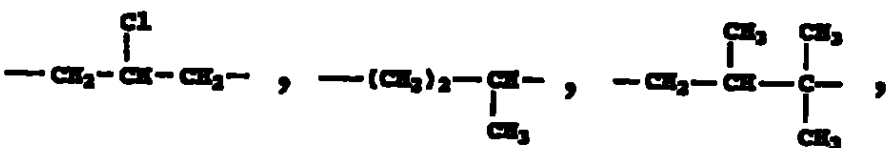
10



15

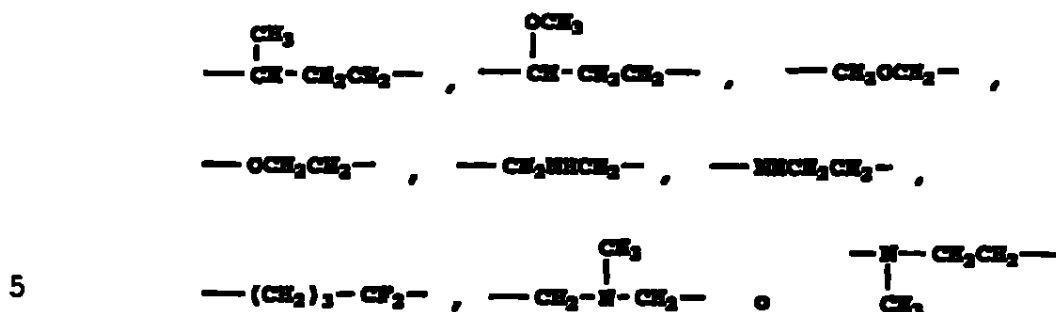


20



25

435

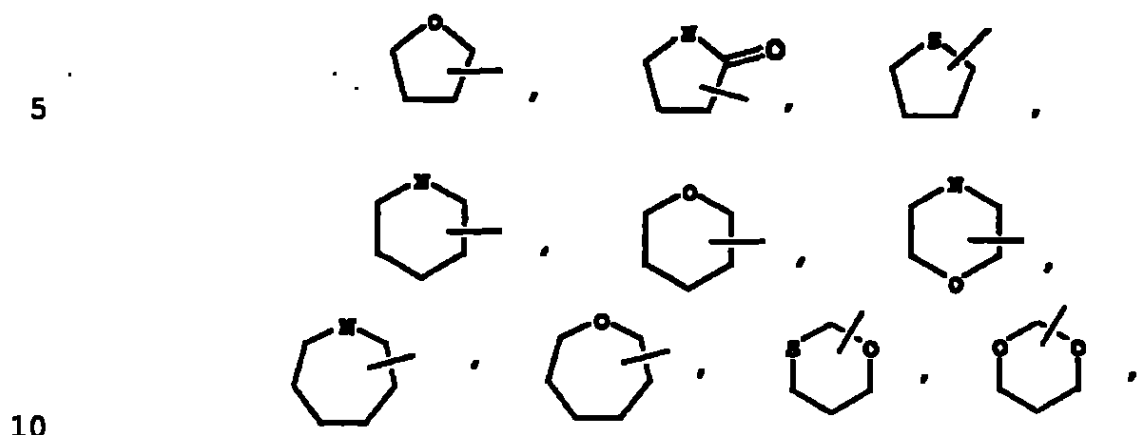


El término "halógeno" o "halo" como se utilizan aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, así como también a  $CF_3$ , con cloro o flúor que son preferidos.

El término "ion de metal" se refiere a iones de metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio e iones de metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio, así como también zinc y aluminio.

El término "cicloheteroalquilo" como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo de 5-, 6- ó 7- elementos, saturado o parcialmente saturado, el cual incluye 1 a 2 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, ligados a través de un átomo de carbono o heteroátomo, en donde es posible, opcionalmente vía el enlazador  $(CH_2)_p$  (el cual se

definió anteriormente, tal como

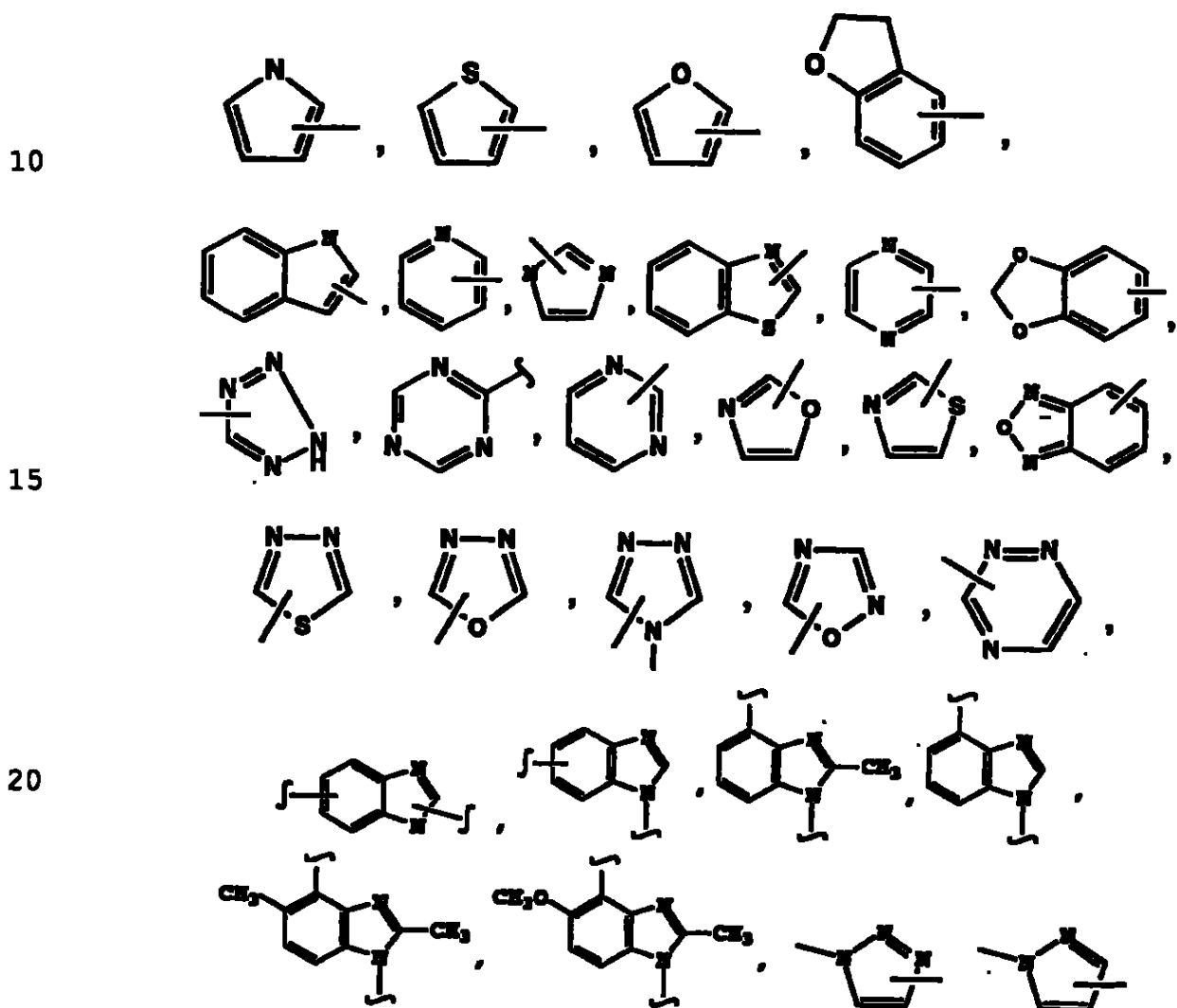


y similares. Los grupos anteriores pueden incluir 1 a 4 sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los grupos  $R^1$ , o los 15 sustituyentes  $R^1$  expuestos aquí. Además, cualquiera de los anillos anteriores, puede ser fusionado a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza 20 aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo de 5- ó 6- elementos, aromático, el cual incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y tales anillos se fusionan a un anillo arilo, cicloalquilo, 25 heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo,

439  
437

benzotiofenilo, indolilo), e incluyen posibles N-  
 óxidos. El grupo heteroarilo puede incluir  
 opcionalmente 1 a 4 sustituyentes tales como  
 cualquiera de los grupos  $R^1$  o los sustituyentes  
 5  $R^1$  expuestos anteriormente. Los ejemplos de los  
 grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



y similares.

Los grupos heteroarilo preferidos son imidazol, oxazol, tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, pirazol y bencimidazol.

5. El término "cicloheteroalquilalquilo" como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se definen anteriormente, ligados a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena  
10  $(CH_2)_p$ .

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente,  
15 ligado a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena  $-(CH_2)_p$ , alquilenos o alquenilenos como se definió anteriormente.

El término "polihaloalquilo" como se utiliza aquí, se refiere a un grupo "alquilo"  
20 como se definió anteriormente, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F ó Cl, preferiblemente F, tal como  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  o  $CF_3CF_2CH_2$ .

El término "polihaloalquiloxi" como se  
25 usó aquí, se refiere a un grupo "alcoxi" o

441  
739

"alquiloxi" como se definió anteriormente, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferiblemente F, tal como  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$  ó  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Si los compuestos de la fórmula I tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, los mismos pueden formar sales de adición de ácidos. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcancarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono los cuales no se substituyen o se substituyen, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturado o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido

442  
440

aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil- o aril-sulfónicos los cuales son substituidos o no substituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo ácido metan- o p-toluen-sulfónico. Las sales de adición de ácidos correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos de la fórmula I que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales álcali o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propilamina, o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Las sales internas correspondientes se pueden formar adicionalmente.

Las sales que son inadecuadas para usos

44B  
441

farmacéuticos pero las cuales se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos I libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se  
5 incluyen.

Las sales preferidas de los compuestos de la fórmula I, incluyen monoclórhidrato, sulfato de hidrógeno, metansulfonato, fosfato, nitrato o maleato.

10            Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, están contemplados, ya sea en mezcla o en forma pura o substancialmente pura. Los compuestos de la presente invención, pueden tener centros  
15 asimétricos a cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo cualquiera de los substituyentes R. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de  
20 los mismos. Los procesos para la preparación, pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales iniciadores. Cuando se preparan los productos diastereoméricos o enantioméricos, los mismos pueden ser separados  
25 por métodos convencionales por ejemplo,

442

cristalización cromatográfica o fraccional.

Se deberá entender que la presente invención incluye formas de profármacos de los compuestos de la fórmula I tales como  
5 alquilésteres de ácidos o cualquiera de los profármacos para guanidinas descritas en la Solicitud Norteamericana Serie No. 08/641,718, presentada el 2 de Mayo de 1996, y en la Patente Norteamericana No. 5,561,146 la cual se  
10 incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden estar, por ejemplo, en la forma libre o de hidrato, y se pueden obtener por métodos ejemplificados por las siguientes descripciones.

15 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los procesos preferidos descritos en los siguientes esquemas de reacción. Los reactivos ejemplares y procedimientos para estas reacciones aparecen posteriormente y en los  
20 Ejemplos de trabajo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención en donde Z es aminoimidazol se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes usando la secuencia de los pasos  
25 delineados en el Esquema 1 descrito

445  
443

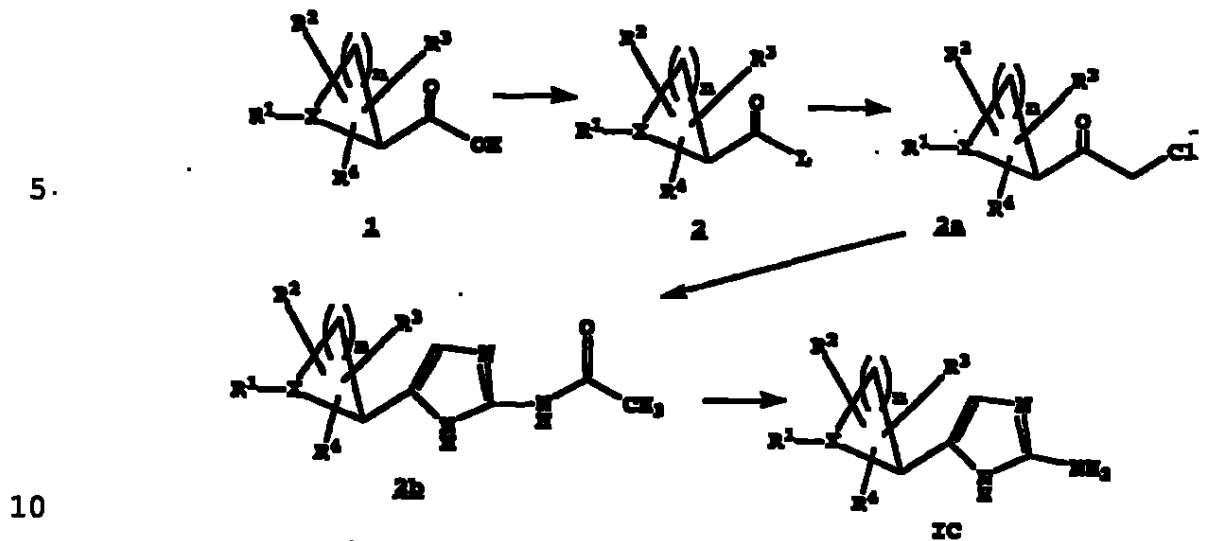
posteriormente. La activación del ácido carboxílico 1 con varios reactivos de activación (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y semejantes) (que emplean una relación molar del agente de activación:ácido 1 dentro del rango de aproximadamente 1:1 a en forma aproximada 10:1) en un solvente orgánico tal como THF o cloruro de metileno, convierte los ácidos 1 a 2. El tratamiento subsecuente del compuesto de la fórmula 2 con diazometano en exceso en diclorometano (que emplea una relación molar de diazometano:2 dentro del rango desde aproximadamente 1:1 a en forma aproximada 20:1) da el compuesto de la fórmula 2b después del tratamiento con ácido clorhídrico en exceso.

