1

AS: 83.299

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 77064

) DE
DE
ON

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00077064 0000000 Folios: 334
Fecha (AMD): 2000-10-10 17:35:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: New Jersey

Ciudad: Princeton

Dirección:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Saleem Ahmad, Shung C. Wu, Steven V. O'neil, Khehyong Ngu, Karnail S. Atwal, David S. Weinstein

Dirección y Domicilio: Wall, NJ; Princeton, NJ; Newtown, PA; Pennington, NJ; Newtown, PA; East Windsor, NJ; Estados Unidos de América (Respectivamente)

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETERO-CICLICOS Y METODO

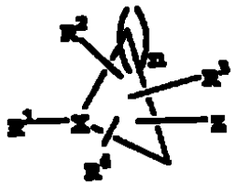
PRIORIDAD REIVINDICADA BAJO EL CONVENIO DE PARIS: SI [X] NO [ ]

(33) País: US (32) Fecha: 99-10-12 (31) No. Solicitud: 60/158,755

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/4164 // 31/34

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar inhibidores del intercambio de sodio/protones (por sus siglas en inglés, NHE) heterociclicos los cuales tienen la estructura:



en donde n es 1 a 5; X es N o C-R^5 en donde R^5 es H, halo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo; Z es un grupo heteroarilo; R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen aquí, y en donde X es N, R^1 es preferiblemente arilo o heteroarilo, y son útiles como agentes antianginas y cardioprotectores.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C Protocolo No.19358	X
Recibo de la tasa respectiva $608.000 (Recibo No.58,579)	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	
Traducción oficial	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	
Extracto para resumen o para publicación según formato	
Arte final 12 x 12 cms	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

Octubre 10, 2000
CPB/hsr.

FIRMA DEL APODERADO CC. 170.322 de Btá TP. No. 1003 del C.S.J.

OFICINA DE COMUNICACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0007765A 00000000 Folios: 334
Fecha (AMD): 2000-10-10 17:35:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 58,579
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2797836	15,513,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C.,Colombia

" INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETEROCICLICOS Y METODO "

INHIBIDORES DE INTERCAMBIO DE SODIO/PROTONES HETEROCICLICOS Y METODO

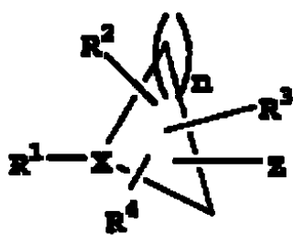
CAMPO DE LA INVENCION

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

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

I.



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;

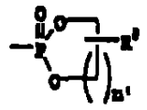
X es N o C-R^5 en donde R^5 es H, halo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo;

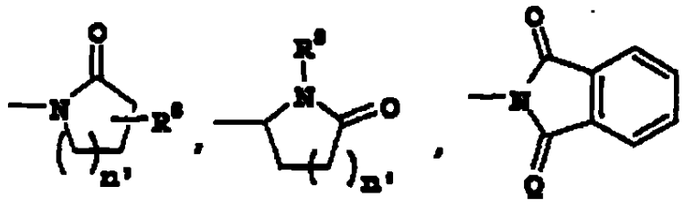
Z es un heteroarilo y preferiblemente es un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 4 heteroátomos, al menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, el grupo heteroarilo se une al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno disponible;

R^1 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, (alquil o aril)$_3$Si (en donde cada grupo arilo o alquilo es independiente), cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilalquilamino, arilo, arilalquilo, arilamino, ariloxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, tio, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo,

heteroarilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, polihaloalquilo tal como CF_3 y CF_3CH_2, polihaloalquiloxi tal como CF_3O y CF_3CH_2O, aminotio, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, hidroxi, acilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroarilcarbonilamino, ciano, nitro, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquenilaminocarbonilamino, alquinilamino-carbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxicarbonil-amino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarboniloxi, 1,1-(alcoxil o ariloxi)$_2$alquilo (en donde los dos substituyentes arilo o alquilo pueden definirse

8 9

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,  , $NR^6(C=NR^7)$heteroarilo, $-NR^8(C=NCN)$-amino, piridin-N-óxido,



(en donde Q es O o H_2 y n'es 0, 1, 2 ó 3) o

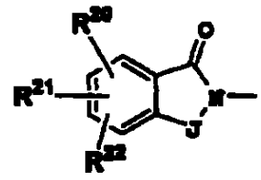
 ; tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, imidazol, oxazol o triazol; $-PO(R^{13})(R^{14})$, (en donde R^{13} y R^{14} son independientemente alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo,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

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

El grupo R^1 puede tener desde uno a cinco substituyentes, los cuales pueden ser independientemente cualquiera de los grupos R^1 descritos anteriormente, y cualquiera de los substituyentes de R^1 preferidos descritos posteriormente, tales substituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí y pueden ser los mismos o diferentes de los grupos R^1 de base.

R^1 se puede substituir con uno o más de los siguientes substituyentes preferidos: alquilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, heteroarilo, halo, arilo, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, guanidinilo, nitro, cicloheteroalquilo, ariloxicarbonilamino, heteroariloxilcarbonilamino, uriedo (en donde los nitrógenos de uriedo se pueden substituir con alquilo, arilo o heteroarilo),

heterociclilcarbonilamino (en donde el heterociclo está conectado al grupo carbonilo vía un nitrógeno o átomo de carbono), alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino,



En donde J es: CHR^{23}, 

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

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

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

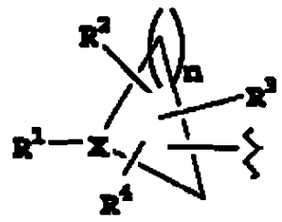
Los grupos R^2, R^3 y/o R^4 se pueden unir a cualquiera de los carbonos y/o a X los cuales forman el anillo mostrado en la fórmula I y, si se desea, dos de R^2, R^3 y/o R^4 se pueden unir a un átomo de carbono único o sencillo.

El R^1, R^2, R^3 y/o R^4 se pueden unir conjuntamente con el átomo 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

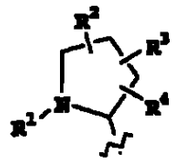
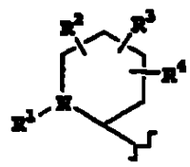
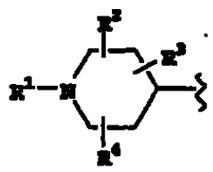
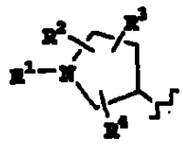
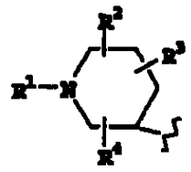
cicloalquenilo, con R^1 vía un enlace en la posición adyacente al enlace de X y R^1.

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.

El grupo A

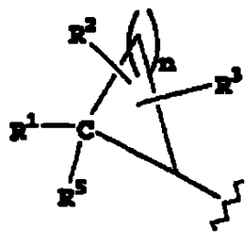
A 

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

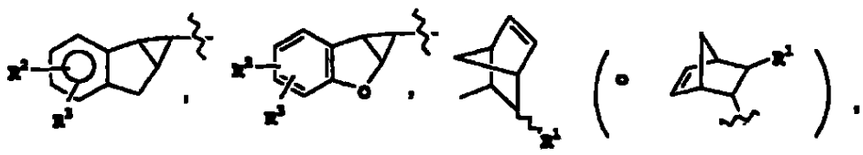






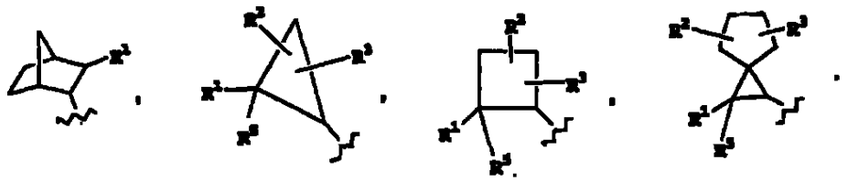
13

También se prefiere



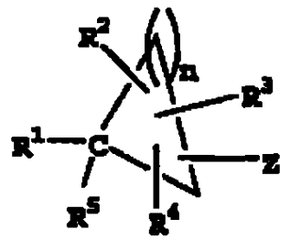
la cual incluye preferiblemente



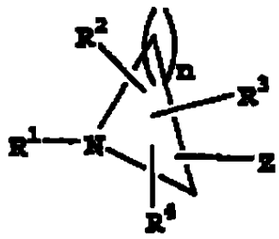


Así, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden tener las siguientes fórmulas estructurales:

IA



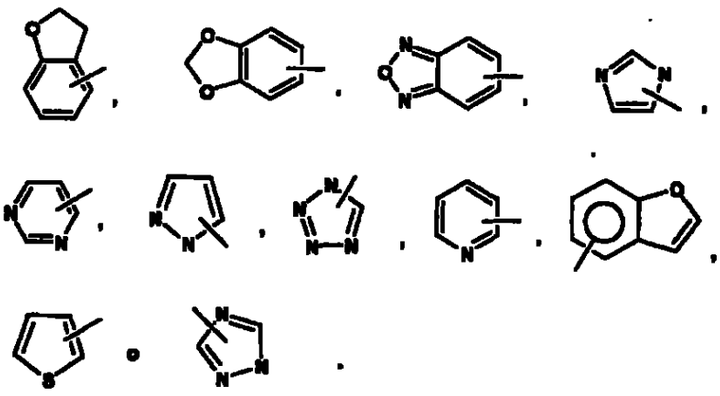
IB



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 ó 4; preferiblemente X es CH o N; Z es preferiblemente imidazol, aminoimidazol, alquilimidazol, alquiltioimidazol, alquiltio(amino)imidazol, amino(alquil)imidazol, (alcanoilamino)imidazol, oxazol, tiazol, bencimidazol, aminotiazol, aminooxazol, aminooxadiazol, dialquilimidazol, alquil(alcanoilamino)imidazol, alquil(amino)imidazol, arilaminocarbonilamino(alquil)imidazol, alcoxicarbonilamino(alquil)imidazol, alquilcarbonilamino(alquil)imidazol, aminotriazol, o diaminopirimidina, Z es en forma

más preferida imidazol, aminoimidazol, alquilimidazol, dialquilimidazol, alquiltioimidazol, alquiltio(amino)imidazol, amino(alquil)imidazol y (acetilamino)imidazol; preferiblemente R^2 y R^3 son independientemente H, alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroarilo, o arilo; en forma más preferida R^2 y R^3 son independientemente H, 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, arilheteroarilo, alquilfenilo, nitrofenilo, dialcoxifenilo, alcoxifenilo, trifluorometilfenilo, bifenilo, alquiltiofenilo, halo(nitro)fenilo, trialcoxifenilo, halo(dialcoxi)fenilo, alquilcarbonilaminofenilo, fenilalquilo tal como bencilo, 2,3-dihidrobenzofurano