El compuesto de la fórmula 2a se trata con acetilguanidina en DMF a temperaturas elevadas para proporcionar acetilimidazol de la fórmula 2b la cual durante la hidrólisis proporciona compuestos de la fórmula IC.

El ácido carboxílico de la fórmula 1 puede estar comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica.

446  
444

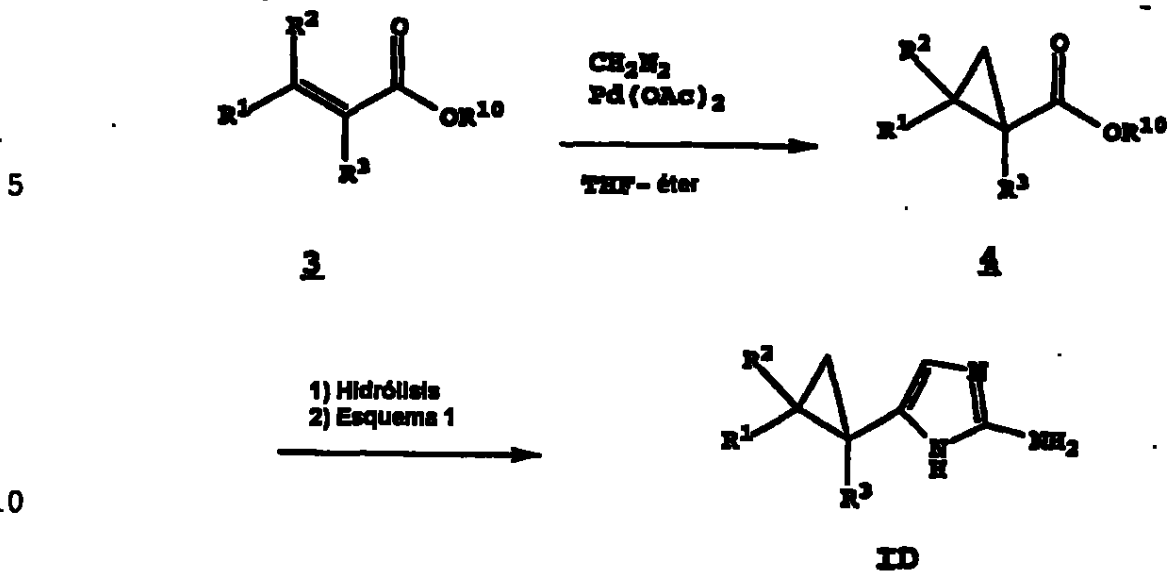
## Esquema 1



(L = un grupo de separación tal como haluro, alcoxi, ariloxi o imidazolilo).

Los compuestos de la fórmula ID de la  
 15 invención en donde  $n = 1$  y X es diferente de  
 nitrógeno (por ejemplo, arilciclopropano) y Z es  
 aminoimidazol o también se puede preparar a  
 partir de los ácidos o ésteres carboxílicos  $\alpha, \beta$ -  
 insaturados correspondientes usando la secuencia  
 20 de pasos delineados en el Esquema 2 (empleando  
 una proporción molar de  $\text{CH}_2\text{N}_2:3$  dentro del rango  
 desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente  
 20:1).

## Esquema 2



Los ácidos o ésteres 3 usados en esta preparación están comercialmente disponibles o  
 15 los mismos se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, ácidos 3-aril-propenoico (6,  $\text{R}^1 = \text{arilo}$ ) se pueden preparar como se delinea posteriormente. La condensación del ácido malónico con aldehídos en  
 20 solventes tal como piridina con catalizadores tales como piperidina o pirrolidina, da los ácidos 4-aril-propenoico correspondientes. Los aldehídos de partida están comercialmente disponibles o los mismos se pueden preparar por  
 25 métodos bien conocidos por aquéllos expertos en

448  
946

la técnica.



5

Los compuestos de la fórmula IE de la invención en donde X es nitrógeno y Z es aminoimidazol se pueden preparar como en el esquema 3. El compuesto de la fórmula 8 en donde

10 L es un grupo de separación (haluro, triflato, etc.) se trata con una amina de la fórmula 7 (empleando una proporción molar de 8:7 dentro del rango desde aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20) en la presencia de una base

15 (por ejemplo, trietilamina, y etildiisopropilamina) en un solvente orgánico (tal como DMSO) para proporcionar un compuesto de la fórmula 9. EL compuesto 9 se convierte al producto deseado IE por la desprotección del

20 ácido bajo condiciones apropiadas seguido por la conversión al imidazol como se describe en el Esquema 1. El acoplamiento de 7 y 8 para proporcionar los compuestos de la fórmula 9 también se puede realizar en la presencia de

25 catalizadores de paladio por métodos descritos en

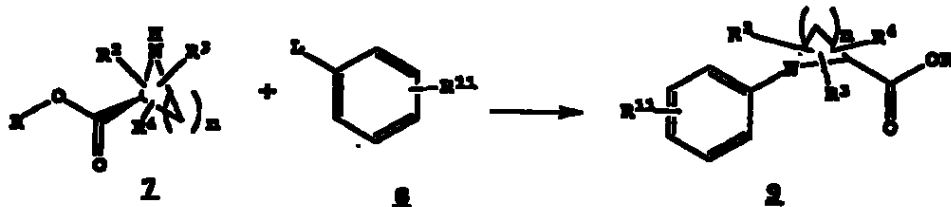
447

la literatura (Wagaw, S. et al, J. Amer. Chem. Soc. 1997, Vol. 119, 8458 y referencias en ésta).

Los compuestos de las fórmulas 7 y 8 están comercialmente disponibles o los mismos se pueden preparar por métodos descritos en la literatura.

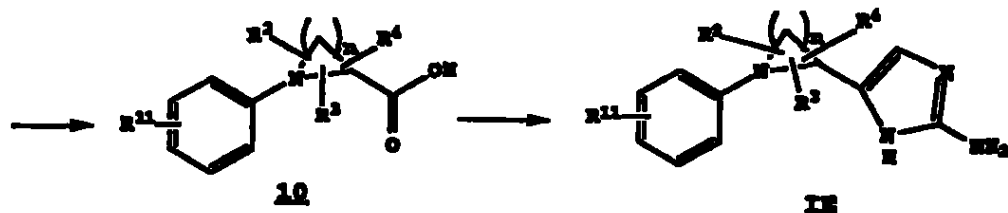
### Esquema 3

10



(R = t-butilo o t-amilo)

15



20 en donde  $R^{11}$  puede ser H, halo, alquilo, arilo o cicloalquilo.

Los compuestos de la fórmula IF de la invención en donde dos de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se toman juntos forman un anillo carbocíclico y Z es  
25 aminoimidazol se pueden preparar de acuerdo con

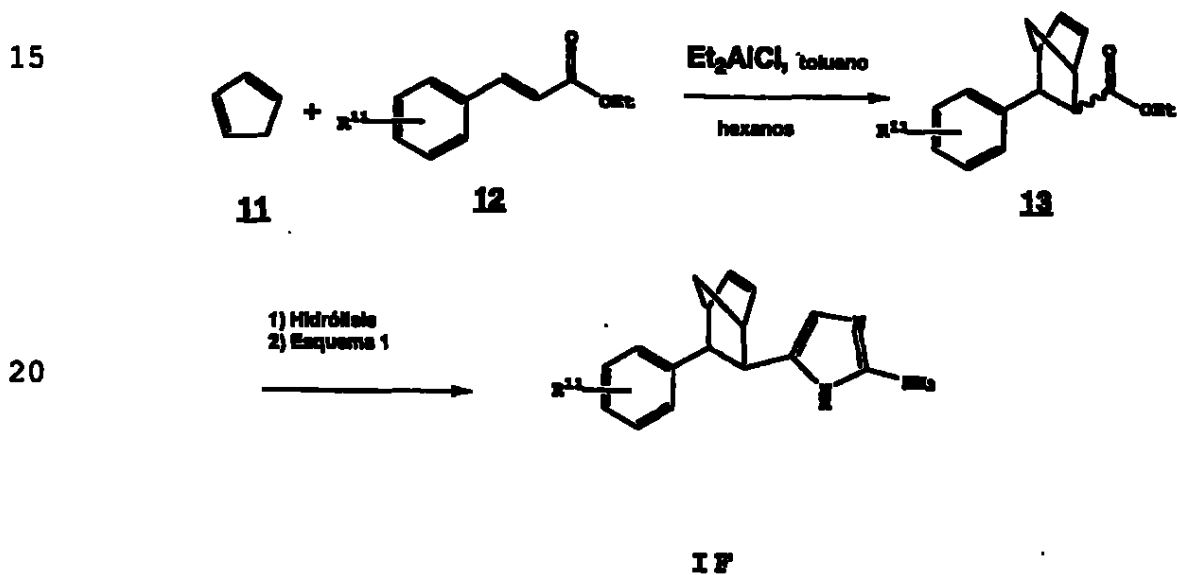
448

el Esquema 4. La reacción de ciclopentadieno 11 con un éster insaturado de la fórmula 12 en la presencia de un ácido de Lewis (cloruro de dietilaluminio, cloruro de estaño, etc.) da el

5 éster de la fórmula 13 el cual se puede hidrolizar para dar el ácido correspondiente y convertirse a los compuestos deseados de la fórmula IF por el método descrito en el Esquema 1. Los compuestos de las fórmulas 11 y 12 están

10 comercialmente disponibles o los mismos se pueden preparar por métodos descritos en la literatura.

#### Esquema 4

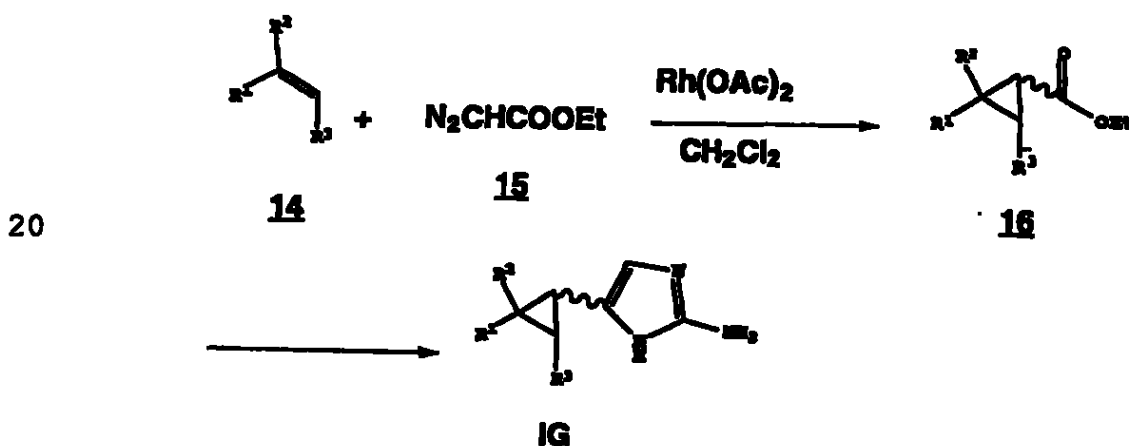


25 Los compuestos de la Fórmula IG de la

451  
449

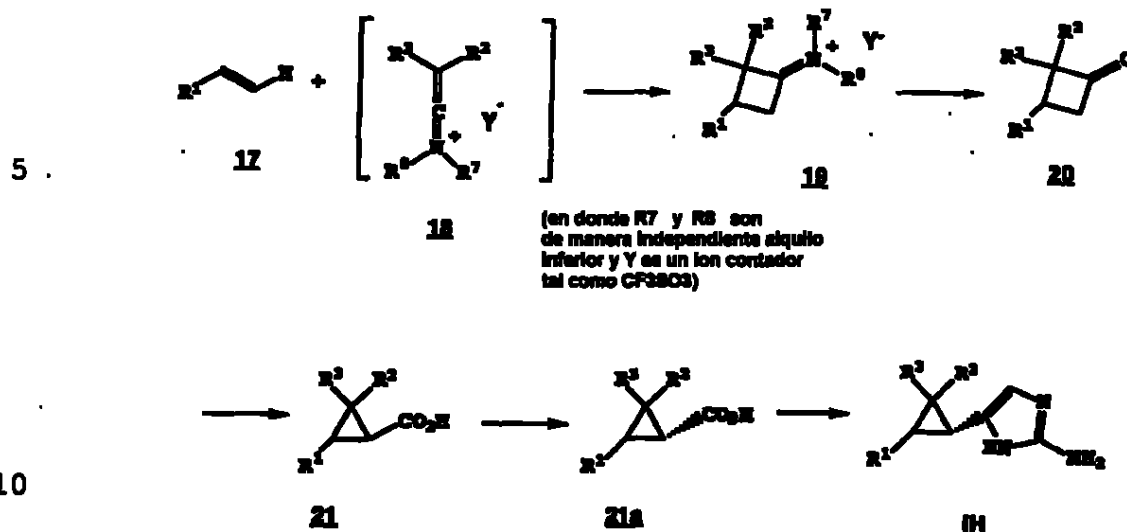
invencción en donde  $n = 1$  y X es diferente de  
 nitrógeno y Z es aminoimidazol también se pueden  
 preparar de acuerdo al Esquema 5. Una olefina de  
 la fórmula 14 se hace reaccionar con diazoacetato  
 5 de etilo (15) en la presencia de una catalizador  
 de metal de transición tal como acetato de rodio,  
 acetato de paladio etc. para proporcionar los  
 compuestos de la fórmula 16. La conversión de 16  
 a los compuestos de la fórmula IG se puede  
 10 realizar de acuerdo al Esquema 1. Los compuestos  
 de las fórmulas 14 y 15 están comercialmente  
 disponibles o los mismos se pueden preparar por  
 métodos estándares descritos en la literatura.

#### 15 Esquema 5



450

## Esquema 6



(en donde R<sup>1</sup> es 2,3'-dihidrobenzofuranilo y Z es aminoimidazol).

15 Como se describe en el Esquema 6, el proceso para la preparación de carboxilatos de arilciclopropano (usados como materiales de partida) involucra las reacciones químicas anteriores.

20 La preparación de la sal de iminio 19 a partir de la olefina 17 y sal de iminio de ceteno N,N-disustituido 18 se realiza en un solvente adecuado o mezclas de solventes tales como hidrocarbónsm hidrocarbónos halogenados, éteres, 25 ésteres, cetonas, amidas y nitrilos. El solvente

455  
451

preferido es diclorometano. La sal de iminio de ceteno N,N-disustituido 18 se puede generar in situ por la reacción de una amida N,N-disustituida con un reactivo de acilación tal como haluros o anhídridos de acilo en la presencia de una base elegida de bases aromáticas o alifáticas. El reactivo de acilación preferido es anhídrido trifluorometansulfónico y la base preferida es colidina. La sal de iminio de ceteno N,N-disustituido 18 se puede de manera alternativa generar in situ desde una enamina  $\alpha$ -halo-N,N-disustituida tal como enamina  $\alpha$ -cloro-N,N-disustituida con un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc. El rango de las temperaturas de reacción desde 0-150°C, con 30-110°C siendo preferido.

La preparación de ciclobutanona 20 de la sal 19 de iminio correspondiente por hidrólisis bajo condiciones acuosas se realiza con el uso opcional de ácido tal como HCl u otro ácido convencional.

La preparación del ácido 21 se realiza por la generación del enolato del 20 usando una base en un solvente adecuado o mezcla de solvente seguido por la halogenación con un reactivo de

454  
452

halogenación para formar la  $\alpha$ -halocetona correspondiente. La base usada en este paso incluye LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o cualquier otra base capaz de la enolización de ciclobutanonas.

- 5 La base preferida es LiHMDS. Un solvente adecuado o mezcla de solvente incluye éteres, hidrocarburos, o amidas con el solvente preferido siendo THF. La temperatura para la formación del enolato puede variar desde  $-110^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$  con  $-80^{\circ}$
- 10 a  $25^{\circ}\text{C}$  siendo preferido. El reactivo de halogenación incluye N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), N-yodosuccinimida (NIS), bromuro, cloruro, yoduro, dihalohidantoina u otros reactivos de halogenación electrofílicos
- 15 con NBS siendo preferido.

- El tratamiento subsecuente de la  $\alpha$ -halocetona con una base en un solvente adecuado o mezcla de solvente forma el 21. La base usada en este paso incluye hidróxido de metal o
- 20 alquilóxido o arilóxido con hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio que es preferido. El solvente adecuado o mezcla de solvente puede ser cualquier solvente convencional con la mezcla de THF y agua siendo preferida. La temperatura de
- 25 reacción puede variar desde  $-80^{\circ}$  a  $60^{\circ}\text{C}$  con  $-20^{\circ}$

45  
453

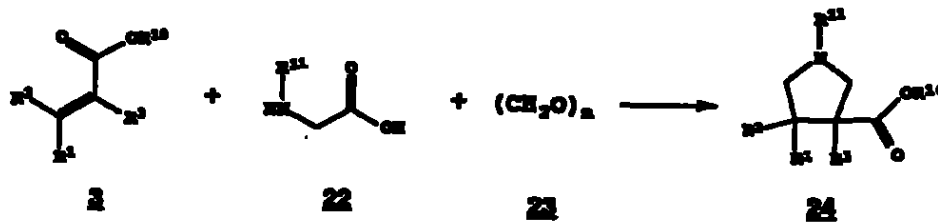
a 40°C siendo preferido.

La resolución del 21 para formar 21a se realiza por la reacción del 21 con una amina quiral apropiada en un solvente adecuado o mezcla  
5 de solvente para formar la sal de amina correspondiente. La amina quiral incluye aminas convencionales para el propósito de resolución con (R)-1-feniletilamina preferida. El solvente o mezcla de solvente incluye cualquier solvente  
10 convencional con etanol preferido. La temperatura puede variar desde 160° a -20°C con 80° a 0°C preferido.

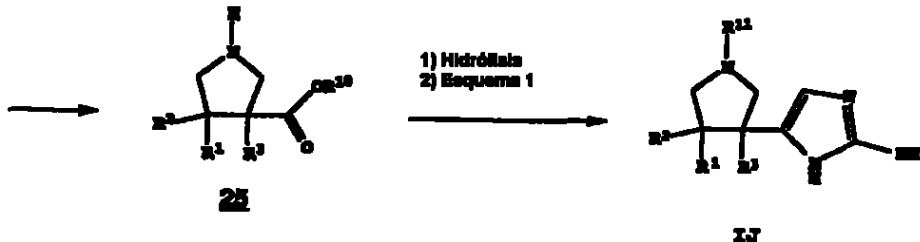
La sal de amina se convierte a ácido libre 21a por la reacción con ácido acuoso en un  
15 solvente o mezcla de solvente adecuado. El ácido acuoso incluye aquellos ácidos que son más fuertes que el ácido 21 con HCl acuoso siendo preferido. Un solvente adecuado incluye cualquier solvente convencional con acetato de etilo siendo  
20 preferido. El ácido 21a se puede convertir al compuesto IH de acuerdo al Esquema 1.

#### Esquema 7

454



5

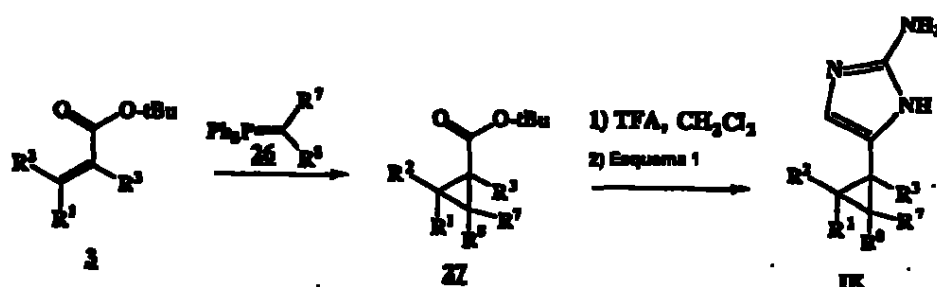


- 10  $R^{11}$  = arilo, alquilo inferior, bencilo  
 $R^{12}$  = arilo, alquilo inferior, bencilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo

- 15 Los compuestos de la Fórmula IJ de la invención se pueden preparar como en el Esquema 7. La reacción del éster insaturado 3 con glicina N-substituida y paraformalehído da el compuesto de la fórmula 24 el cual se puede convertir al  
 20 compuesto deseado de la fórmula IJ de acuerdo al Esquema 1.

### Esquema 8

25

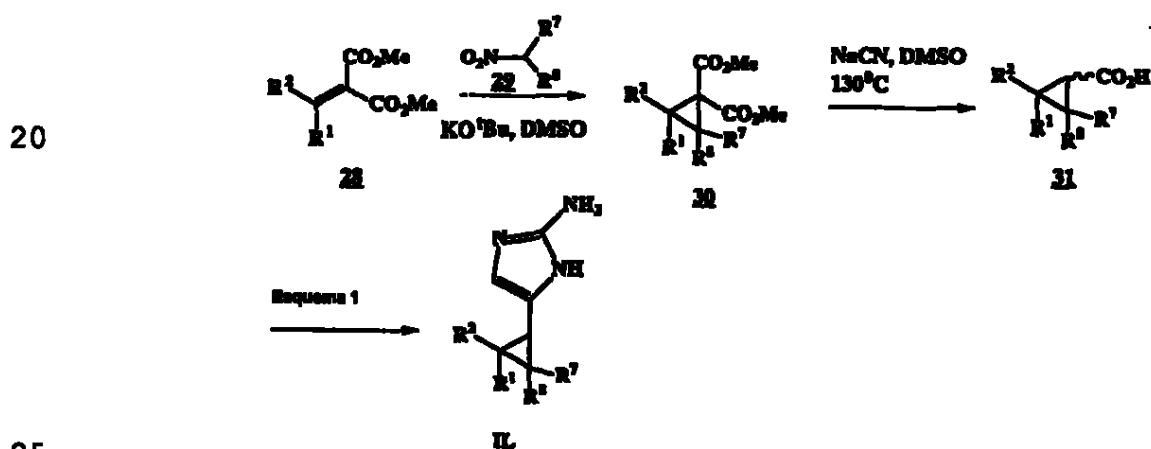


5

$R^7$  y  $R^8$  = alquilo inferior, alcoxi o se pueden unir para formar un cicloalquilo que forma un anillo de 5, 6, ó 7 elementos.

Los compuestos de la Fórmula IK de la invención en donde Z es aminoimidazol se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8. La reacción de un éster insaturado tal como 3 con un ilido tal como 26 da 27 el cual se puede hidrolizar al ácido correspondiente y se convierte al IK de acuerdo al esquema 1.

#### Esquema 9



25

458  
456

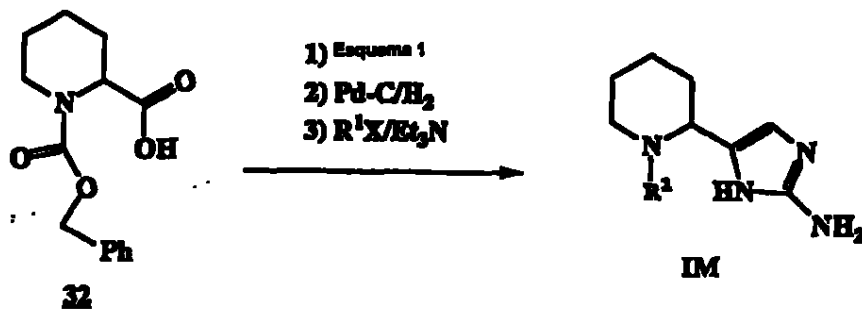
$R^7$  y  $R^8$  = alquilo inferior o se pueden unir para formar un cicloalquilo que forma un anillo de 5, 6 ó 7 elementos.

5. Los compuestos de la fórmula IL de la invención (en donde Z es aminoimidazol) también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 9. La reacción de un éster insaturado tal como 28 con los compuestos del tipo 29 da 30 el cual puede ser descarboxilado al ácido correspondiente 31 y convertirse a IL de conformidad con el Esquema 1.