Los ejemplos preferidos de los grupos R^1 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-bistrifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-(N-pirrolil)fenilo, 3-(N-pirrolidinil)fenilo, 3-(N-pirazolinil)fenilo, 3-(N-imidazolil)fenilo, feniltetrazol, 1-(2,4-dihalo-5-alcoxifeniltetrazol-5-ilo, alquilfeniltetrazol, halofeniltetrazol, 1-(2-alcoxi-5-halofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-alquil-4-halofenil)tetrazol-5-ilo, alcoxifeniltetrazol,

alquil(halo)feniltetrazol, alcoxi(halo)-feniltetrazol, alcoxi(alquil)(halo)feniltetrazol, fenil-alquil-pirazol, alcoxifenil-alquil-pirazol, halofenil-alquil-pirazol, alquil(halo)fenil-alquil-pirazol, alquilfenil-alquil-pirazol, alcoxi(halo)fenil-alquil-pirazol, alcoxi(alquil)fenil-alquil-pirazol, dihalofenil-alquil-pirazol, dialquilfenil-alquil-pirazol, alcoxifenil-alquil-pirazol, halofenil-haloalquil-pirazol, alcoxifenil(alquil)(halo)pirazol, fenilpirimidina, fenil(halo)pirimidina, difenilpirimidina, halofenil(halo)pirimidina, dihalopirimidina, difenil(halo)pirimidina, halo(fenil)pirimidina, dialquil(halo)pirimidina, dihalofenilpirimidina, alquilfenilpirimidina, alcoxifenilpirimidina, alquilfenil(alcoxi)pirimidina, dialquilfenil(alcoxi)pirimidina, alquil(halo)fenil(alcoxi)pirimidina, alcoxi(halo)fenil(alcoxi)pirimidina, dihalofenil(dialquilamino)pirimidina, heteroaril(dihalofenil)pirimidina, halofenilpirimidina, alcoxi(fenil)pirimidina, haloalcoxifenilpirimidina, fenoxi(fenil)pirimidina,

heteroaril(fenil)pirimidina, dialcoxifenilpirimidina, dialquilfenilpirimidina, cicloheteroalquil(fenil)pirimidina, alcoxi(halo)fenilpirimidina, cicloheteroalquil(dihalofenil)pirimidina, halofenil(alcoxi)pirimidina, alquil(halo)fenilpirimidina, nitrofenilpirimidina, dihalofenil(alcoxi)pirimidina, carboxifenilpirimidina, alquilcarbonilfenilpirimidina, naftilpirimidina, alquiltiofenilpirimidina, fenilpiridina, halofenilpiridina, alquil(halo)fenilpiridina, dihalofenilpiridina, haloalcoxifenilpiridina, alquil(halofenil)triazol, alquil(halo)fenil-(alquil)-triazol, alquilimidazopiridina



fenilimidazopiridina, halofenilimidazopiridina, dihalofenilimidazopiridina, alcoxifenilimidazopiridina.

Los ejemplos especificos preferidos o grupos R^1 incluyen 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 3-fenil-4-fluorofenilo, 3-metoxi-6-fluorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 3-etil-4-fluorofenilo, 1-feniltetrazol-5-ilo, 3-(2-fluorofenilcarbonilamino)piridin-2-ilo, 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-metilfenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-cloro)tetrazol-5-ilo, 2-(propilcarbonilamino)fenilo, 1-(3-metil-4-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-metoxifenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-fluorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-metoxifenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3,5-diclorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-etilpirazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-

metilpirazol-5-ilo, 1-(3-trifluorometilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 1-(3-metilfenil)3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-etilpirazol-5-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-metilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,4-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,5-dimetilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,3-dimetilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-metoxi-5-clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-metoxi-5-fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-metil-4-fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 3-(3-metil-4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 3-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 3-(3-trifluorometoxifenil)piridin-2-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-morfolinil-pirimidin-4-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-metiltriazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metiltriazol-5-ilo, 5-(2,5-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-

clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometoxifenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-clorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-clorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(2,4-diclorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-metilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(2,5-dimetilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-metil-4-fluorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo.

Los ejemplos específicos preferidos de los grupos Z incluyen 2-amino-5-metil-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetilimidazol-4-ilo, 2-amino-5-etil-imidazol-4-ilo, 2-amino-5-isopropil-imidazol-4-ilo, 2-aminocarbonilamino-5-metil-imidazol-4-ilo, 5-metil-imidazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, o 4-metilimidazol-5-ilo.

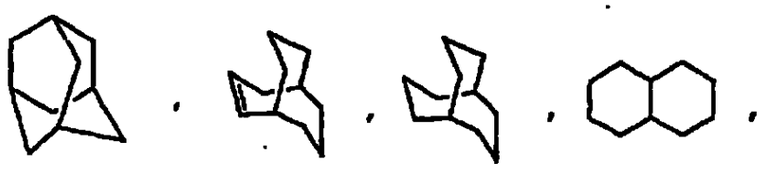
Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para prevenir, inhibir o tratar las anginas (estables o inestables), disfunción cardiaca, necrosis del miocardio, y arritmia, en donde un compuesto de la fórmula I se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva la cual inhibe el intercambio de sodio/protón.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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.

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 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, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los varios 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 pueden ser cualquiera del R^1 o los substituyentes de R^1 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 hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles), que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo monociclicalquilo, biciclicalquilo y triciclicalquilo, que contienen un total de 3 a 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, ciclohexilo, cicloheptilo,



cualquiera de tales grupos, pueden ser opcionalmente substituidos con 1 a 4 substituyentes, los cuales pueden ser cualquiera de los grupos R^1, o los substituyentes 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 ciclopentenilo, 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, 3 ó 4 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo,

trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino substituido, en donde el amino incluye 1 ó 2 substituyentes (los cuales son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aminosulfonilfenilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo o cualquiera de los grupos R^1 o los substituyentes R^1 descritos aquí.

El término "aralquilo", "aril-alquilo" o "arilinferior alquilo" como se utiliza aquí solo 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 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, 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 ser los mismos o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos substituyentes 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 amino pueden ser tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-

98
27

morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente substituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxi.

Los términos "alquiltio inferior", "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.

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 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 $\left(\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right)$; ejemplos de los grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R^1 unidos a un carbonilo, tal como alcanoilo,

alquenoilo, aroilo, aralcanoilo, heteroaroilo, cicloalcanoilo, cicloheteroalcanoilo y similares.

El término "alcanoilo" 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 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 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, 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, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio

o cualquiera de los grupos R^1, o los substituyentes R^1 expuestos aquí.

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 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, 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, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, o cualquiera de los grupos R^1 o los substituyentes de R^1 expuestos aquí.

En donde los grupos alquilo como se definieron anteriormente, tienen enlaces únicos

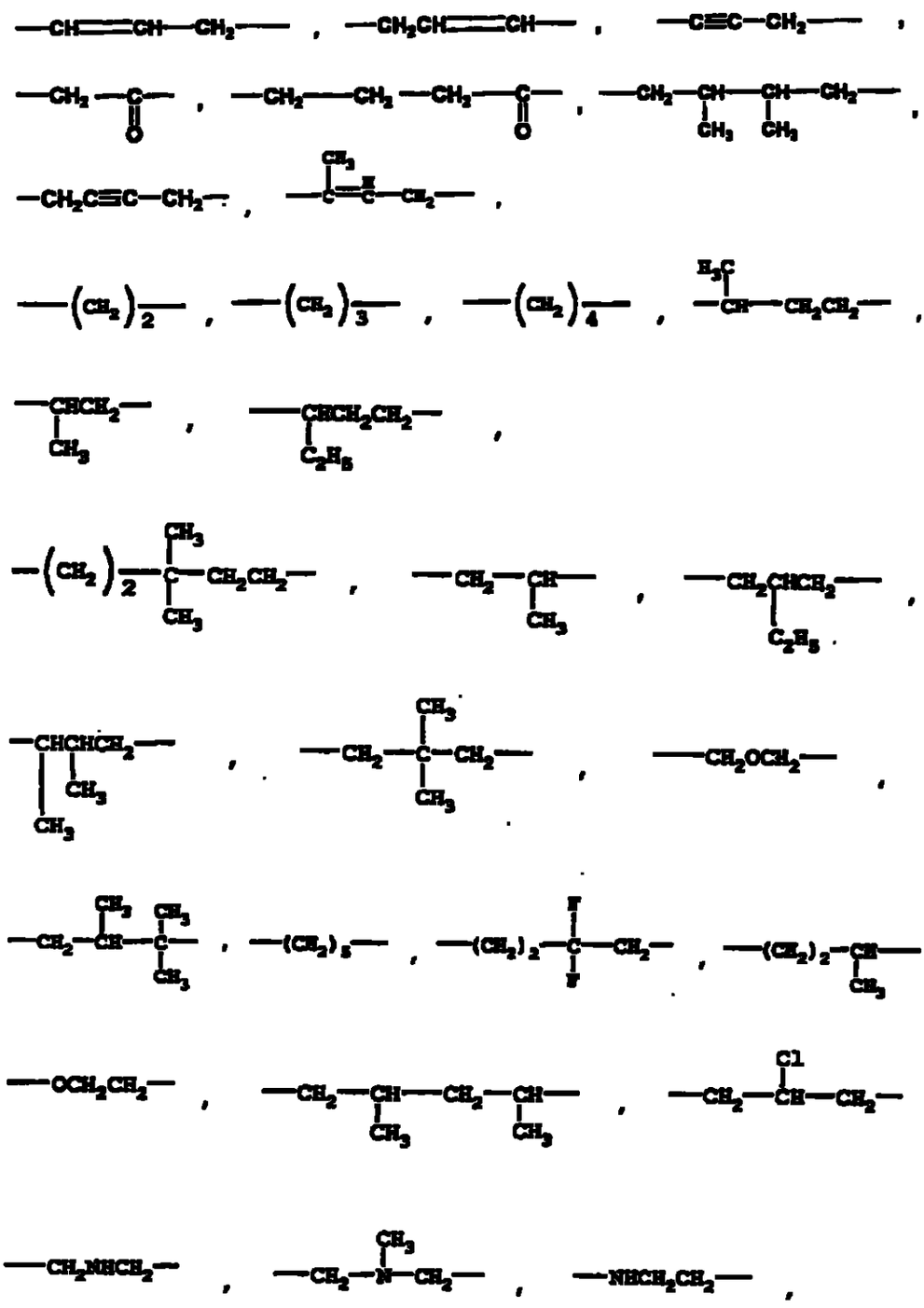
para unirse a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono, los mismos son llamados grupos "alquileno" y pueden ser opcionalmente substituidos como se define anteriormente para "alquilo".

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".

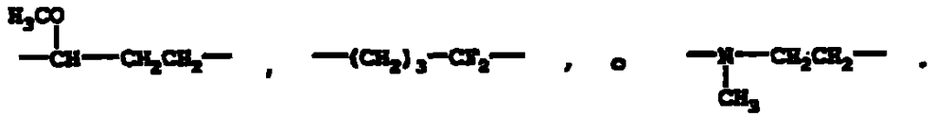
Los grupos alquileno, alquenileno o alquinileno y los grupos $(CH_2)_p$, (en donde p es 1 a 8, preferiblemente 1 a 5) (los cuales pueden incluir los grupos alquileno, alquenileno o alquinileno) como se definen aquí, pueden incluir opcionalmente 1, 2, ó 3 substituyentes, los cuales incluyen cualquiera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

Los ejemplos de los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno incluyen

30
31



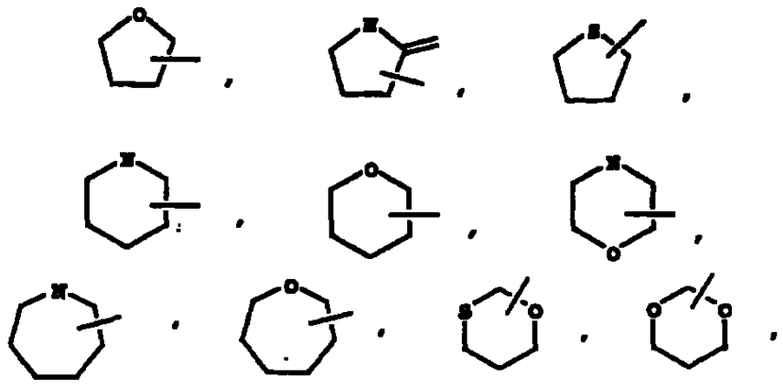
33
32



El término "halógeno" o "halo" como se utilizan aquí, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor, y yodo, así como también a CF_3, CF_3CH_2, CF_2H, CFH_2, 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