#### Esquema 10

15

20



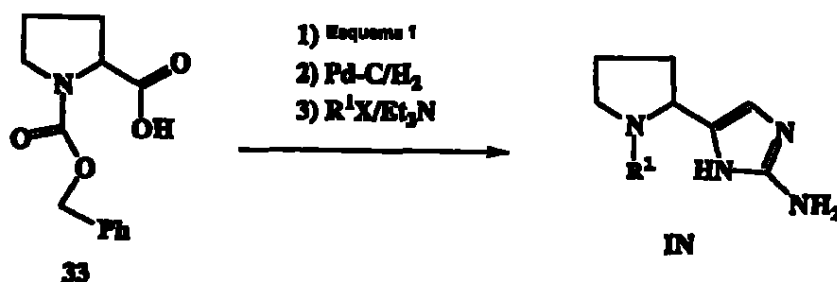
Los compuestos de fórmula IM de la invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 10. El grupo carboxilo del compuesto 32 puede convertirse al grupo

457

aminoimidazol como se describió en el Esquema 1. La eliminación del grupo benciloxycarbonilo por hidrogenólisis seguido por el acoplamiento con el agente de alquilación apropiado en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina puede producir el compuesto de fórmula IM.

# Esquema 11

10



15

Los compuestos de fórmula IN de la invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 11. El grupo carboxilo del compuesto 32 puede convertirse al grupo aminoimidazol como se describió en el Esquema 1. La eliminación del grupo benciloxycarbonilo por hidrogenólisis seguido por el acoplamiento con el agente de alquilación apropiado en la presencia de una base apropiada tal como trietilamina puede producir el compuesto de fórmula IN.

25

460  
458

Los compuestos de la Fórmula I en donde Z es diferente del grupo aminoimidazolilo (por ejemplo Z es imidazolilo, 2-amino-5-metilimidazolilo o 5-metilimidazolilo) se pueden  
5 se pueden preparar a partir del ácido carboxílico precursor por los métodos conocidos en la técnica tales como aquellos descritos en Novel Functional M<sub>1</sub> Selective Muscarinic Agonists. Synthesis and Structure - Activity Relationships of 3-(1,2,5-  
10 Thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinas. Sauerberg, P. et al, J. Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35, 2274-2283;

Tetrahydropyridyloxadiazoles: Semirigid Muscarinic Ligands, Showell, G.A. et al, J.  
15 Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, 1086-1094;

Azabicyclic Esters and Oxadiazoles as Receptor Ligands, Orlek, et al, J. Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, 2726-2735, y referencias en ésta.

20 Otros compuestos de la fórmula I en donde Z es imidazolilo o un imidazolilo substituido se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la literatura tal como aquellos en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5,  
25 parte 4A, Editor Kevin T. Potts, Pergamon Press;

481  
959

Synthesis and Reactions of Lithiated Monocyclic Azoles Containing Two or More Heteroatoms, Parte IV, Imidazoles, Iddon, B; Ngochiindo, RI, Heterocycles 1994, Vol. 38, 2487-5 2568;

Advances in Imidazole Chemistry, Grimmett, M.R., Advances in Heterocyclic Chemistry, 1970, Vol. 12, 103-183;

Bioisosteric Prototype Design of Biaryl 10 Imidazolyl and Triazolyl Competitive Histamine H<sub>2</sub>- Receptor Antagonists, Lipsinski, C.A., LaMattina, J. L., Oates, P.J., J. Medicinal Chemistry 1986, Vol. 29, 2154-2163.

Los esquemas anteriores cuando muestran 15 fija la posición de la porción heterocíclica (por ejemplo, imidazol) relativa al grupo B. Sin embargo, se apreciará que estos esquemas se aplican para preparar compuestos de la fórmula I de la invención en donde la porción heterocíclica 20 se puede unir a cualquiera de las posiciones del anillo del grupo A.

Los compuestos de la fórmula I de la invención exhiben actividad inhibitoria de intercambio Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, y por consiguiente, son 25 útiles para el tratamiento o prevención de

467  
460

desórdenes causados por la acidosis intracelular durante la isquemia miocardial, tal como disfunción cardíaca, necrosis miocárdica, arritmia, daño por reperfusión, y semejantes las cuales se observan en enfermedades isquémicas del corazón (por ejemplo, infarto al miocardio y angina de pecho).

Así, los compuestos de la fórmula I de la invención se pueden usar como agentes antiisquémicos, es decir, para el tratamiento de condiciones isquémicas incluyendo condiciones isquémicas agudas y crónicas tales como isquemia miocárdica, isquemia cerebral, enfermedades vasculares periféricas o desórdenes que incluyen isquemia del limbo inferior, enfermedad aterosclerótica periférica, isquemia del tejido y claudicación intermitente, Síndrome de LeRiches y enfermedad de Raynaud. Así, una composición que contiene uno (o una combinación) de los compuestos de esta invención, se puede administrar a una especie de mamífero (por ejemplo, humanos, perros o gatos) que sufren de una condición isquémica o cualquiera de las condiciones descritas anteriormente.

Una dosis única, o dos a cuatro dosis

463  
461

divididas diariamente, se proporcionan en una base de aproximadamente 0.001 a en forma aproximada 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente en forma aproximada de 5 0.1 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal por día es apropiada. Preferiblemente la sustancia se administra en forma oral, pero también se pueden emplear las vías parentéricas tales como las vías subcutánea, intramuscular, 10 intravenosa o intraperitoneal o cualesquiera sistemas de administración adecuados, tales como vías intranasal o transdérmica.

Como un resultado de la actividad que inhibe el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  de los compuestos 15 de esta invención, estos compuestos también son útiles en el tratamiento de desórdenes cardiovasculares. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles como terapia para ataque al corazón congestivo, terapia para 20 desórdenes vasculares periféricos (por ejemplo, claudicación intermitente y enfermedad de Raynaud), terapia para hipertensión, como agentes anti-anginas, como agentes antifibrilatorios, y en la limitación del infarto 25 al miocardio.

469  
462

Se espera adicionalmente que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de isquemia cerebral (por ejemplo, ataque apoplético).

5. Como un resultado de la actividad inhibitoria del intercambio Na/H, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación de células del músculo liso, células mesangiales, y fibroblastos. Tales enfermedades incluyen restenosis después de la angioplastia, fibrosis renal, ateroescclerosis, fibrosis hepática, hipertrofia prostática, fibrosis pulmonar y nefroescclerosis glomerular.

15 Otros usos para los compuestos de esta invención los cuales inhiben el intercambio Na/H incluyen tratamientos para enfermedades tales como hipertrofia cardiaca, daño isquémico/reperfusión asociado con el transplante de órganos, y otros procedimientos quirúrgicos tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (por sus siglas en inglés, PTCA).

Debido a sus propiedades inhibitorias del intercambio Na/H, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para

~~463~~  
463

desórdenes del SNC asociados con isquemia cerebral tal como infarto cerebral, edema cerebral y semejantes. Adicionalmente, los mismos se pueden utilizar para isquemia y para daño por  
5 reperfundición isquémica resultando del choque y trauma.

Los compuestos de la invención también son agentes antitrombóticos y agentes antiproliferativos y también son útiles en el  
10 tratamiento de enfermedades renales.

Los compuestos de la invención también son inhibidores duales de NHE-1 y NHE-3 y se pueden usar así como cardioprotectores para el tratamiento de enfermedades del corazón, mientras  
15 que también mejoran la función renal protegiendo contra el daño renal, o revirtiendo la hipertensión por una modulación directa de resorción de sodio en el riñón. Como inhibidores duales, los compuestos de la invención también  
20 son útiles en una combinación de terapias, por ejemplo, hipertensión en pacientes con síndromes coronarios agudos, MI, recuperación del MI y angina estable crónica. Los mismos también son  
25 diurético o antihipertensivo se requiere para el

464

tratamiento.

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar adicionalmente para el tratamiento de diabetes mellitus y otras complicaciones diabéticas y para disminuir los lípidos del suero tales como la disminución de LDL-colesterol.

En donde sea deseado, los compuestos de esta invención se pueden formular en combinación con un diurético tal como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclortiazida, triclorometiazida, politiazida o benztiazida así como también ácido tricrinafen etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona y sales de tales compuestos, inhibidores de la enzima que convierte a la angiotensina tales como captoprilo, zofenoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, ceranoprilo, cilazoprilo, delaprilo, pentoprilo, quinaprilo, ramiprilo, lisinoprilo, y sales de tales compuestos, agentes trombolíticos tales como activador del plasminógeno del tejido (tPA), tPA recombinante, estrptocinasa, urocinasa,

467  
465

prourocinasa y complejo activador de la estreptocinasa del plasminógeno anisoilado (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories), o agentes de boqueo del canal de calcio tales como verapamil, nifedipina o diltiazem. Tal combinación de productos se formula como una dosis fija emplea los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y otro agente activo farmacéuticamente dentro de su rango de dosis aprobado.

Los compuestos de la estructura I, y combinaciones de los mismos, se pueden formular, como se describió anteriormente, en composiciones tales como tabletas, cápsulas o elíxires para la administración oral, en soluciones o suspensiones estériles para la administración parenteral, y también se pueden administrar vía parche transdérmico o soluciones para inhalación nasal. Alrededor de 10 a aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de la fórmula I se compone con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, preservativo, estabilizador, sabor, etc., fisiológicamente aceptable en una forma de dosificación única como se menciona por la

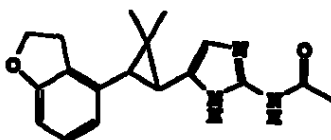
466

práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de  
sustancia activa en estas composiciones o  
preparaciones es tal que se obtiene una  
dosificación adecuada en el rango indicado.

5 Los siguientes ejemplos y preparaciones  
describen la manera y proceso de producir y usar  
la invención y son de modalidades preferidas de  
la invención. Se debería entender que estas  
pueden ser otras modalidades las cuales caen  
10 dentro del espíritu y alcance de la invención  
como se define por las reivindicaciones anexadas  
a esta.

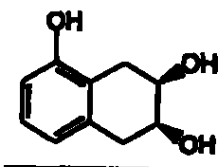
Ejemplo 1

15



A.

20



3a-9a-cis-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,2-  
dimetil-2H-nafto[2,3-d]-1,3-dioxol-5-ol (descrito  
25 en J. Med. Chem., 1978, 21, 913) (200 g, 0.908

469

moles), metanol (500 ml), y agua destilada (170 mL) se cargaron en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 1000 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador a reflujo, y un

5 termómetro digital para sondeo a temperatura ambiente para obtener una suspensión. Se adicionó ácido trifluoroacético (15 mL) a la suspensión con agitación. La suspensión se calentó a reflujo a 62.5°C por 3 hr. La mezcla de reacción se

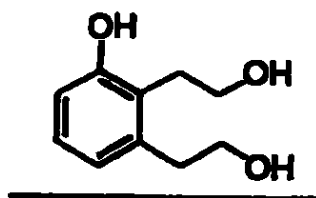
10 enfrió a temperatura ambiente. Apareció una suspensión blanca. El metanol y ácido trifluoroacético se eliminaron bajo presión reducida. Se adicionó agua (360 mL) a la suspensión con agitación. Luego la suspensión se

15 calentó a 90°C para disolver el precipitado. La mezcla se agitó por 30 min a 90°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 30 min y se colocó a un lado a temperatura ambiente por 16 hr. Los catalizadores resultantes se filtraron y

20 se lavaron con agua destilada fría (100 mL). Los catalizadores se secaron in vacuo a temperatura ambiente durante la noche para dar 155.9 g del triol deseado (rendimiento 95.3%) como agujas grises.

468

B.



5

El triol de la parte A (140 g, 777 mmol), tetrahidrofurano (330 mL) y agua destilada (660 mL) se cargaron a un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 2000 mL equipado con un agitador mecánico y un termómetro digital a temperatura ambiente. Se formó una suspensión. La suspensión se enfrió a 0°C usando un baño de agua con hielo. Se adicionó en porciones peryodato de sodio (179.47 g, 839 mmol) (~10 g cada una) durante un período de 80 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 40 minutos adicionales a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con etanol (2 X 125 mL). El filtrado y las soluciones etanólicas se combinaron y se conservaron.

Etanol absoluto (700 mL) en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 3000 mL equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, y un embudo de adición que ecualiza la presión se enfrió a -6°C usando un baño de

469

acetona con hielo seco. Se adicionó borohidruro de sodio (88.18 g, 2.331 mol) y la suspensión resultante se agitó por 5 min a  $-6^{\circ}\text{C}$ . A esta se adicionó por goteo la solución de dialdehído

5. (1200 mL) en etanol (de antes) durante un período de 80 minutos con la temperatura mantenida entre  $-3$  y  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó por unos 40 minutos adicionales a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se adicionó acetona por goteo (300 mL) a la solución anterior durante un

10 período de 40 minutos y mientras manteniendo la temperatura por debajo de  $3^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó por 0.5 hrs adicionales por debajo de  $3^{\circ}\text{C}$ . Esta luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos.

15                Luego se adicionó una solución de cloruro de amonio saturada (500 mL) a temperatura ambiente y el precipitado blanco se filtró y se lavó con etanol (2 x 100 mL). El filtrado se y las soluciones etanólicas se combinaron y el

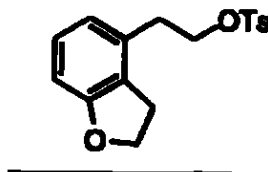
20 solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. Se adicionó cloruro de amonio sólido (50 g) al residuo y el residuo se extrajo con acetato de etilo (5 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla

25 2:1 de agua:hidrogensulfito de sodio saturado

(300 mL), mezcla 1:1 de agua:salmuera (300 mL), y salmuera (2 X 300 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 136.13 g del compuesto deseado con un rendimiento de 94.8%.

C.

10



El triol de la parte B (134 g, 735 mmol), piridina (250 mL), y diclorometano (350 mL) se cargaron en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 2000 mL equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, y un embudo de adición que ecualiza la presión a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -40°C por un baño de acetona en hielo seco. A esta se adicionó una solución de cloruro de tosilo (274.78 g, 1.442 mol) en piridina (70 mL) y diclorometano (400 mL) durante un período de 170 minutos a -40°C con buena agitación. La mezcla se agitó por unas 3.5 hrs adicionales a -35°C. Luego se adicionó

471

cloruro de tosilo adicional (16.81 g, 88.2 mmol) a la mezcla de reacción a  $-40^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se adicionó 5 diclorometano (1500 mL) a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se lavó con HCl 2N (4 X 650 mL),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (650 mL), salmuera (650 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se filtró. El solvente se eliminó bajo 10 presión reducida para dar 360 g del ditosilato crudo como un residuo amarillento ligero el cual se usó para el paso siguiente sin alguna purificación.

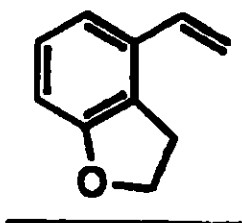
El ditosilato crudo y el metanol (2000 15 mL) se cargaron en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 3000 mL equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, y un embudo de adición que ecualiza la presión. La mezcla se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  por un baño de agua con hielo. Se 20 adicionó en forma de porción carbonato de potasio anhidro (111.74 g, 809 mmol) a la solución de metanol a  $0^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  por 2 hr. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 hr 25 adicionales. El precipitado blanco se filtró y se

472

lavó con acetato de etilo (2 X 100 mL). El filtrado se combinó y se concentró a ~500 mL. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol:agua 1:1 (100 mL). El residuo se secó in vacuo (~1 mmHg) por 3.5 horas y sobre un cuarto a vacío durante la noche para dar el compuesto deseado (197.0 g rendimiento 84%).

D.

10



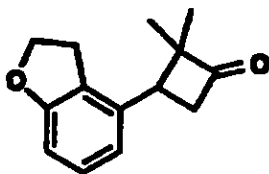
El tosilato de la parte C (100 g, 314 mmol) se disolvió en THF (1200 mL) en un matraz de fondo redondo con tres cuellos de 2000 mL equipado con un agitador mecánico, un termómetro digital, y un embudo de adición que ecualiza la presión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C por un baño de agua con hielo. A esta se adicionó una solución de t-BuOK (1 M, 345.5 mL) en THF por goteo a 0°C durante un período de 110 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 2 hr adicionales. Se adicionó agua (350 mL) y

473

EtOAc (600 mL) y las dos capas se separaron. La  
capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc  
(2 X 150 mL). Las capas de EtOAc combinadas se  
lavaron con salmuera (2 X 150 mL) se secaron  
5 sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtraron. El solvente se  
eliminó bajo presión reducida para dar 46 g del  
estireno del título con un rendimiento de 100%.

E.

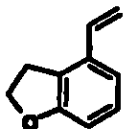
10



A un matraz de fondo redondo con tres  
15 cuellos de 1 L secado con flama equipado con un  
agitador magnético se adicionó N,N,2-  
trimetilpropionamida (17.8 mL, 0.138 mol) y  
cloruro de metileno anhidro (200 mL). La mezcla  
se agitó para dar una solución bajo argón y se  
20 enfrió a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Se adicionó anhídrido  
trifluorometansulfónico (26 mL, 0.154 mol) por  
medio de una jeringa y la mezcla resultante se  
agitó a  $-15^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos. Una solución de

25

479



(de la parte D) (17.5 g, 0.12 mol), y se  
adicionó colidina (21 mL, 0.155 mol) en cloruro  
de metileno anhidro (30 mL) a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Después que  
5 la adición se completó, la mezcla de reacción se  
calentó a reflujo y se agitó por 20 horas. El  
solvente se eliminó sobre un evaporador rotatorio  
y el residuo aceite se lavó con éter (3 X 100  
mL). Luego el residuo se disolvió en cloruro de  
10 metileno (150 mL). Se adicionó agua (150 mL) y la  
mezcla se sometió a reflujo por 6 horas. Después  
del enfriamiento a temperatura ambiente, las  
fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con  
cloruro de metileno (2 X 100 mL). Las capas  
15 orgánicas ricas se combinaron, e lavaron con  
salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de  
sodio anhidro. Después de la eliminación del  
sulfato de sodio por filtración, el filtrado se  
concentró para dar un aceite el cual se purificó  
20 por cromatografía de gel de sílice usando 5-10%  
EtOAc/hexano como el eluyente para dar 19.0 g  
(73%) del compuesto del título como un compuesto  
cristalino blanco. HPLC, 100A% a 220 nm.

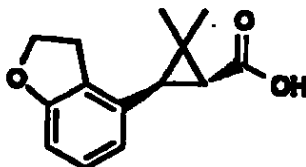
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) d, 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz,  
25 1H), 6.72 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.52-4.65 (m, 2H),

475

3.50 (dd,  $J = 7.0, 16.4$  Hz, 1H), 3.08-3.41 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

F.

5.



A un matraz de fondo redondo con tres  
10 cuellos de 3 L secado en un horno, equipado con  
un agitador mecánico se colocó el compuesto de la  
parte E (20.0 g, 92.47 mmol) y THF anhidro (925  
mL). La mezcla se agitó para dar una solución y  
se enfrió a  $-65^{\circ}\text{C}$ . Una solución de LiHMDS 1N en  
15 THF (101.7 mL, 101.7 mmol) se adicionó durante 15  
minutos mientras se mantenía la temperatura alta  
posterior a  $-55^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó  
a  $-70^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos y  $0^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos.  
Después de volver a enfriarse a  $-70^{\circ}\text{C}$ , una  
20 solución de N-bromosuccinimida (BNS) (16.4 g,  
92.2 mmol) en THF anhidro (230 mL) se adicionó  
durante 5 minutos. Después que la adición se  
completó el baño de enfriamiento se reemplazó con  
un año de agua con hielo y la mezcla de reacción  
25 se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  por 10-20 minutos en este tiempo

476 478

la HPLC indicó que la brominación se completó. Una solución de hidróxido de sodio (23.1 g, 577.5 mmol) en agua DI (230 mL) se adicionó a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 15-30 minutos en este tiempo la reacción de contracción del anillo se completó. El THF se eliminó en un evaporador rotatorio y el acuoso rico se lavó con MTBE (2 X 125 mL). El solvente orgánico residual se eliminó un evaporador rotatorio y el acuoso rico se diluyó con agua DI (250 mL). El pH del acuoso rico resultante luego se ajustó desde ~12.5 a 1.0 usando HCl concentrado (47 mL). La pasta aguada resultante se enfrió a 0°C y se agitó por 30 minutos. La pasta aguada se filtró, se lavó con agua DI enfriada con hielo (3 X 50 mL) y se secó por succión por 18 horas para dar 20.6 g (96%) del compuesto del título como un compuesto cristalino blanco. HPLC 97.7A% a 220 nm.

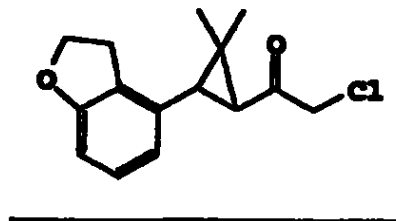
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz), 4.61 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.23-3.32 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.61 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 179.3, 160.2, 134.4, 128.4,

127.5, 120.1, 108.3, 71.5, 37.1, 31.6, 30.8,  
29.3, 22.4, 20.9.

G.

5

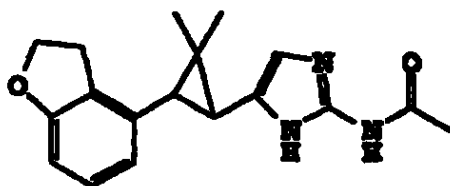


10           Una solución de cloruro de oxalilo (2M en  
diclorometano, 2.15 mL) se adicionó a una  
solución del compuesto F del título (1.0 g) en 10  
mL de diclorometano seguido por la adición de 2  
gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA  
15 por 1 h y se concentró para producir el cloruro  
ácido correspondiente. Este material se disolvió  
en 5 mL de diclorometano y se trató con exceso de  
diazometano en éter a TA. La agitación se  
continuo a TA por 3h y la mezcla se concentró  
20 para dar la diazometil cetona correspondiente.  
Este compuesto se disolvió en 5 mL de  
diclorometano seguido por la adición de HCl en  
éter (2M, 20 mL) y la mezcla de reacción se agitó  
a TA por 18 h. La mezcla de reacción se concentró  
25 para producir el compuesto del título como un

sólido pegajoso café (1.2 g).

H.

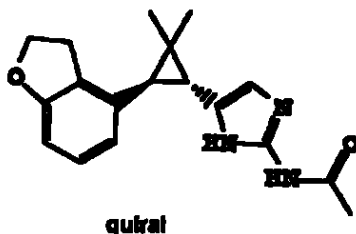
5



Una mezcla del compuesto del título G  
10 (100 mg), guanidina de acetilo (114 mg) en 5 mL  
de DMF se calentó a 100°C por 18 h. El solvente  
se evaporó y el producto crudo se purificó por  
HPLC preparativa (gradiente columna C18/agua-  
metanol-ácido trifluoroacético 90:10:0.1 a  
15 10:90:0.1) para producir el compuesto del título  
como un sólido amarillo ligero, MS:  $m/z$  312  
( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

20

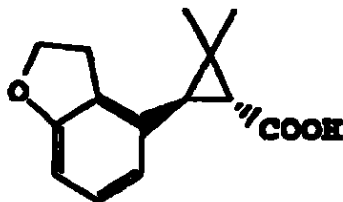


25

479

## A. Resolución

5

quiral

10           A una solución agitada del ácido del  
Ejemplo 1 parte F (14.0 g, 60.27 mmoles) e etanol  
absoluto (420 mL) a 55°C se adicionó D-(+)- $\alpha$ -  
metilbencilamina (9.2 mL, 72.33 mmoles) en una  
porción. A la solución se adicionó un cristal  
15 iniciador luego la mezcla se dejó enfriar  
lentamente a temperatura ambiente con agitación  
durante 2 hrs, luego la mezcla se agitó unas 18  
hrs adicionales a temperatura ambiente. El sólido  
se aisló por filtración, se lavó con hexanos (3 X  
20 5 volumen de la almohadilla), se secó con aire  
(30 min), se secó bajo vacío (<2 mm Hg, 16 hr)  
para producir 7.89 g de sal de amina como un  
polvo blanco (rendimiento 37%; 50% máximo  
teórico).

25

480

A una suspensión de sal de amina (3.70 g, 10.47 mmol) en EtOAc (50 mL) se adicionó HCl 1N (25 mL) a temperatura ambiente. Después de mezclar vigorosamente, la solución acuosa se eliminó. La solución orgánica se lavó con NaCl ac. saturado (25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtró, y se concentró in vacuo para producir 2.42 g del ácido quiral como un sólido blanco (rendimiento 99%).

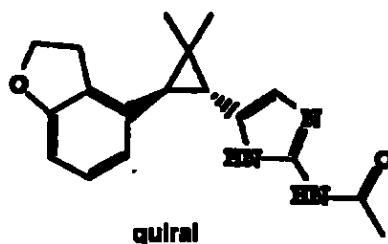
10

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (dd, J = 7.9 y 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9 y 9 Hz, 2H), 2.9-3.4 (m, 2H), 2.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), y 0.98 (s, 3H).

15

B.

20



25

Este compuesto se preparó a partir del

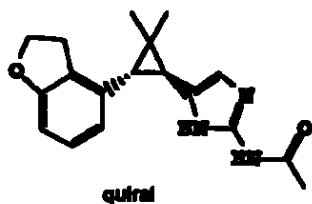
461 483

ácido quiral de la parte A como se describió en el Ejemplo 1 partes G y H.

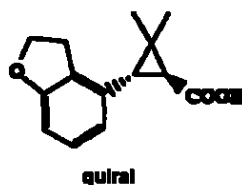
5.

Ejemplo 3

10



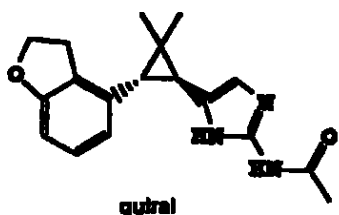
A.