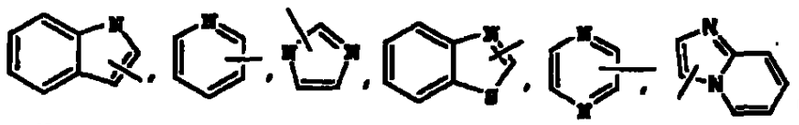


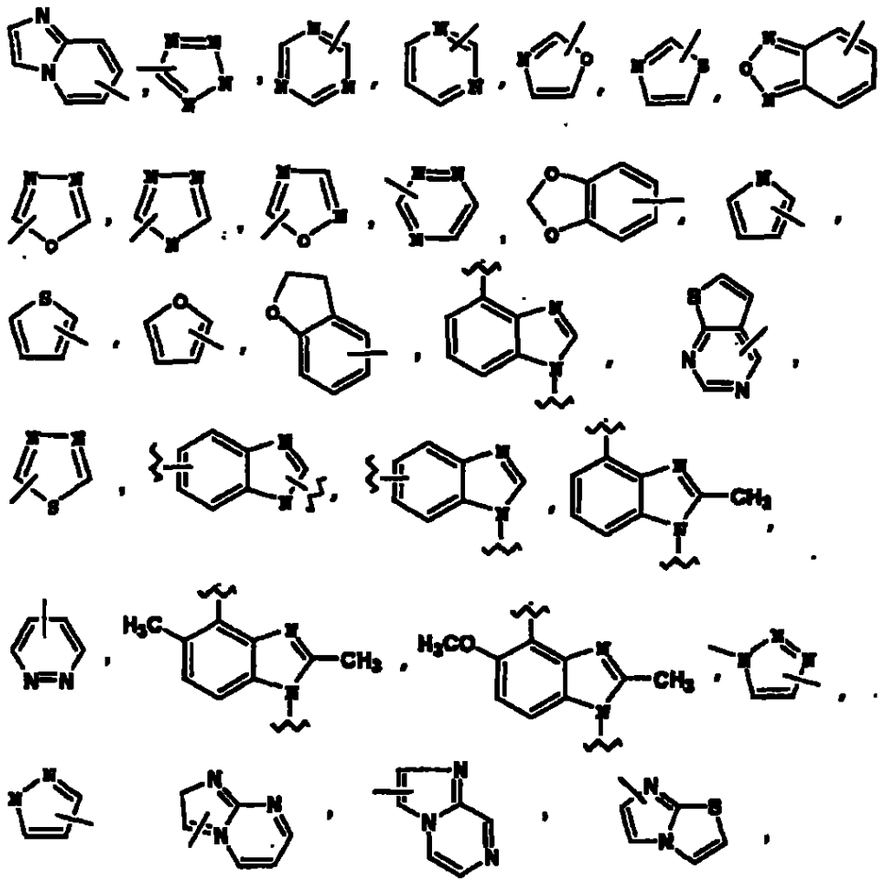
y similares. Los grupos anteriores pueden incluir 1 a 4 substituyentes tales como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los grupos R^1, o los substituyentes R^1 expuestos aquí. Además, cualquiera de los anillos anteriores, puede ser fusionado a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

El término "heteroarilo" como se utiliza 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, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo), e incluyen posibles N-óxidos. El grupo heteroarilo puede incluir

opcionalmente 1 a 4 substituyentes tales como cualquiera de los grupos R^1 o los substituyentes R^1 expuestos anteriormente, por ejemplo, amino, alcoxi, alquilcarbonilamino, alquiltio, nitro, dialquilo, halo, alquil(alcanoilamino), alquil(amino), alquil(halo), arilaminocarbonilamino(alquilo), alquilcarbonilamino(alquilo), heteroarilo, heteroaril(alquilo), alquilo, arilo, diarilo, diamino, guanidinil(alquilo), alquiltio(alquilo), amino(arilo), alquilcarbonilamino(arilo), alquilaminocarbonilamino(alquilo), alcoxicarbonilamino(alquilo), heteroarilalquil(alquilo), trifluoroalquil(amino), aminocarbonilamino(alquilo), arilcarbonilamino, arilheteroarilcarbonilamino, aril(alquilo), alquilcarboniloxialquilcarbonilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquil(alquilo).

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.

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 de C o heteroátomo a una cadena $(CH_2)_p$.

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, ligado a través de un átomo o heteroátomo de C a una cadena $-(CH_2)_p$, alquileno o alquenileno como se definió anteriormente.

El término "heterociclilo" como se utiliza aquí, solo o como parte de otro grupo se refiere a heteroarilo o cicloheteroalquilo.

El término "polihaloalquilo" como se utiliza aquí, se refiere a un grupo "alquilo" como se definió anteriormente, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, substituyentes 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 usó aquí, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se definió anteriormente, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, substituyentes halo, tal como F o Cl,

preferiblemente F, tal como CF_3CH_2O, CF_3O ó $CF_3CF_2CH_2O$.

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. Estos 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 hidrocarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C_1-C_4)-alquil- o aril-sulfónicos los

39
38

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 alquilamina mono-, di- o tri-inferior, por ejemplo etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propilamina, o una alquilamina mono-, di- o trihidroxi inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Las sales internas correspondientes se pueden formar adicionalmente. Las sales que son inadecuadas para usos 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 incluyen.

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

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 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 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 por métodos convencionales por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

Se deberá entender que la presente

invención incluye formas de profármacos de los compuestos de la fórmula I tales como 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 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.

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 Ejemplos de trabajo.

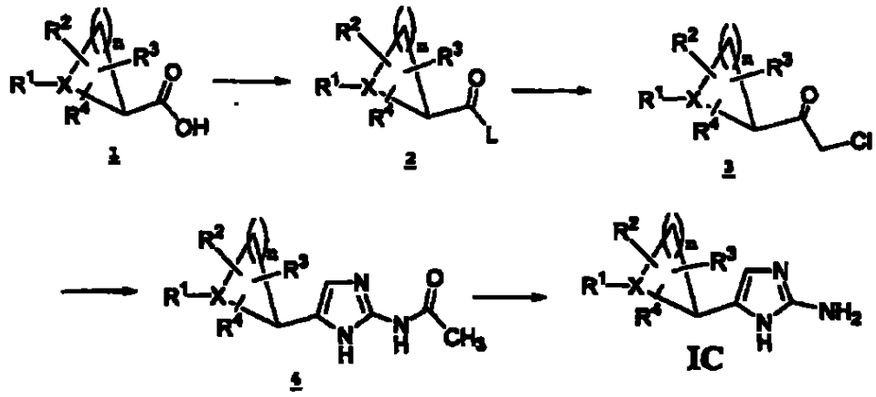
Los compuestos de la fórmula I de la invención en donde Z es aminoimidazol se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes usando la secuencia de los pasos delineados en el Esquema 1 descrito posteriormente. La activación del ácido carboxílico 1 con varios reactivos de activación

(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 3 después del tratamiento con ácido clorhídrico en exceso.

El compuesto de la fórmula 3 se trata con acetilguanidina en DMF para proporcionar acetilimidazol de la fórmula 4 la cual durante la hidrólisis proporciona compuestos de la fórmula IC (T. L. Little, and S. E. Weber, J. Org. Chem. 59, 7299, 1994).

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

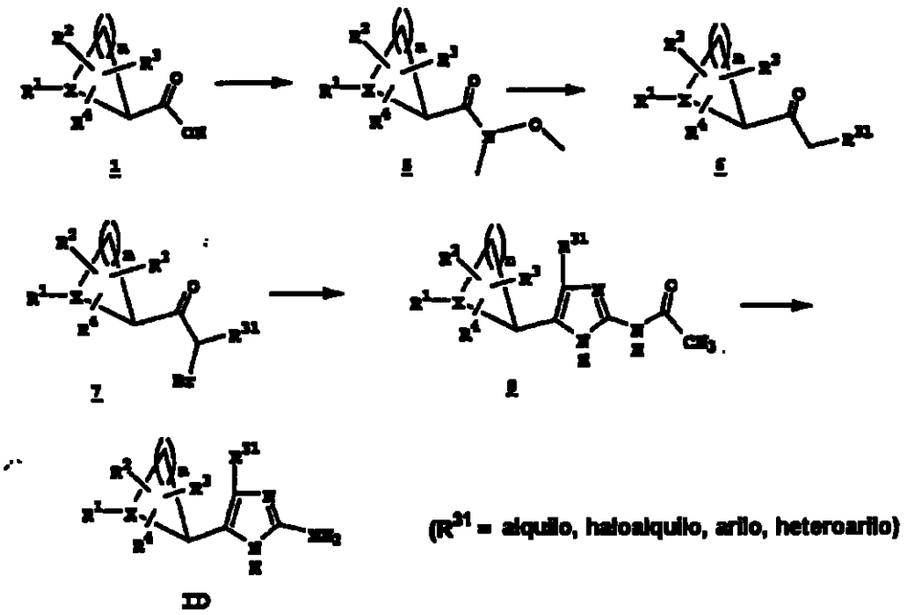
Esquema I



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

Los compuestos de la fórmula ID de la invención en donde Z es aminoimidazol o aminoimidazol substituido en 5 se puede preparar a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes usando la secuencia de pasos delineados en el Esquema 2 descrito anteriormente.

Esquema 2



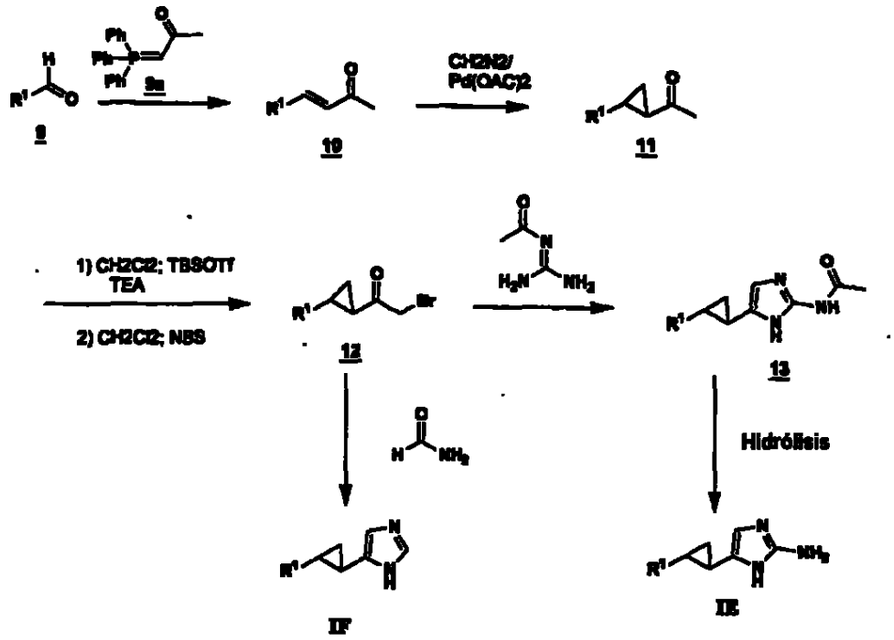
(R31 = alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo)

El acoplamiento del ácido 1 con N,O-dimetil-hidroxilamina usando los reactivos de acoplamiento estándares tales como 1,1'-carbonildiimidazol o PyBOP, produce la amida 5 de Weinreb correspondiente la cual se puede convertir a cetona 6 en el tratamiento con un reactivo de Grignard tal como bromuro de etil- o isopropilmagnesio. La cetona 6 se puede convertir a la α-bromocetona 7 por tratamiento secuencial con bis(trimetilsilil)amida de litio y N-bromosuccinimida. Alternativamente, el bromuro 7 se puede preparar por el tratamiento 6 con $Cu(II)Br_2$ e hidroxi(tosiloxi)iodobenceno. La

bromocetona 7 se puede convertir al compuesto de la fórmula ID vía el compuesto 8 como se describe para el Esquema 1.

Los compuestos de la fórmula I de la invención en donde n = 1 y X es diferente de nitrógeno (por ejemplo, arilciclopropano) y Z es aminoimidazol (compuestos de la fórmula IE) o imidazol (compuestos de la fórmula IF) se preparan a partir de las cetonas α,β-insaturadas correspondientes usando la secuencia de etapas o pasos descritos en el Esquema 3. La cetona 12 insaturada se prepara por la reacción Wittig del aldehído 9 con el iluro 9a para formar 10. La ciclopropanación de 10 para formar 11 seguido por la formación de silil enol éter y bromination con N-bromosuccinimida (NBS) produce 12. La bromocetona 12 se puede transformar a compuestos de la fórmula IE como se describe para el Esquema 1. Alternativamente la bromocetona 12 se puede convertir a los compuestos de la fórmula IF por calentamiento con formamida.

Esquema 3



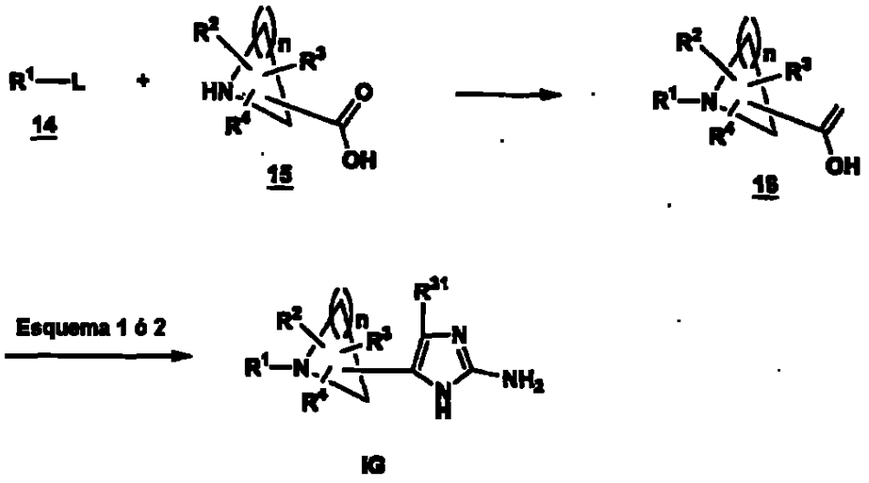
Los compuestos de la fórmula IG de la invención en donde X es nitrógeno y Z es aminoimidazol se pueden preparar como se delinea en el Esquema 4. El compuesto de la fórmula 14 en donde L es un grupo de separación (por ejemplo, haluro o triflato) se trata con una amina de la fórmula 15 en la presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, y etildiisopropilamina) en un solvente orgánico (tal como DMF) para proporcionar un compuesto de la fórmula 16. EL compuesto 16 se convierte al producto deseado IG como se describe para los Esquemas 1 ó 2. El

47
46

acoplamiento de 14 y 15 para proporcionar los compuestos de la fórmula 16 también se puede realizar en la presencia de catalizadores de paladio por métodos descritos en la literatura (Wagaw, S. et al, J. Amer. Chem. Soc. 1997, Vol. 119, 8458 y referencias en ésta).

Los compuestos de las fórmulas 14 y 15 están comercialmente disponibles o los mismos se pueden preparar por métodos descritos en la literatura.

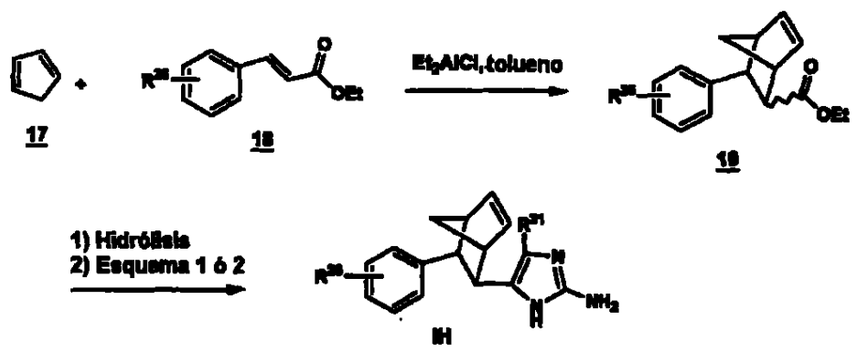
Esquema 4



Los compuestos de la fórmula IH de la invención en donde dos de R^2, R^3 y R^4 se toman

juntos para formar un anillo carbocíclico y Z es aminoimidazol, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5. La reacción de ciclopentadieno 17 con un éster insaturado de la fórmula 18 en la presencia de un ácido de Lewis (cloruro de dietilaluminio, cloruro de estaño, etc.) proporciona el éster de la fórmula 19 la cual se puede hidrolizar para dar el ácido correspondiente y convertirse a los compuestos deseados de la fórmula IH por el método descrito en los Esquemas 1 ó 2. Los compuestos de las fórmulas 17 y 18 están comercialmente disponibles o las mismas se pueden preparar por métodos descritos en la literatura.

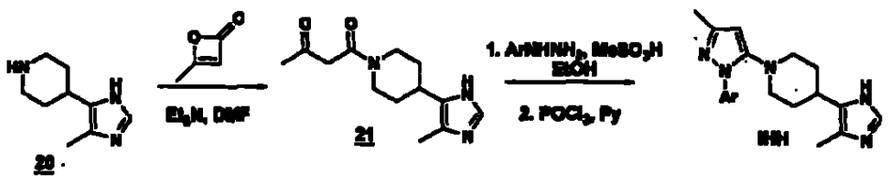
Esquema 5



R^{20} = halo, alquilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro.

Ciertos compuestos de la invención de la Fórmula IHH en donde n = 4, X = N, Z = un anillo de imidazol y R^1 es un anillo 4-aril- o heteroarilpirazol, se pueden preparar como se delinea en el Esquema 6. El acoplamiento de 20 con diceteno produce cetoamidas 21 las cuales se convierten a IHH en el tratamiento secuencial con varias hidrazinas y oxitricloruro fosforoso de acuerdo con el procedimiento de Bouillon et al (J. P. Bouillon, C.Ates, Z.Janousek, H.G. Viehe, Tetrahedron Lett. 34, 1993, 5075). El compuesto de la fórmula 20 se puede sintetizar como se describe por Jegham, Samir et al (EP0507650).

Esquema 6



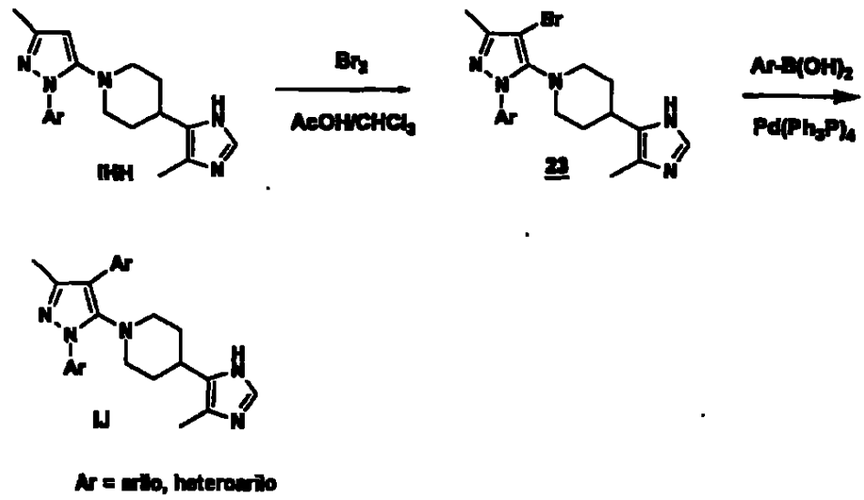
Ar = arilo, heteroarilo

Ciertos compuestos de la fórmula IJ en

50
49

donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es un anillo 4-aril- o 4-heteroaril-pirazol, se pueden preparar por la secuencia de pasos delineados en el Esquema 7. La bromination de IHH produce 23 la cual se puede convertir a los compuestos de la Fórmula IJ vía una reacción de acoplamiento con ácidos aril o heteroaril borónicos.

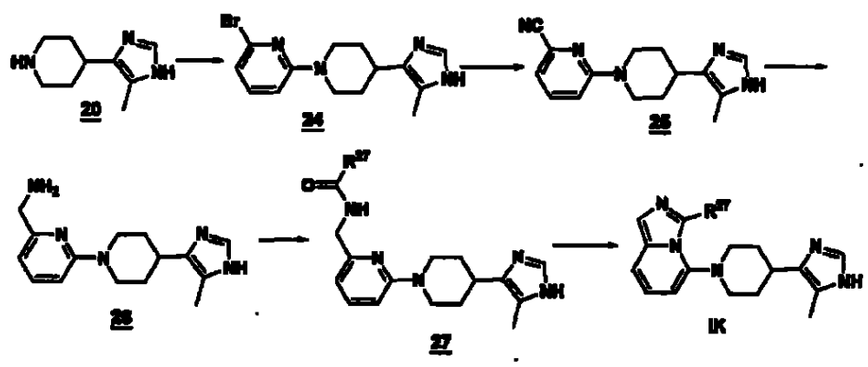
Esquema 7



Los compuestos de la fórmula IK en donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es un anillo imidazopiridina, se preparan como se delinea en

el Esquema 8. El acoplamiento del compuesto 20 con 2,6-dibromopiridina produce el compuesto 24 el cual se convierte a la amida 27 vía el nitrilo 25 y la amina 26. La ciclización de 27 produce los compuestos de la fórmula IK.

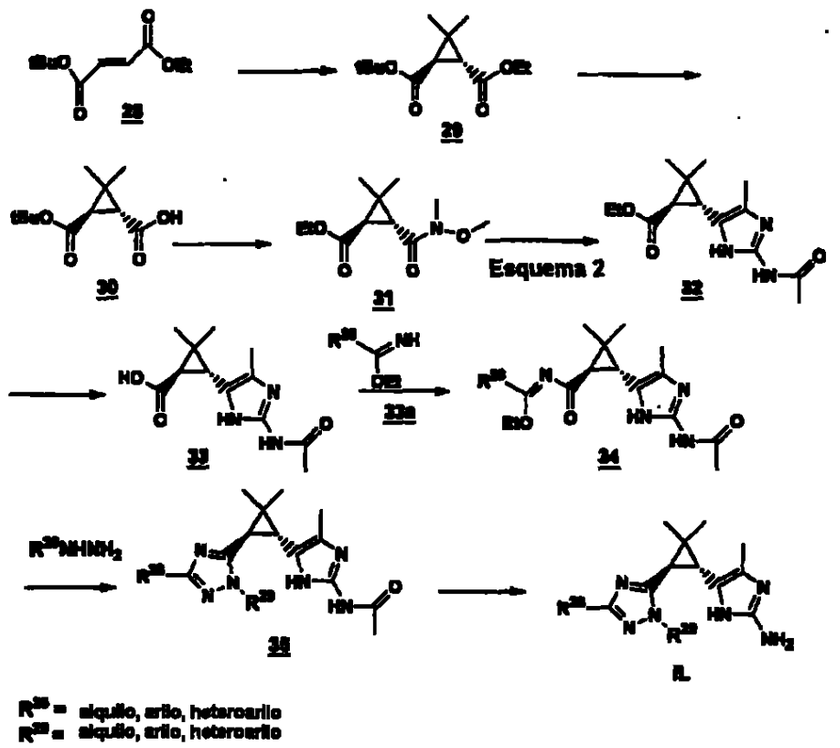
Esquema 8



Ciertos compuestos de la Fórmula IL en donde n = 1, Z = aminoimidazol y R^1 es un anillo de triazol se preparan por la secuencia de los pasos delineado en el Esquema 9. La amida 31 se puede preparar a partir de fumarato de etil t-butilo vía la ciclopropanación (WO 9933460) seguido por hidrólisis selectiva y acoplamiento

con N,O-dimetilhidroxilamina como se describió anteriormente para el Esquema 2. La amida 31 se convierte a la acetilaminoimidazol 32 como se delinea en el Esquema 2. La hidrólisis del éster 32 seguido por acoplamiento del ácido resultante 33 con varios ésteres imino 33a produce 34. El tratamiento de 34 con varias hidrazinas seguido por hidrólisis produce compuestos de la fórmula IL.