15

Este compuesto se preparó volviendo a disolver el ácido racémico de la parte F del Ejemplo 1 como se describió en la parte A del Ejemplo 2 excepto que la L-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina se usó para la resolución.

20



25

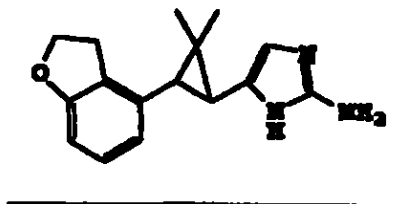
482 ~~401~~

Este compuesto se preparó a partir del ácido quiral de la parte A como se describió en el Ejemplo 1 partes G y H.

5

Ejemplo 4

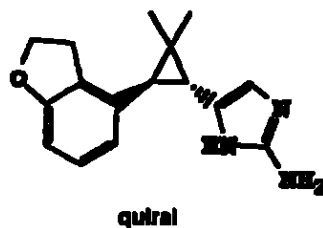
10



A una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 1 (40 mg), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se adicionaron 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 18 h. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió en el ejemplo 1 parte H para dar 24 mg del compuesto del título como una sal de TFA, sólido blancuzco, MS:  $m/z$  270  $(M+H)^+$ .

25

Ejemplo 5

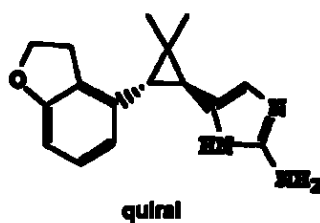


5

Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 2 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

10

### Ejemplo 6



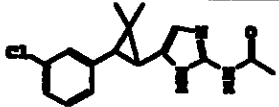
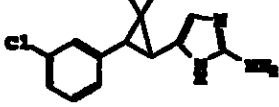
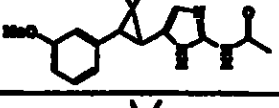
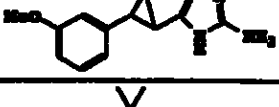
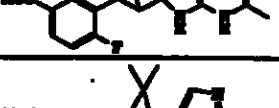
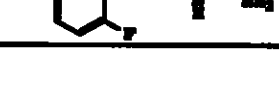
15

20

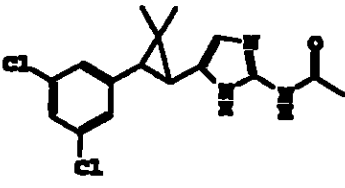
Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 3 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Los siguientes compuestos se prepararon por los métodos usados en los Ejemplo 1 al 6.

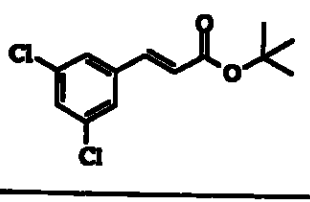
489

| Ejemplo # | Estructura                                                                          | Caracterización MS<br>$m/z$ (M+H) <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 7         |    | 304                                            |
| 8         |    | 262                                            |
| 9         |    | 300                                            |
| 10        |    | 258                                            |
| 11        |    | 318                                            |
| 12        |  | 276                                            |

Ejemplo 13



A.

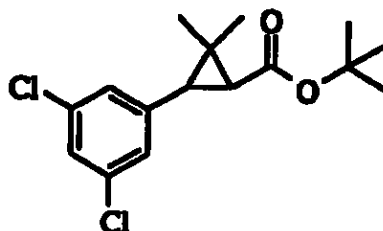


485

A una solución de terc-butildietilfosfonoacetato (6.94 g, 27.5 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se adicionó hexametildisilazida de sodio lentamente (NaHMDS) (27.5 ml, 27.5 mmol). La solución resultante se calentó a 25°C y se agitó 30 minutos. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a 0°C, una solución de 3,5-diclorobenzaldehído (4.38 g, 25 mmol) en THF (25 mL) se adicionó lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl/EtOAc saturado. La capa acuosa se extrajo 3 veces (X) con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron in vacuo. La purificación del residuo puro sobre gel de sílice (9:1 hexanos-EtOAc) proporcionó 5.19 g (77%) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

20

B.



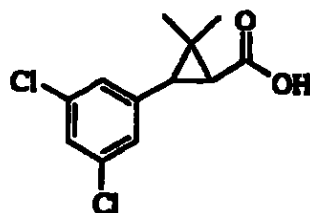
25

486

A una suspensión de yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (6.48 g, 15 mmol) en THF (45 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se adicionó n-BuLi (2.5 M en hexanos, 6.6 ml, 16.5 mmol). La mezcla resultante se calentó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agitó 30 minutos. A la mezcla de reacción se adicionó una solución de éster de terc-butyl-3,5-diclorocinámico (4.11 g, 15 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ , luego se calentó lentamente a  $25^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOAc}$ . La capa acuosa se extrajo 3X con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera, y  $\text{H}_2\text{O}$ , se secaron sobre  $\text{NaSO}_4$ , y se concentraron in vacuo. El residuo crudo se usó sin purificación adicional:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (1H, s) 7.30-7.27 (2H, m), 2.72 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 2.28 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 1.71 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.08 (3H, s).

20

C.



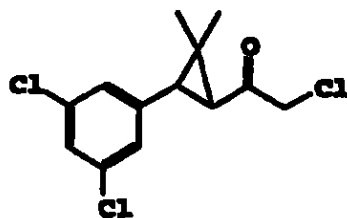
25

487

El éster crudo del paso B (ca. 25 mmol) se disolvió en 1:1 ácido trifluoroacético-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a 25°C. La solución resultante se agitó 1 hora a 25°C. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo crudo se dividió entre 10% NaOH y Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo 3X con éter. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 y se extrajo 10X con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo para producir 2.32 g (71% durante dos etapas) de un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (1H, s) 7.30-7.27 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 8.9 Hz), 2.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 1.48 (3H, s), 1.05 (3H, s).

15

D.

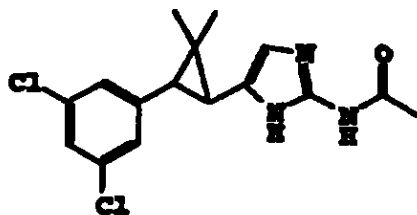


20

Este compuesto se preparó a partir del compuesto de la parte C por el método descrito en el Ejemplo 1 parte G.

25

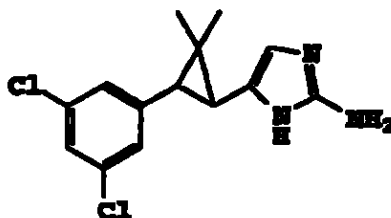
E.



5

Este compuesto se preparó a partir del compuesto de la parte D como se describió en el Ejemplo 1 parte H, MS:  $m/z$  338  $(M+H)^+$ .

10

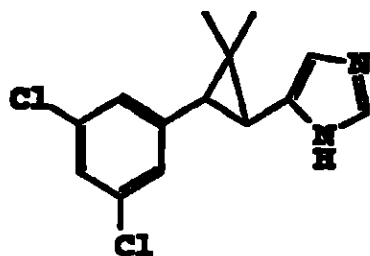
Ejemplo 14

15

Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 13 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, MS:  $m/z$  295  $(M+H)^+$ .

25

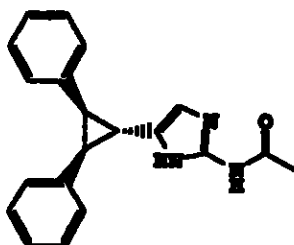
Ejemplo 15

489<sup>81</sup>

5

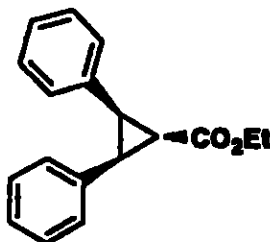
La clorometilcetona del Ejemplo 13 parte D (50 mg) se tomó en 5 ml de formamida y se calentó a 160°C por 4 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa como se describió en el Ejemplo 1 parte H para dar el compuesto del título como una sal de TFA, sólido pegajoso claro, MS:  $m/z$  281 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 16

20

A.



25

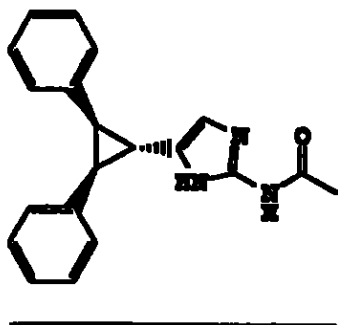
490

2,3-cis-difenilciclopropan carboxilato de  
etilo

Una solución de hexacloroantimonato de  
5 tris(4-bromofenil)amonio (245 mg) en  
diclorometano (10 mL) se enfrió en una baño de  
hielo y se purgó con nitrógeno por 1h. A esta se  
adicionó una solución de cis-estilbeno (180 mg) y  
diazacetato de etilo (1.14 g) en diclorometano  
10 (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante  
la noche y se dejó calentar a temperatura  
ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con  
una solución de carbonato de potasio saturado en  
metanol (5 mL), se diluyó con agua y se extrajo  
15 con acetato de etilo. La capa orgánica se separó,  
se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
para dar el compuesto del título crudo (0.1 g) el  
cual se usó sin purificación.

20

B.



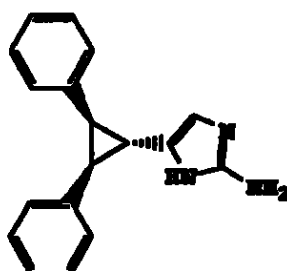
25

491

El éster de la parte A se podría convertir al ácido correspondiente por medio de la saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante se podría  
5 convertir al compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partes G y H.

#### Ejemplo 17

10

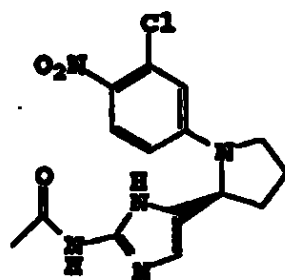


15

Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto del título del Ejemplo 16 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

20

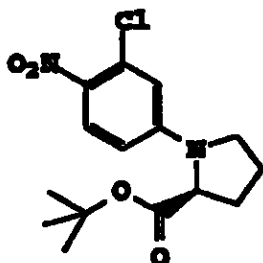
#### Ejemplo 18



25

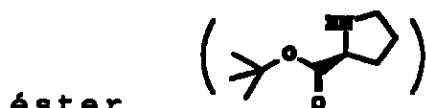
A. éster 1,1-dimetiletílico del ácido  
(S)-1-(3-cloro-4-nitrofenil)-2-  
pirrolidin-carboxílico

5



10

A una solución de L-prolin terc-butil



(1.06 g, 7.5 mmol) en DMSO  
 15 seco (10 ml) se adicionaron 3-cloro-4-  
 nitrofluorobenceno (1.48 g, 8.4 mmol) y  
 diisopropiletilamina (2.60 mL, 15 mmol). La  
 solución resultante se calentó a 110°C en un tubo  
 sellado por 48 horas. La mezcla de reacción se  
 20 enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre  
 salmuera y acetato de etilo. La capa acuosa se  
 extrajo con acetato de etilo. Los extractos  
 orgánicos combinados se lavaron con agua, se  
 secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron  
 25 in vacuo. La purificación del residuo crudo sobre

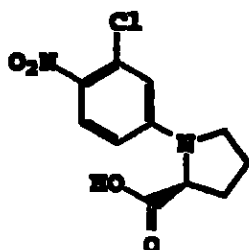
493

gel de sílice (7:3/EtOAc-hexanos) proporcionó 1.98 g (90%) de un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 8.13 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J = 9.3$  Hz, 2.7 Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 5.01 (1H, dd,  $J = 9.2$  Hz, 3.9 Hz), 3.35 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.38 (9H, s).

10 B. ácido (S)-1-(3-cloro-4-nitrofenil)-2-pirrolidincarboxílico

15



El compuesto de la parte A (0.44 g, 1.5 mmol) se disolvió en 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ácido trifluoroacético (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se azeotropó con tolueno para producir 350 mg del compuesto del título como un sólido café.

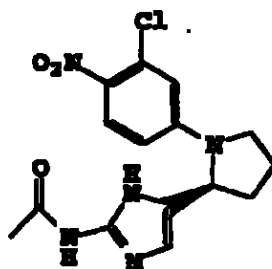
25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 8.26 (1H, d,  $J = 2.7$

494 ~~86~~

Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 9.3$  Hz, 2.7 Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 5.20 (1H, dd,  $J = 9.2$  Hz, 3.9 Hz), 3.94 (1H, m), 3.77 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.19 (3H, m).

5

C.

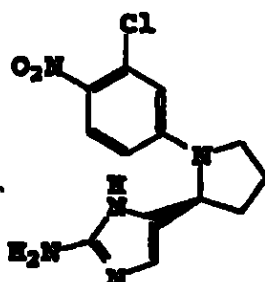


10

Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto de la parte B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partes G y H.