Esquema 9

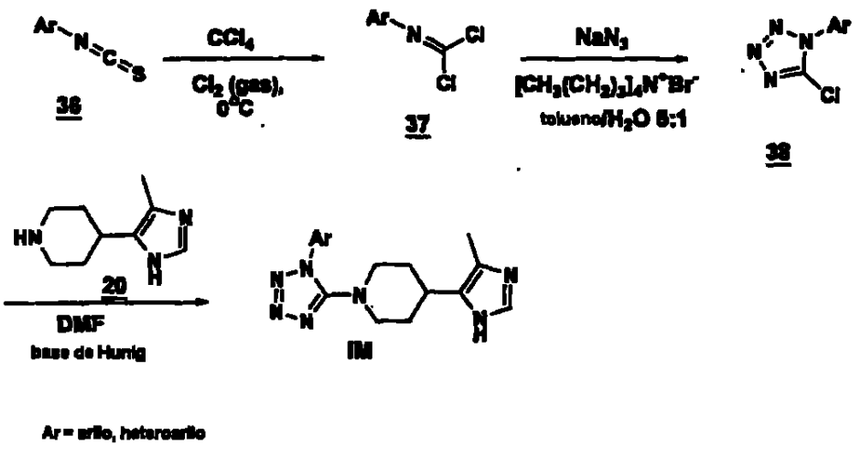


R^{28} = alquilo, arilo, heteroarilo
R^{29} = alquilo, arilo, heteroarilo

53
52

Los compuestos de la Fórmula IM en donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es el anillo tetrazol, se pueden preparar como se delinea en el Esquema 10. El intermediario 38 5-clorotetrazol se prepara a partir del isotiocianato 36 correspondiente vía la dicloroimina 37. El acoplamiento del tetrazol 38 con la piperidina 20 produce el compuesto de la Fórmula IM.

Esquema 10

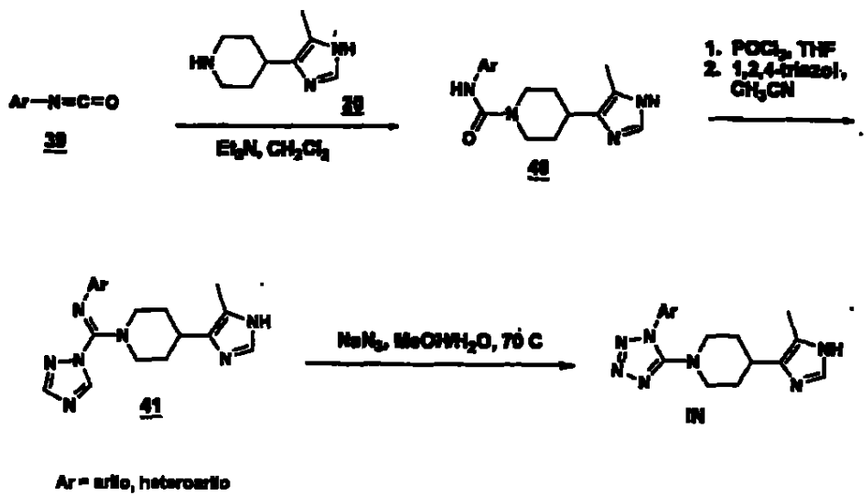


Los compuestos de la Fórmula IN en donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es el anillo tetrazol, también se pueden preparar como se

324
53

delinea en los Esquemas 11. El compuesto 20 se trata con varios isocianatos 39 para producir la urea 40 correspondiente. La urea 40 se convierte a los compuestos de la Fórmula IN vía el intermediario triazolilo 41.

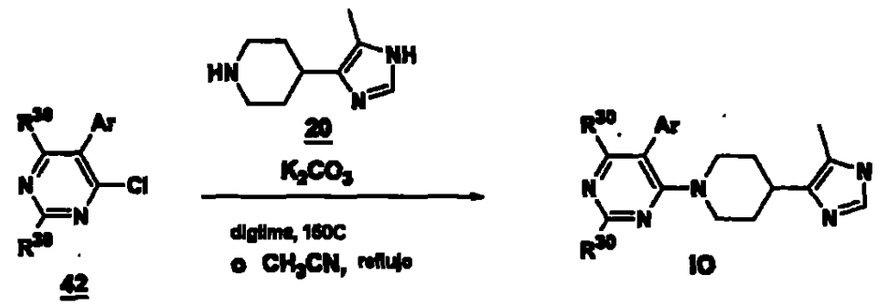
Esquema 11



Los compuestos de la Fórmula IO en donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es un anillo pirimidina, se pueden preparar como se delinea en el Esquema 12. Las cloropirimidinas de la fórmula 42 están comercialmente disponibles o las mismas

se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

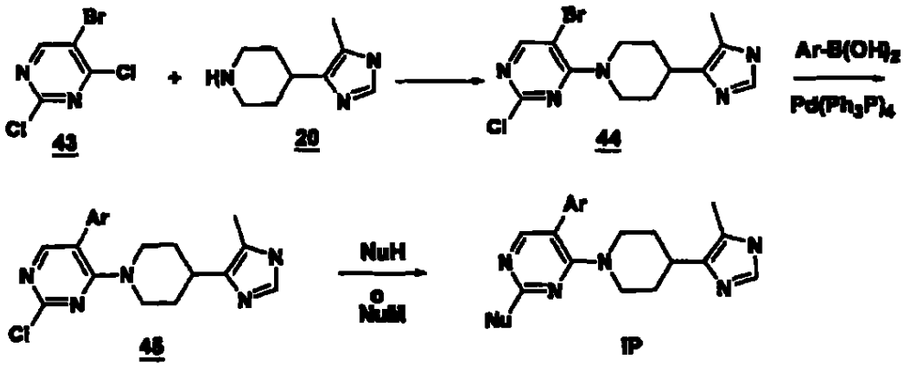
Esquema 12



Ciertos compuestos de la Fórmula IP en donde n = 4, Z = un anillo imidazol y R^1 es un anillo de pirimidina, se preparan como se delinea en el Esquema 13. El bromuro 44 se prepara por acoplamiento 43 con 20. El acoplamiento del bromuro 44 con varios ácidos aril o heteroaril borónicos en la presencia de un catalizador Pd(0) produce 45 el cual se convierte a los compuestos de la Fórmula IP por el tratamiento con NuH o NuM nucleófilo.

56
55

Esquema 13



Ar = arilo, heteroarilo

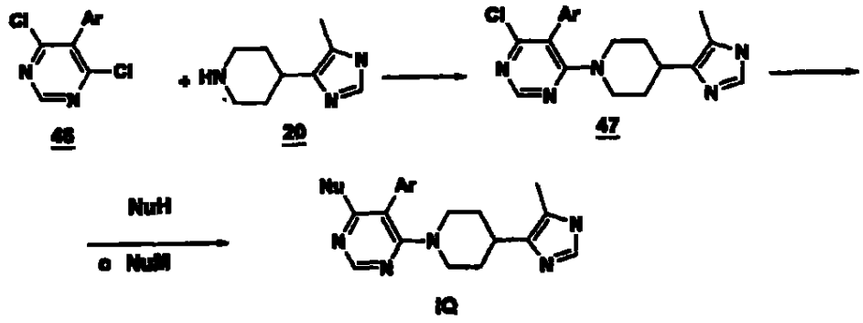
Nu = alquil-O, alquilNH, $(alquil)_2N$, alquil-S, o alquilo

M = Li, MgBr.

Ciertos compuestos de la Fórmula IQ en donde n = 4, Z un anillo de imidazol y R^1 es un anillo de pirimidina, también se preparan como se delinea en el Esquema 14. El acoplamiento de 20 con 46 produce 47 el cual se convierte como en el Esquema 13 a los compuestos de la Fórmula IQ.

57
56

Esquema 14



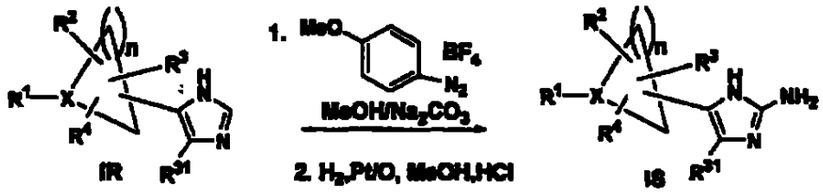
Ar = arilo, heteroarilo

Nu = alquil-O, alquilNH, $(alquil)_2N$, alquil-S, o alquilo

M = Li, MgBr.

Ciertos compuestos de la fórmula IS en donde Z es un aminoimidazol, también se preparan a partir de los imidazoles IR correspondientes (los cuales se pueden preparar como se delinea en los Esquemas 3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13 y 14) en el procedimiento de aminación del paso 2 de Commercon et al (A. Commercon, C. Gueremy, TetrahedronLett. 32, 1993, 1419) se delinea en el Esquema 15.

Esquema 15



Los compuestos de la fórmula I en donde Z es un imidazol diferente a los grupos imidazolil o aminoimidazolil descritos anteriormente, se pueden preparar a partir del precursor del ácido carboxílico por métodos conocidos en la técnica tales como aquellos descritos en Novel Functional M_1 Selective Muscarinic Agonists. Synthesis and Structure - Activity Relationships of 3-(1,2,5-Thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridinas. Sauerberg, P. et al, J. Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35, 2274-2283;

Tetrahydropyridyloxadiazoles:Semirigid Muscrinic Ligands, Showell, G.A. et al, J. 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

59
58

referencias en ésta.

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

Synthesis and Reactions of Lithiated Monocyclic Azoles Containing Two or More Heteroatoms, Parte 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 H2- Receptor Antagonists, Lipsinski, C.A., LaMattina, J. L., Oates, P.J., J. Medicinal Chemistry 1986, Vol. 29, 2154-2163.

Los esquemas anteriores cuando muestran fija la posición de la porción heterocíclica (por ejemplo, imidazol) relativa al grupo B. Sin embargo, se entenderá que estos esquemas se aplican para preparar compuestos de la fórmula I

de la invención en donde la porción heterocíclica 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^+/H^+, y por consiguiente, son útiles para el tratamiento y prevención de desórdenes causados por la acidosis intracelular durante la isquemia miocardial, tal como disfunción cardiaca, necrosis miocardiaco, 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 miocardíaca, 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 pueden 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 dosis divididas diariamente de dos a cuatro, 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 0.1 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal por día es apropiada. Preferiblemente la substancia se administra en forma oral, pero también se pueden emplear las vías parentéricas tales como las vías subcutánea, intramuscular, 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 Na^+/H^+ de los compuestos 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

61 62

para ataque al corazón congestivo, terapia para 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 al miocardio.

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

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, ateroesclerosis, fibrosis hepática, hipertrofia prostática, fibrosis pulmonar y nefroesclerosis glomerular.

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

Los compuestos de la invención también son agentes antitrombóticos y agentes antiproliferativos y también son útiles en el 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 que también mejora 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

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 útiles para el ataque al corazón cuando un agente diurético o antihipertensor se requiere para el 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 usar en combinación con uno o más agentes antianginas y cardioprotectores, uno o más agentes diuréticos, uno o más agentes antitrombóticos ó anticoagulantes, uno o más agentes antiplaquetas o inhibidores de agregación de plaquetas, uno o más agentes protrombolíticos, uno o más agentes antihipertensivos, uno o más agentes antiateroescleróticos, uno o más agentes antidiabéticos, uno o más agentes hipolipidémicos o agentes de disminución de lípidos, uno o más

antagonistas receptores mineralocorticoides, y/o uno o más secretagogos de la hormona del crecimiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar o formular en combinación con uno o más agentes antianginas tales como nitratos de acción prolongada, por ejemplo, nitroglicerina, mononitrato isosorbido, y dinitrato isosorbido.

Los compuestos de la invención se pueden usar o formular en combinación con uno o más agentes cardioprotectores tales como digitales y oriabiones.

Los compuestos de esta invención se pueden usar o formular en combinación con uno o más diuréticos tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclortiazida, triclorometiazida, politiazida o benztiazida así como también ácido etacrínico, tricrinafen, torasemida, idapamida, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona y sales de tales compuestos.

Tales productos de combinación si se formulan como una dosis fija, emplean los

compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

Los compuestos de la invención se pueden usar o formular en combinación con uno o más agentes antiplaquetas o inhibidores de agregación de plaquetas o antagonistas de P2Y(AC) tales como clopidogrel, ticlopidina y CS-747, uno o más bloqueadores GPIIb/IIIa tales como abciximan (Repro®), eptifibatide (Integrilin®), y tirofiban (Aggrastat), eptifibalide, anagrelide, uno o más antagonistas receptores de tromboxano tales como ifetroban, uno o más inhibidores de PAI-1 tales como XR-330 y T-686, uno o más inhibidores de α-2-antiplasmina tal como el anticuerpo anti-α-2-antiplasmina, uno o más miméticos prostaciclina, uno o más inhibidores de fosfodiesterasa, tales como dipiridamol o cilostazol, uno o más inhibidores (PDE) en combinación con inhibidores de sintetasa A de tromboxano/antagonistas del receptor de tromboxano (tal como picotamida), uno o más antagonistas del receptor de serotonina-2 (tal como cetanserina), uno o más antagonistas del receptor fibrinógeno.

Los compuestos de la invención se pueden usar o formular en combinación con uno o más agentes antitrombóticos o anticoagulantes tales como warfarina, heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina (Lovenox®), uno o más inhibidores del Factor Xa y/o inhibidores del Factor VIIa, tales como los compuestos descritos en la solicitud norteamericana pendiente Serie No. 09/478,632 Enero 6 del 2000, y su solicitud de continuación en parte presentada el 7 de Agosto del 2000 (registro del apoderado HA717a CIP) y la solicitud norteamericana Serie No. 09/496,571, presentada el 7 de Febrero del 2000 (registro del apoderado HA723b).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes antiarrítmicos tales como para fibrilación del atrio, por ejemplo, amidarona o doferilida.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en combinación con agonistas β-adrenérgicos tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, o fenoterol, así como también con anticolinérgicos tales como bromuro ipratropio, corticoesteroides antiinflamatorios tales como

beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida o dexametasona, y agentes antiinflamatorios tales como cromolin, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast y pranleukast.

El agente antiateroescleróticos adecuados para su uso aquí, puede ser uno o más inhibidores de ACAT tales como se describen en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazol ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo,

69
68

Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

Los compuestos de la estructura I se pueden usar o formular en combinación con uno o más agentes hipolipidémicos o agentes de disminución de lípidos que incluyen uno o más inhibidores de MTP, uno o más inhibidores de reductasa HMG CoA, uno o más inhibidores de sintetasa escualeno, uno o más derivados del ácido fíbrico, uno o más inhibidores de lipoxigenasa, uno o más inhibidores de absorción

del colesterol, uno o más inhibidores cotransportadores del ácido biliar/Na^+ ileal, uno o más superreguladores de la actividad del receptor LDL, uno o más secuestradores del ácido biliar, y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP empleados aquí incluyen inhibidores de MTP descritos en la Patente Norteamericana No. 5,595,872, la Patente Norteamericana No. 5,739,135, la Patente Norteamericana No. 5,712,279, la Patente Norteamericana No. 5,760,246, la Patente Norteamericana No. 5,827,875, la Patente Norteamericana No. 5,885,983 y la Patente Norteamericana No. 5,962,440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

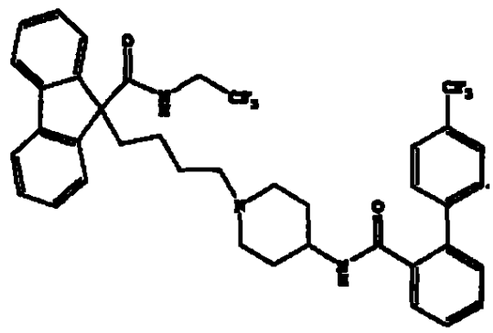
Todas las solicitudes y Patentes Norteamericanas anteriores se incorporan aquí como referencia.

Los inhibidores de MTP más preferidos que se emplean de acuerdo con la presente invención incluye inhibidores de MTP preferidos como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos.

70

5,739,135 y 5,712,279, y la Patente Norteamericana No. 5,760,246.

El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de HMG CoA reductasa el cual incluye, pero no está limitado a, mevastatina y compuestos relacionados que se describen en la Patente Norteamericana No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados que se describen en la Patente Norteamericana No. 4,231,938, pravastatina y compuestos relacionados tales como se describen en la Patente Norteamericana No. 4,346,227, simvastatina y

compuestos relacionados como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa los cuales se pueden emplear aquí incluyen, pero sin estar limitados a, fluvastatina, se describen en la Patente Norteamericana No. 5,354,772, cerivastatina descrita en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina descrita en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 y 5,686,104, itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la Patente Norteamericana No. 5,011,930, visastatina Shionogi-Astra/Zeneca (atavastatina o rosuvastatina) (ZD-4522) descrita en la Patente Norteamericana No. 5,260,440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente Norteamericana No. 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il substituido)-alquil)piran-2-onas y derivados de las mismas como se describe en la Patente

Norteamericana No. 4,647,576, SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanoico substituido en 3) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propan-fosfónico como se describe en la Patente Francesa No. 2,596,393, pirrolo 2,3-substituido, derivados de tiofeno y furano como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,686,237, octahidronaftalenos tales como se describen en la Patente Norteamericana No. 4,499,289, análogos de ceto de mevinolin (lovastatina) como se describen en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, y derivados de quinolina y piridina descritos en la Patente Norteamericana No. 5,506,219 y 5,691,322, y estatinas, descritas en las solicitudes provisionales Norteamericanas No. 60/211,594 presentada el 15 de Junio del 2000, y No. 60/211,595 presentada el 15 de Junio del 2000.

Además, los compuestos del ácido fosfínico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para su uso aquí se describen

en GB 2205837.

Los inhibidores de sintetasa escualeno adecuados para su uso aquí incluyen, pero no se limitan a, α-fosfon-sulfonatos descritos en la Patente Norteamericana No. 5,712,396, estos descritos por Biller et al. J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como también otros inhibidores de sintetasa escualeno, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de sintetasa escualeno adecuados para su uso aquí incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil difosfato y análogos de pirofosfato prescualeno (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfanatos reportados por McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio 1987, Dept.

Med. Chem. U de Utah, Resumen, Tabla de Contenidos, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Breve descripción.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para su uso aquí, pero sin limitarse a, derivados del ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y semejantes, probucol, y compuestos relacionados como se describe en la Patente Norteamericana No. 3,674,836, probucol y gemfibrozil que son preferidos, secuestradores del ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como también lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-substituida), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SCP, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disubstituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-

aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como se describen en la Patente Norteamericana No. 4,759,923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos tales como se describen en la Patente Norteamericana No. 4,027,009, y otros agentes reductores del colesterol de la sangre, conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un superregulador de la actividad del receptor LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de absorción del colesterol preferiblemente SCH48461 de Schering-Plough así como también aquellos descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor cotransportador del Na^+ ileal/ácido biliar tal como se describe en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina,

itavastatina y visastatina.

Las patentes Norteamericanas mencionadas anteriormente se incorporan aquí como referencia. Las cantidades y dosificaciones empleadas serán como se indican en la referencia de Gabinete del Especialista y/o en las patentes descritas anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I de la invención se emplearán en una relación en peso al agente hipolipidémico (estuvieron presentes), dentro del rango de aproximadamente 500:1 a en forma aproximada 1:500, preferiblemente desde en forma aproximada 100:1 a aproximadamente 1:100.

La dosis administrada se debe ajustar cuidadosamente de acuerdo a la edad, peso y condición de la paciente, así como también la ruta de administración, forma de dosificación y régimen y el resultado deseado.

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describen en las diversas patentes y solicitudes descritas anteriormente.

Para la administración oral, un resultado satisfactorio se puede obtener empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del rango

desde aproximadamente 0.01 mg a en forma aproximada 500 mg y preferiblemente desde en forma aproximada 0.1 mg a aproximadamente 100 mg, una a cuatro veces diarias.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad desde aproximadamente 1 a en forma aproximada 500 mg, preferiblemente desde en forma aproximada 2 a aproximadamente 400 mg, y en forma más preferida desde aproximadamente 5 a en forma aproximada 250 mg, una a cuatro veces diarias.

Para la administración oral, un resultado satisfactorio se obtendrá empleando un inhibidor de reductasa de HMG CoA, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en la Referencia de Gabinete del Especialista, tal como en una cantidad dentro del rango de aproximadamente 1 a en forma aproximada 2000 mg, y preferiblemente desde en forma aproximada 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de sintetasa escualeno se puede emplear en dosificaciones en una cantidad

dentro del rango desde aproximadamente 10 mg a en forma aproximada 2000 mg y preferiblemente desde aproximadamente 25 mg a en forma aproximada 200 mg.

La forma de dosificación oral preferida, tales como tabletas o cápsulas, contendrán el inhibidor de reductasa de HMG CoA en una cantidad desde aproximadamente 0.1 a en forma aproximada 100 mg, preferiblemente desde en forma aproximada 0.5 a aproximadamente 80 mg, y en forma más preferida desde aproximadamente 1 a en forma aproximada 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas contendrán el inhibidor de sintetasa escualeno en una cantidad desde aproximadamente 10 a en forma aproximada 500 mg, preferiblemente desde en forma aproximada 25 a aproximadamente 200 mg.

El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa que incluye un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tales como derivados de bencimidazol como se describe en WO 97/12615, inhibidores de 15-LO como se describe en WO 97/12613, isotiazolonas que se describen en WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como se

describen por Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de la fórmula I y el agente hipolipidémico, pueden ser empleados juntos en la misma forma de dosificación oral o en las formas de dosificaciones orales separadas, tomados al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente, pueden ser administradas en las formas de dosificaciones como se describe anteriormente en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces diariamente. Puede ser conveniente iniciar un paciente en una combinación de dosis bajas y elevar gradualmente a una combinación de dosis alta.

El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, asi

como también niacina y/o colestagel.

El agente antidiabético el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con el compuesto de fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglicémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, los cuales pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la glucosidasa, agonistas PPAR γ, tales como tiazolidindionas, inhibidores aP2, agonistas PPAR α/γ duales, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores SGLT2, y/o meglitinidas, así como también insulina, y/o péptido-1 parecido a la glucagona (GLP-1).

El agente antidiabético puede ser un agente antihiperglicémico oral, preferiblemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de los mismos, preferiblemente metformina HCl.