15

#### Ejemplo 19



20

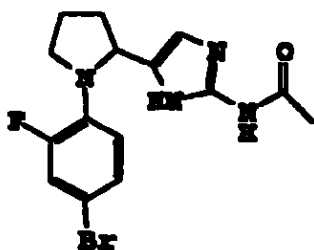
Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto del título del Ejemplo 18

25

usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

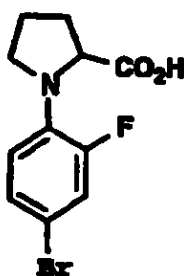
Ejemplo 20

5



10

A.



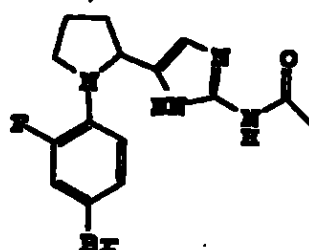
15

2-fluoro-4-bromo-N-fenilprolina

A una solución de DL-prolina (576 mg, 5 mmol) en 10/1 DMF-H<sub>2</sub>O (7.5 ml) a TA se adicionaron CuI (48 mg, 0.25 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (290 mg, 0.25 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690 mg, 5 mmol) NEt<sub>3</sub> (1.4 ml, 10 mmol), bromuro de trietilamonio (158 mg, 0.75 mmol), y 1,4-dibromo-2-fluorobenceno. La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a

120°C por 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O saturado. La capa acuosa se extrajo 3X con Et<sub>2</sub>O. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 y se extrajo 3X con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron un vacuo para producir el compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional: LCMS (M+1) = 287.

B.



15

Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto de la parte A usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partes G y H.

Ejemplo 21

25

Nc1cc(NC2CCCN2C3=CC=C(N)C=C3Cl)ccc1

### Ejemplo 22

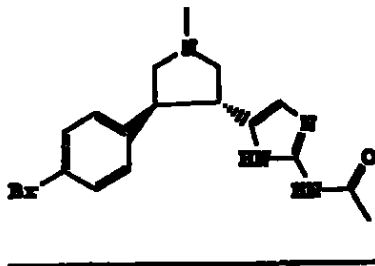
CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C3C(C(C3)C)C4=CC=C(C=C4)Br)C5=NC(=C(NC5=O)C(=O)C)CCCOC(=O)[C@@H]1CCN1Cc2ccc(Br)cc2

Una mezcla del 4-bromocinamato de etilo  
(0.5 g, 2 mmol), sarcosina (0.19 g, 2.2 mmol), y  
25 paraformaldehído (0.19 g, 6.4 mmol) en benceno

(50 mL) se agitó por 10 hr a reflujo con eliminación continua del agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el producto deseado (0.21 g).

B.

10

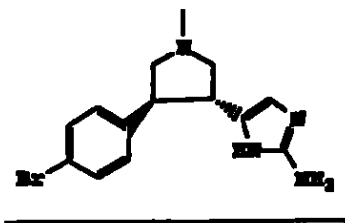


El éster de la parte A se podría convertir al ácido correspondiente por medio de la saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante se podría convertir al compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partes G y H.

20

Ejemplo 23

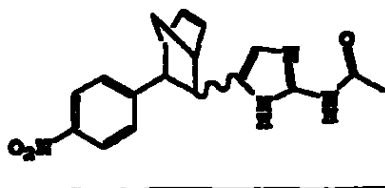
25



499

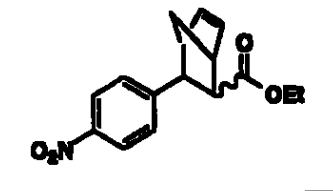
Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto del título del Ejemplo 22 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

5.

Ejemplo 24

10

A..



15

A una solución de nitrocinamato de etilo (0.5 g, 2.2 mmol) y ciclopentadieno (0.17 g, 2.7 mmol) en tolueno (20 mL), se adicionó solución 1M de cloruro de dietilaluminio (2.6 mL, 2.6 mmol) en hexano a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C por 1.5 h y se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 12 h. La solución se lavó con solución de NaOH 1N, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexanos/1:4) para dar el producto deseado

20

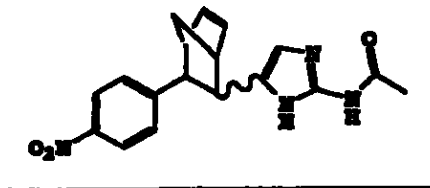
25

500

(0.39 g) como una mezcla 4:1 de 2 isómeros.

B.

5

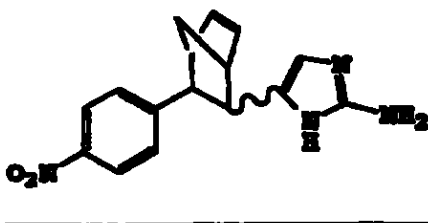


El éster de la parte A se podría convertir al ácido correspondiente por medio de la saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante se podría convertir al compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partes G y H.

15

Ejemplo 25

20



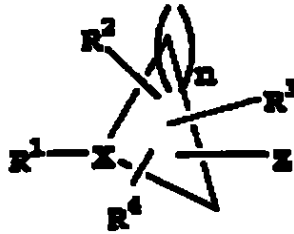
Este compuesto se podría preparar a partir del compuesto del título del Ejemplo 22 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura

5



10

en donde n es un número entero de 1 a 5;

X es N o C-R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> es H, halo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo;

15

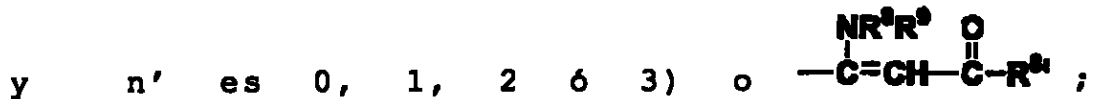
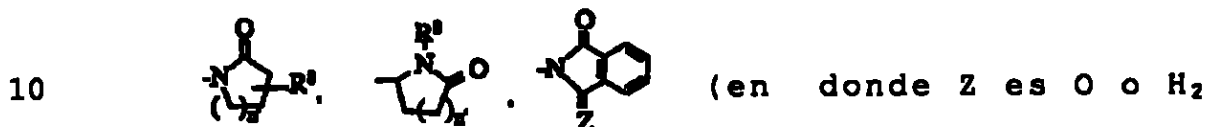
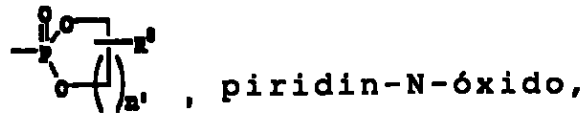
Z es un grupo heteroarilo;

R<sup>1</sup> es H, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquinox, alquinox, (alquil o aril), Si (en donde cada grupo arilo o alquilo es independiente), cicloalquilo, cicloalqueno, amino, alquilamino, alquenalmino, alquinalmino, arilalquilamino, arilo, arilalquilo, arilamino, ariloxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, tio, alquiltio,

502

- alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, heteroariltio,  
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo,  
halógeno, haloalquilo, polihaloalquilo,  
polihaloalcoxi, aminotio, aminosulfinilo,  
5 aminosulfonilo, alquilsulfonilamino,  
alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino,  
arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino,  
alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,  
heteroarilaminocarbonilo, hidroxí, acilo,  
10 carboxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilo,  
alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi,  
alquilcarbonilamino, arilcarbonilo,  
arilcarboniloxi, arilcarbonilamino,  
heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi,  
15 heteroarilcarbonilamino, ciano, nitro,  
alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino,  
alquilaminocarbonilamino,  
alquenilaminocarbonilamino, alquinilamino-  
carbonilamino, arilaminocarbonilamino,  
20 heteroarilaminocarbonilamino, alcoxicarbonil-  
amino, alqueniloxicarbonilamino,  
alquiniloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino,  
heteroariloxicarbonilamino, aminocarbonilamino,  
alquilaminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, 1,1-  
25 (alcoxil o ariloxi),alquilo (en donde los dos

substituyentes arilo o alquilo pueden definirse independientemente, o enlazarse a otro para formar un anillo),  $S(O)_2R^6R^7$ ,  $-NR^6(C=NR^7)$ alquilo,  $-NR^6(C=NR^7)$ alquenilo,  $-NR^6(C=NR^7)$ alquinilo,  $-NR^6(C=NR^7)$ heteroarilo,  $-NR^8(C=NCN)$ -amino,



15 tetrazolilo, imidazol, oxazol o triazol;  
 $-PO(R^{13})(R^{14})$ , (en donde  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi,  
 20 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloheteroalcoxi, o cicloheteroalquilalcoxi);

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo,  
 25 (cicloalquil)alquilo o cicloheteroalquilo;

96  
504

y  $R^1$  puede estar substituido  
opcionalmente con desde uno a cinco  
substituyentes

5  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los mismos o diferentes y  
son de manera independiente cualquiera de los  
grupos descritos para  $R^1$  y pueden ser  
opcionalmente substituidos con desde uno a cinco  
substituyentes;

10 incluyendo sales farmacéuticamente de los  
mismos, prodrogas de los mismos, y todos los  
estereoisómeros de los mismos; con la condición  
que donde X es N, n es 4, y Z es imidazol-4-ilo o  
5-alquilimidazol-4-ilo unido a la posición 4 del  
anillo, entonces  $R^1$  es diferente de fenilo o  
15 fenilo substituido.

2. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1 en donde Z es un grupo  
20 heteroarilo que contiene 1 a 4 heteroátomos, al  
menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno,  
el grupo heteroarilo estando unido al resto de la  
molécula por medio del átomo de carbono o  
nitrógeno disponible.

507-  
505

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  es arilo o heteroarilo.

5

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde X es N.

10

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde X es C- $R^5$ .

15

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde Z es imidazol, aminoimidazol, metilimidazol, metiltioimidazol, metiltio-aminoimidazol, aminometilimidazol, oxazol, acetilaminoimidazol, tiazol o bencimidazol.

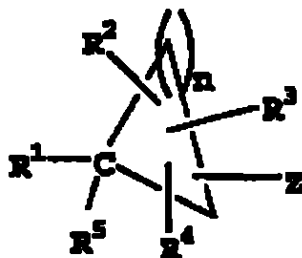
20

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es arilo o heteroarilo.

25

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula

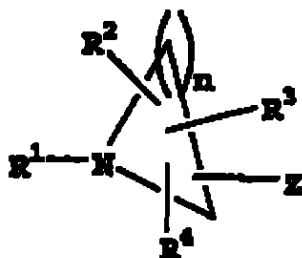
5



10

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula

15

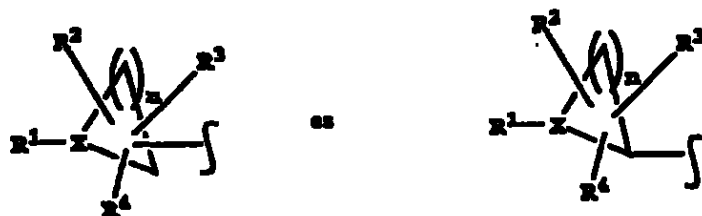


10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 en donde  $R^1$  es arilo o heteroarilo y Z imidazol, aminoimidazol, metilimidazol, acetilaminoimidazol, metiltioimidazol, metiltio-aminoimidazol, o aminometilimidazol.

25

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde la porción

5



10

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, alquilo inferior, alcoxi inferior o arilo, y  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno.

15

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde n es 1.

20

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde n es 1,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H o alquilo inferior, y  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno H, y  $R^1$  es arilo o heteroarilo.

25

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es fenilo, fenilo substituido o heteroarilo.

5

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es fenilo, halofenilo, dihalofenilo, alquilfenilo, nitrofenilo, dialcoxifenilo, alcoxi(halo)fenilo, alcoxifenilo, halo(nitro)fenilo, trifluorometilfenilo, bifenilo, heteroarilfenilo, cicloheteroalquilfenilo, alquiltiofenilo, trialcoxifenilo o halo(dialcoxi)-fenilo, fenilalquilo, 2,3-



20



17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  pueden unirse junto con el átomo de N y/o carbonos al

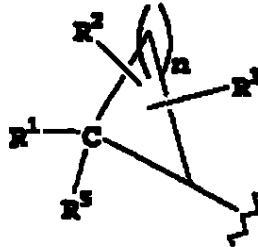
25

509

cual los mismos están unidos para formar un anillo aromático.