En donde el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I serán empleados en una relación en peso a biguanida dentro del rango de aproximadamente 0.001:1 hasta aproximadamente 10:1, preferiblemente desde

aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético también puede ser preferiblemente una sulfonilurea tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente Norteamericana No. 4,379,785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperglicémicos los cuales actúan en el canal dependiente de ATP de las células β, con gliburida y glipizida que son preferidos, los cuales pueden ser administrados en las mismas o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de estructura I serán empleados en una relación en peso a la sulfonilurea en el rango desde aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.02:1 hasta aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de la glucosidasa, tal como acarbosa (descrita en la Patente Norteamericana No. 4,904,769) o miglitol (descrito en la Patente Norteamericana No.

4,639,436), el cual puede ser administrado en la misma forma de dosificación oral o separada.

Los compuestos de estructura I serán empleados en una relación en peso al inhibidor de glucosidasa dentro del rango desde aproximadamente 0.01:1 hasta en forma aproximada 100:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.05:1 hasta en forma aproximada 10:1.

Los compuestos de estructura I pueden ser empleados en combinación con un agonista PPAR γ tal como un agente antidiabético oral tiazolidindiona, u otro sensibilizador de la insulina (los cuales tienen un efecto sensitivo a la insulina en pacientes NIDDM) tal como troglitazona (Rezulin® de Warner-Lamber, descrito en la Patente Norteamericana No. 4,572,912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la Patente Norteamericana No. 5,594,016), GL-262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer), o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de estructura I, se emplearán en una relación en peso a la tiazolidindiona en una cantidad dentro el rango de aproximadamente 0.01:1 hasta en forma aproximada 100:1, preferiblemente desde en forma aproximada 0.05 hasta aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y la tiazolidindiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral, pueden ser incorporadas en una sola tableta con los compuestos de estructura I.

Los compuestos de estructura I también pueden ser empleados en combinación con un agente antihiperglicémico tal como insulina o con un péptido-1 (GLP-1) parecido a la glucagona tal como amida GLP-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1 (7-37) (como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,614,492 por Habener, la descripción de la cual está incorporada aquí por referencia), así como también AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), las cuales pueden ser administradas vía inyección, intranasal, inhalación o por dispositivos transdérmicos o bucales.

Donde está presente, la metformina, las sulfonilureas, tal como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y glicazida y los inhibidores de la glucosidasa o acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral), pueden ser empleados en formulaciones como se describe anteriormente y en cantidades y dosificaciones como se indica en la Referencia de Gabinete del Especialista (PDR).

Donde está presente, la metformina o sal de la misma, puede ser empleada en cantidades dentro del rango desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 2000 mg por día, el cual puede ser administrado en dosis individuales o divididas una o cuatro veces diariamente.

Se prefieren las combinaciones de metformina/glyburida tales como se describen en U.S. Serie No. 09/432,465 presentada el 3 de noviembre de 1999, y U.S. Serie No. 09/460,920 presentada el 14 de diciembre de 1999.

Donde está presente, el agente anti-biabético tiazolidindiona puede ser empleado en cantidades dentro del rango de aproximadamente 0.01 hasta en forma aproximada 2000 mg/dia, el

86
85

cual puede ser administrado en dosis individuales o divididas una a cuatro veces por día.

Donde está presente, la insulina puede ser empleada en formulaciones, cantidades y dosificaciones como se indica por la Referencia de Gabinete del Especialista.

Donde están presentes, los péptidos GLP-1 pueden ser administrados en formulaciones bucales orales, por administración nasal o parentéricamente como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales están incorporadas aquí por referencia.

El agente antidiabético puede también ser un agonista PPAR α/γ dual, tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como también aquellos descritos por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

El agente antidiabético puede ser un

inhibidor SGLT2 tal como se describe en la solicitud provisional Norteamericana No. 60/158,773, presentada el 12 de Octubre de 1999 (archivo del abogado LA49), empleando dosificaciones como se exponen aquí. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor aP2 tal como se describe en la Solicitud Norteamericana Serie No. 09/391,053, presentada el 7 Septiembre de 1999, y en la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/127,745, presentada el 5 de abril de 1999 (archivo del abogado LA27*), empleando dosificaciones como se exponen aquí. Son preferidos los compuestos designados como preferidos en las solicitudes anteriores.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor PD4 tal como se describe en la Solicitud Provisional 60/188,555 presentada el 10 de Marzo de 2000 (archivo del abogado LA50), WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431, (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-

88
87

ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como se describe por Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico (descrito por Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas como se describe por Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosificaciones como se exponen en las referencias anteriores.

La meglitinida la cual puede ser opcionalmente empleada en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención, puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), con repaglinida siendo preferida.

El compuesto de fórmula I se empleará en una relación en peso a la meglitinida, agonista PPAR γ, agonista dual PPAR α/γ, inhibidor aP2, inhibidor DP4 o inhibidor SGLT2 dentro del rango desde aproximadamente 0.01:1 hasta aproximadamente 100:1, preferiblemente desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 10:1.

El otro tipo de agente terapéutico el cual puede ser opcionalmente empleado con un

compuesto de fórmula I, puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un inhibidor aP2, un fármaco beta receptor de tiroides y/o un agente anoréctico.

El agonista beta 3 adrenérgico el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos, como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983, y 5,488,064, con AJ9677, L750,355 y CP331648 siendo preferidos.

El inhibidor de la lipasa, el cual puede ser empleado opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyma), con orlistat siendo preferido.

El inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato, (Johnson & Johnson) o axocina (Regeneron), con sibutramina y topiramato siendo

preferidos.

El secretagogo de la hormona del crecimiento adecuado para su uso aquí incluye aquellos descritos en la solicitud Norteamericana Serie No. 09/417,180 presentada el 12 de Octubre de 1999 (registro del apoderado LA25).

El compuesto beta receptor de la tiroides, el cual puede ser opcionalmente empleado en combinación con un compuesto de fórmula I, puede ser un ligando receptor de la tiroides, como se describe en WO97/21993 (U. Cal SF); WO99/00353 (KaraBio), GB98/284425 (KaroBio), y Solicitud Provisional Norteamericana 60/183,223 presentada el 17 de Febrero de 2000, con compuestos de las solicitudes KaroBio y la solicitud provisional Norteamericana anterior siendo preferida.

Los agentes antihipertensivos los cuales se pueden emplear en combinación con el compuesto de la fórmula I de la invención, incluyen inhibidores ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores NEP/ACE, así como también bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores β-adrenérgicos, agentes de actuación central y otros tipos de agentes hipertensos

incluyendo diuréticos.

El inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina, el cual puede ser empleado aquí, incluye aquellos que contienen una porción mercapto (-S-) tal como derivados de prolina substituidos, tal como cualquiera de aquellos descritos en la Patente Norteamericana No. 4,046,889 por Ondetti et al mencionados anteriormente, con captoprilo, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, siendo preferido, y derivados mercaptoacilo de prolinas substituidas tal como cualquiera de aquellas descritas en la Patente Norteamericana No. 4,316,906 con zofenoprilo siendo preferido.

Otros ejemplos de mercapto que contienen inhibidores ACE que pueden ser empleados aquí incluyen rentiaprilo (fentiaprilo, Santen) descrito en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como también pivoprilo y YS980.

Otros ejemplos de inhibidores de enzimas que convierten la angiotensina los cuales pueden ser empleados aquí, incluyen cualquiera de aquellos descritos en la Patente Norteamericana No. 4,374,829, mencionadas anteriormente, con N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-

92
91

prolina, es decir, enalaprilo, siendo preferido, cualquiera de los ácidos imino o amino substituidos con fosfonato o sales descritas en la Patente Norteamericana No. 4,452,790 con (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronaprilo) siendo preferidos, se describen prolinas de fosfinilalcanoilo en la Patente Norteamericana No. 4,168,267 mencionada anteriormente con fosinoprilo siendo preferido, cualquiera de las prolinas fosfinilalcanoilo substituidas descritas en la Patente Norteamericana No. 4,337,201, y los fosfonamidatos descritos en la Patente Norteamericana No. 4,432,971 discutidas anteriormente.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden ser empleados aquí incluyen BRL 36,378 de Beecham como se describen en las Solicitudes de Patentes Europeas Nos. 80822 y 60668; MC-838 de Chugai descrita en C.A. 102:72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (HCl del ácido 3-([1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propil]amino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepin-1-acético) descrito en la Patente U.K.

No. 2103614 y CGS 16,617 (ácido 3(S)-[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-etanoico) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,473, 575; cetaprilo (alaceprilo, Danippon) descrita en Eur. Therap. Res 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) descrito en las Patentes Euro. No. 79-022 y Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) descrito en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazaprilo (Hoffman-LaRoche) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) descrito en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopropilo (Merck), indalaprilo (delaprilo) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,385,051; indolaprilo (Schering) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), espiraprilo (Schering) descrito en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindoprilo (Servier) descrito en Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinaprilo (Warner-Lambert) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,344,949 y CI925 (Warner-Lambert) (HCl del ácido [3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxi-carbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-3-isoquinolincarboxílico) descrito en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) descrito en J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Los inhibidores ACE preferidos son captoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramiprilo, moexiprilo, cilazoprilo, delaprilo, o pentoprilo.

Los inhibidores NEP/ACE también se pueden emplear aquí porque los mismos poseen actividad inhibidora de la endopeptidasa neutral (NEP) y actividad inhibidora de la enzima que convierte a la angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores NEP/ACE adecuados para el uso aquí incluyen aquellos descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 4,749,688, Patente Norteamericana No. 5,552,397, Patente Norteamericana No. 5,504,080, Patente Norteamericana No. 5,612,359, Patente Norteamericana No. 5,525,723, Solicitud de Patente Europea 0599,444, 0481,522, 0599,444, 0595,610, Solicitud de Patente Europea 0534363A, 534,396 y 534,492, y Solicitud de Patente Europea 0629627A2.

Se prefieren aquellos inhibidores NEP/ACE y dosificaciones de los mismos los cuales son designados como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores estas patentes norteamericanas están incorporadas aquí para referencia; más preferidos son omapatrilat, BMS 189,921 (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropilo)amino]-2,2-

dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

El antagonista receptor de la angiotensina II (también referido aquí como antagonista de la agiotensina II o antagonista AII) adecuado para el uso aquí incluye, pero no se limita a, irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, tasosartan o eprosartan con ibesartan, losartan o valsartan siendo preferidos.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrán el inhibidor ACE o antagonista AII en una cantidad dentro del rango desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 mg y más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 150 mg.

Para la administración parenteral, el inhibidor ACE, el antagonista de la angiotensina II o inhibidor NEP/ACE se empleará en una cantidad dentro del rango desde aproximadamente 0.005 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 0.01 mg/kg

hasta aproximadamente 1 mg/kg.

En donde un fármaco está para ser administrado intravenosamente, se formulará en vehículos convencionales, tales como agua destilada, salina, solución de Ringer u otros portadores convencionales.

Se apreciará que las dosificaciones preferidas del inhibidor ACE y el antagonista II así también como otros antihipertensivos descritos aquí, serán expuestos en la edición más reciente de la Referencia de Gabinete del Especialista (PDR).

Los bloqueadores del canal de calcio adecuados para usarse aquí incluyen verapamil, nifedipina, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina y besilato de amlodipina (Norvasc®).

Los bloqueadores β adecuados para usarse aquí incluyen uno o más de atenolol, carvedilol, nadolol, propranolol y sotalol.

Ejemplos de agentes antihipertensivos más preferidos adecuados para usarse aquí, incluyen omapatrilat (Vanlev®), gemopatrilat, besilato de amlodipina (Novarsc®), HCl de prazosina (Minipress®), verapamil, nifedipina,

nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propanolol, y HCl de clonidina (Catapres®).

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide adecuados para usarse aquí incluyen espironolactona y eferenona.