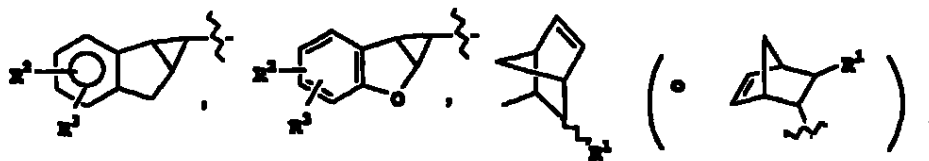
5 18. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 8 en donde

10

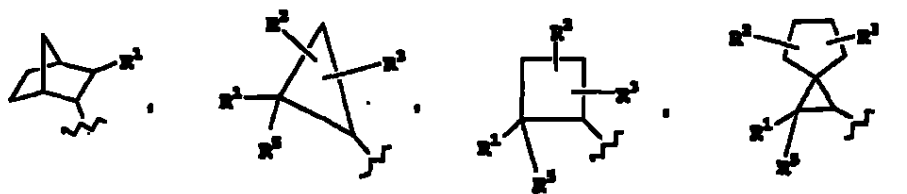


es

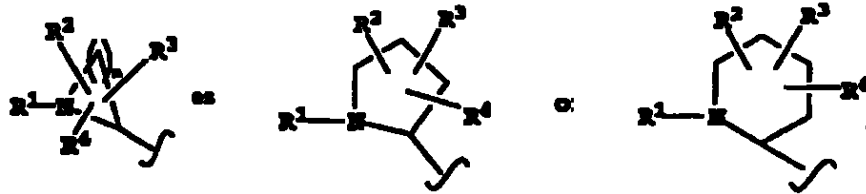
15



20



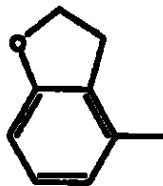
25 19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 en donde



5

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde  $R^1$  es fenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-nitrofenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-cloro-4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, o

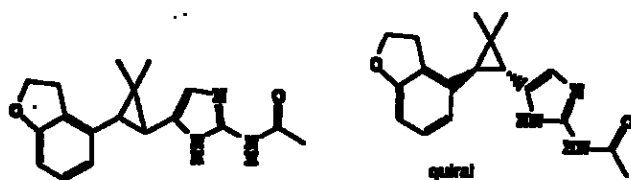
15



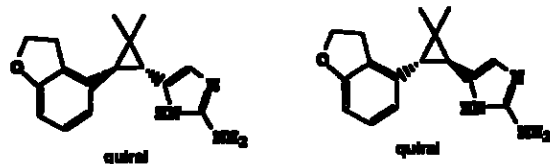
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 en donde  $n$  es 1,  $X$  es  $CH$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son de manera independiente alquilo inferior, y  $R^1$  es dihidrobenzofurano.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que tiene la fórmula

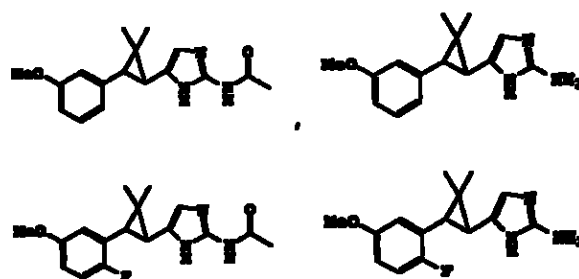
5



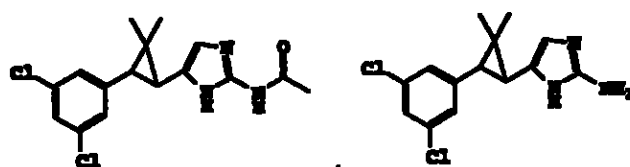
10



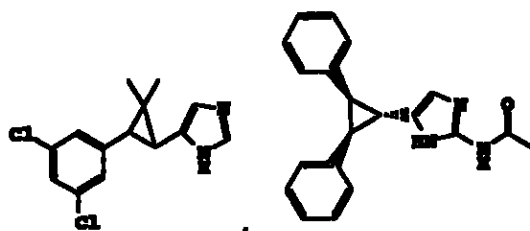
15



20

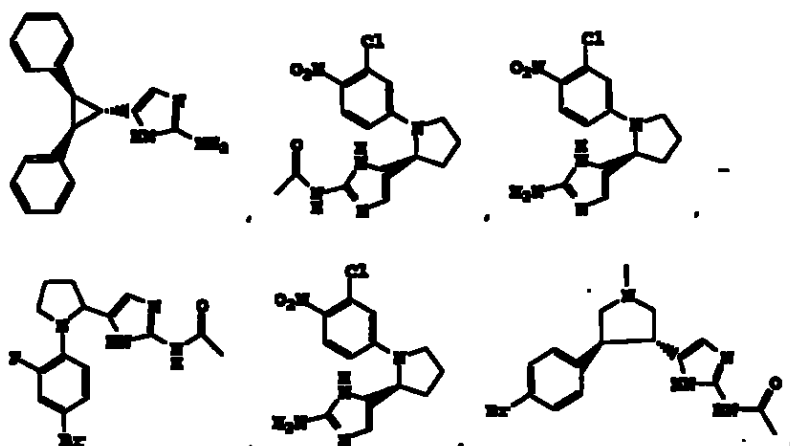


25

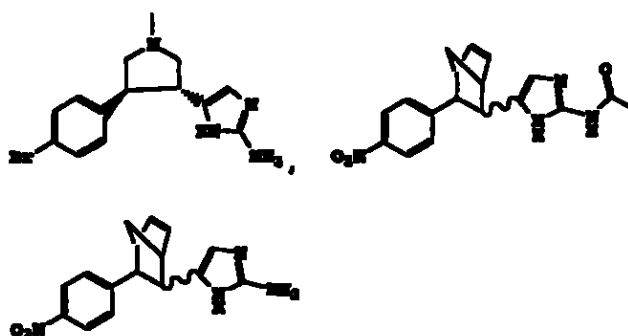


512

5



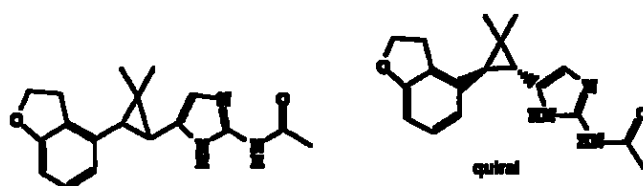
10



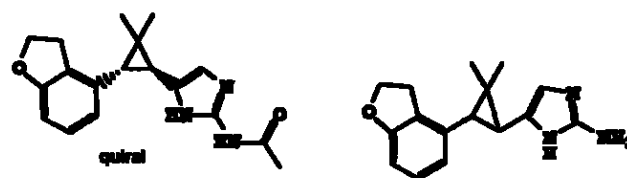
15

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7 que tiene la fórmula

20



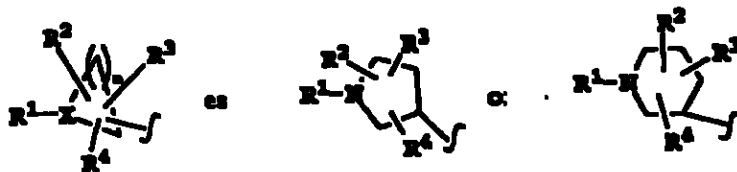
25



513

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde la porción

5



25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un método para prevenir o tratar desórdenes causados por acidosis intracelular durante la isquemia miocardiaca, hipertensión, angina de pecho, arritmia cardiaca, daño por reperfusión, necrosis miocardiaca, disfunción cardiaca, LDL-colesterol, enfermedad renal o ataque cardiaco, el cual comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se definió en la reivindicación 1.

519

27. Un método para prevenir o tratar la  
isquemia miocardiaca, el cual comprende  
administrar a una especie de mamífero con  
necesidad de tratamiento, una cantidad  
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto como se  
define en la reivindicación 1.

28. Un método para prevenir o tratar una  
10 condición isquémica, el cual comprende  
administrar a una especie de mamífero con  
necesidad del tratamiento, una cantidad  
terapéuticamente efectiva de un agente  
antiisquémico el cual es un compuesto como se  
15 definió en la reivindicación 1.

29. Un método para prevenir o tratar un  
desorden vascular periférico, el cual comprende  
20 administrar a una especie de mamífero con  
necesidad del tratamiento, una cantidad  
terapéuticamente efectiva de un agente  
antiisquémico el cual es un compuesto como se  
define en la reivindicación 1.

~~513~~  
513

30. Un método para prevenir o tratar la  
isquemia del limbo inferior, el cual comprende  
administrar a una especie de mamífero con  
necesidad del tratamiento, una cantidad  
5 terapéuticamente efectiva de un agente  
antiisquémico el cual es un compuesto como se  
define en la reivindicación 1.

10 31. El método de conformidad con la  
reivindicación 28, en donde el desorden vascular  
periférico es una condición isquémica.

15 32. El método de conformidad con la  
reivindicación 27, en donde la condición  
isquémica es isquemia del limbo inferior.

20 33. El método de conformidad con la  
reivindicación 27, en donde la condición  
isquémica es la enfermedad aterosclerótica  
periférica.

25

516

34. El método de conformidad con la reivindicación 30, en donde la enfermedad aterosclerótica periférica involucra la claudicación intermitente.

5

35. El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el desorden vascular periférico es la enfermedad de Raynaud o Síndrome de LeRiches.

10

36. Un método para aliviar los síntomas de dolor, parestesia o molestias en el limbo inferior y regiones del glúteo producidas por insuficiencia de las arterias en donde se inician los síntomas o agravan con ambulación, el cual comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

15

20

37. Un método para prevenir o tratar la claudicación intermitente, el cual comprende

25

~~517~~  
517

administrar a un paciente con necesidad del  
tratamiento una cantidad terapéuticamente  
efectiva de un compuesto como se define en la  
reivindicación 1.

5

10

15

20

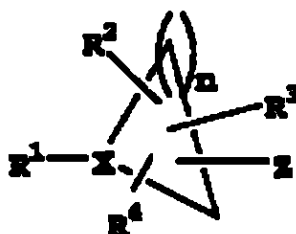
25

58

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan heterocíclicos los cuales son inhibidores del intercambio de sodio/protones (por sus siglas en inglés, NHE) los cuales tienen la estructura

10



en donde n es 1 a 5; X es N o C-R<sup>5</sup> en donde R<sup>5</sup> es H, halo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo; Z es un grupo heteroarilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen aquí, y en donde X es N, R<sup>1</sup> es preferiblemente arilo o heteroarilo, y son útiles como agentes antianginas y cardioprotectores. Además, se proporciona un método para prevenir o tratar la angina de pecho, disfunción cardíaca, necrosis miocardiaca, y arritmia, empleando los derivados heterocíclicos anteriores.

25

519

**PODER DEL ABOGADO  
PARA LA SOLICITUD PROVISIONAL**

Número del Documento del Abogado HA0744\*

nombrados Saleem Ahmad, Shung C. Wu, Steven V. O'Neil, Khehyong Ngu, y Karnail S. Atway, inventor(es) de la solicitud Provisional para la patente Estadounidense para INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETEROCICLICOS Y METODO

☒ una copia del cual se adjunta a esta

☐ que tiene el Número de Solicitud \_\_\_\_\_ presentado \_\_\_\_\_, 1999

se hace(n) con ello designación a Burton Rodney, Reg. No. 22,076, Stephen B. Davis, Reg. No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg. No. 32,880, Barry J. Marenberg, Reg. No. 40,715, Joan E. Switzer, Reg. 34,740, y Ronald S. Hermenau, Reg. No. 34,620 Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000; todos de Bristol-Myers Squibb Company, mis gentes y/o abogados para continuar esta solicitud y para gestionar todos los negocios en la Oficina de Patentes y Marcas Comerciales conectadas con esta.

Favor de enviar correspondencia a:

Burton Rodney  
Bristol Myers Squibb Company  
P.O. Box 4000  
Princeton, N.J. 08543-4000

Dirigir las llamadas telefónicas a: (609) 252-4336

Fecha: 10-12-99

Saleem Ahmad

Nombre del inventor signo o impreso

\_\_\_\_\_  
Firma del Inventor

2094 Ohadi Drive

Dirección de la Oficina Postal

Wall, NJ 07719

☐ Agregar página(s) para firma(s) por los inventores nombrados adicional

1/25/99  
520

Fecha: 10/12/99

Shung C. Wu  
Nombre del inventor signo o impreso

\_\_\_\_\_  
Firma del Inventor

24 Bertrand Drive  
Dirección de la Oficina Postal

Princeton, NJ 08540

Fecha: 10/12/99

Steven V. O'Neil  
Nombre del inventor signo o impreso

\_\_\_\_\_  
Firma del Inventor

53 Kirkwood Drive  
Dirección de la Oficina Postal

Newtown, PA 18940

Fecha: 10-12-99

Khehyong Ngu  
Nombre del inventor signo o impreso

\_\_\_\_\_  
Firma del Inventor

4 Kunkel Court  
Dirección de la Oficina Postal

Pennington, NJ 08534

Fecha: 10/12/99

Karnail S. Atwal  
Nombre del inventor signo o impreso

\_\_\_\_\_  
Firma del Inventor

92 Valley View Way  
Dirección de la Oficina Postal

Newtown, PA 18940