Los agentes de antiosteoporosis adecuados para usarse aquí en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención, incluyen hormona paratiroide o bisfosfonatos, tal como MK-217 (alendronato) (Fosamax®). La dosificaciones empleadas serán como se exponen en el PDR.

Al menos que se especifique de otra manera, los componentes los diversos componentes empleados en las combinaciones de la invención con los compuestos de la fórmula I serán empleados en dosificaciones y cantidades como se describió en el PDR, y/o patentes y otras referencias que describen tales compuestos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente o parentéricamente tal como subcutáneamente o intravenosamente, así

como también por inhalación y aplicación nasal, rectalmente, transdérmicamente, o sublingualmente a varias especies de mamíferos conocidas por estar sometidas a tales enfermedades, por ejemplo, humanos, gatos, perros y similares en una cantidad efectiva dentro del rango de dosificación de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg, de manera preferida aproximadamente 0.2 a aproximadamente 50 mg/kg y de manera más preferida aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg (o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de manera preferida desde aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg) en un régimen o 2 a 4 dosis diariamente divididas.

La substancia activa se puede utilizar en una composición tal como tableta, cápsula, solución o suspensión o en otro tipo de materiales portadores tales como dispositivos transdérmicos, dispositivos iontoforéticos, supositorios rectales, dispositivos inhalantes y similares. La composición o portador contendrá aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por unidad de dosificación de un compuesto o mezcla

de compuestos de la fórmula I. Las mismas pueden estar compuestas de materia convencional con un vehículo o portador, excipiente, aglutinante, preservativo, estabilizador, saborizante, fisiológicamente aceptable, etc. así llamadas para practicas farmacéuticas aceptadas.

Las siguientes abreviaciones son empleadas anteriormente y en los ejemplos

F = fenilo
Bn = bencilo
t-BU = butilo terciario
Me = metilo
Et = etilo
TMS = trimetilsililo
$TMSN_3$ = trimetilsililazida
TBS = terc-butildimetilsililo
FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo
Boc = terc-butoxicarbonilo
Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
THF = tetrahidrofurano
Et_2O = éter dietilico

hex = hexanos

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

MeOH = metanol

EtOH = etanol

i-PrOH = isopropanol

DMSO = sulfóxido de dimetilo

DME = 1,2-dimetoxietano

EDC o DCE = 1,2-dicloroetano

HMPA = triamida hexametilfosfórica

HOAc o AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoroacético

DIEA o Base de Hunig o $i\text{-}Pr_2NEt$ = N,N-diisopropiletilamina

TEA o Et_3N = trietilamina

NMM = N-metilmorfolina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

$NaBH_4$ = borohidruro de sodio

$NaBH(OAc)_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio

DIBAL o DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio

$LiAlH_4$ = hidruro de litioaluminio

n-BuLi = n-butilitio

Pd/C = paladio sobre carbono

PtO_2 = óxido de platino

KOH = hidróxido de potasio

NaOH = hidróxido de sodio

LiOH = hidróxido de litio

K_2CO_3 = carbonato de potasio

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio

DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

EDC (o EDC•HCl) o EDCI (o EDCI•HCl) o EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida).

HOBT o HOBT•H_2O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

Reactivo BOP = hexafluorofosfato de fosfonio de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)

$NaN(TMS)_2$ = hexametildisilażida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio

Ph_3P = trifenilfosfina

$Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio

$(Ph_3P)4Pd^0$ = tetraquistrifenilfosfinapaladio

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

Cbz-Cl = cloroformato de bencilo

CAN = nitrato de amonio cérico

SAX = Intercambiador de Anion Fuerte

SCX = Intercambiador de Catión Fuerte

Ar = argón

N_2 = nitrógeno

min = minuto(s)

h o hr = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

µL = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

DCM = diclorometano

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio

mol = moles

mmol = milimol(es)

meq = miliequivalente

TA = temperatura ambiente

sat o sat'd = saturado

ac. = acuoso

TLC = cromatografía de capa delgada

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

LC/MS = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas

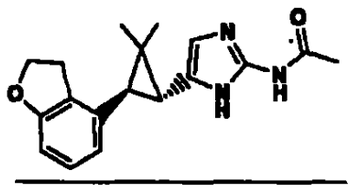
MS o Espec Masas = espectrometría de masas

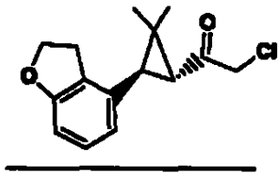
NMR = resonancia magnética nuclear

pf = punto de fusión.

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 se otras modalidades las cuales caen dentro del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones anexadas a esta.

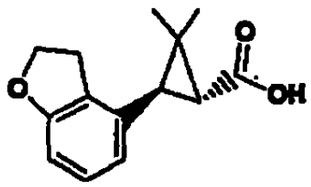
Ejemplo 1





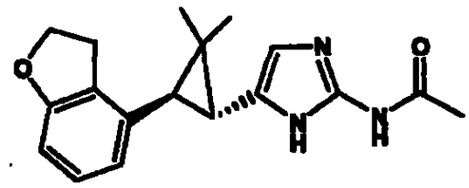
Una solución de cloruro de oxalilo (2M

en diclorometano, 2.15 mL) se adicionó a una solución de



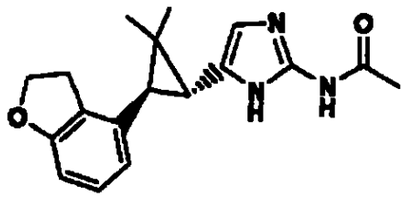
(1.0 g, preparada como se describe en WO 9933460) en 10 mL de diclorometano seguido por la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA por 1 h y se concentró para producir el cloruro ácido correspondiente. Este material se disolvió en 5 mL de diclorometano y se trató con exceso de diazometano en éter a TA. La agitación se continuo a TA por 3 h y la mezcla se concentró 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 para producir el compuesto del título como un sólido pegajoso café (1.2 g).

B.



Una mezcla del compuesto del título A anterior (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 10:90:0.1) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo ligero; MS *m/z* 312 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

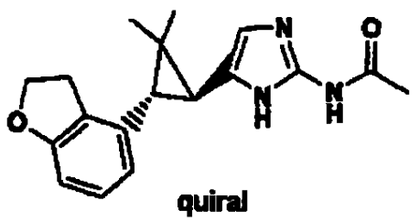


quiral

106
105

Este compuesto se preparó a partir del ácido quiral correspondiente (preparado como se describe en WO 9933469) de una manera similar a aquella descrita por el Ejemplo 1; MS *m/z* 312 $(M+H)^+$.

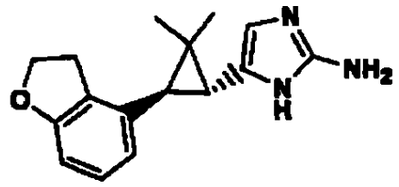
Ejemplo 3



quiral

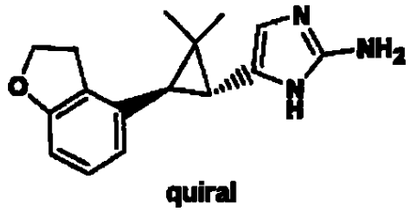
Este compuesto se preparó a partir del ácido quiral correspondiente (preparado como se describe en WO 9933469) de una manera similar a aquella descrita por el Ejemplo 1; MS *m/z* 312 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4



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 $(M+H)^+$.

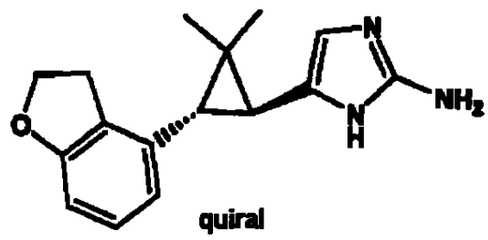
Ejemplo 5



108
107

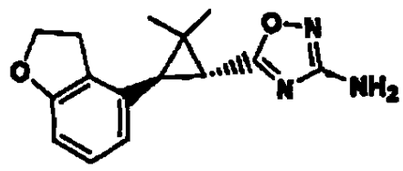
Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 2 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; MS *m/z* 270 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

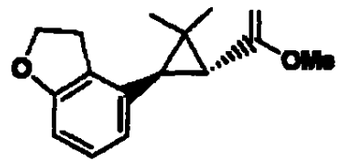


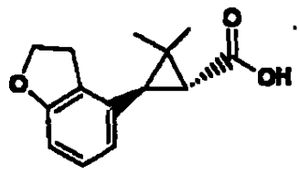
Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 3 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; MS *m/z* 270 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

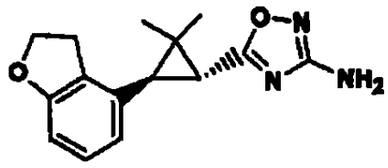


A.



A una solución agitada de  (500 mg, 2.15 mmol) en metanol (10 mL) se adicionó cloruro de tionilo (5.12 g) por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y se concentró para producir 490 mg (rendimiento 94% crudo) del compuesto del título como una goma café.

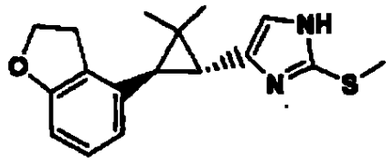
B.



Una mezcla del éster del paso A (100 mg, 0.41 mmol) y hidroxiguanidina en MeOH (2 mL) se sometió a reflujo por 18 hrs. Luego el solvente

se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título como una sal de TFA (60 mg, 54%); ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.07 (m, 1H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (Pico amplio), 4.62 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

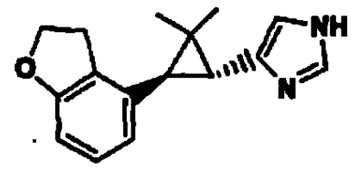
Ejemplo 8



Una mezcla de diclorometil cetona del paso A del Ejemplo 1 (100 mg, 0.38 mmol), sulfato de S-metilisotiouronio (126 mg, 0.45 mmol), y acetato de sodio (93 mg, 1.14 mmol) en EtOH (20 mL) se sometieron a reflujo por 18 horas. El solvente se evaporó y el producto

crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 par dar el compuesto del título (30 mg, 27%) como una goma clara; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.03 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

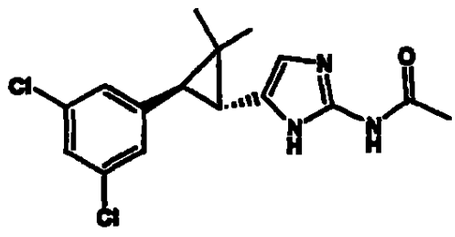
Ejemplo 9



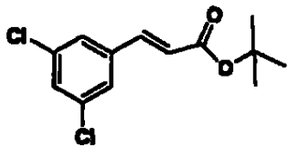
Una mezcla de níquel de Raney (ca. 2 mL de la suspensión), el compuesto del título sel Ejemplo 8 (15 mg, 0.050 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a TA por 2 h, se filtró a través de Celite y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (10 mg, 83%) como un polvo

blanco (liofilado); MS *m/k* 255 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10



A.

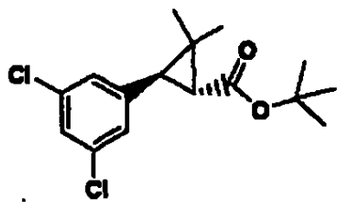


A una solución de terc-butildietilfosfonoacetato (6.94 g, 27.5 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se adicionó lentamente hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) (27.5 ml, 27.5 mmol). La solución resultante se calentó a 25°C y se agitó por 30 minutos. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a 0°C, una 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

112

durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl/EtOAc saturado. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo crudo por cromatografía sobre gel de sílice (9:1 hexanos-EtOAc) proporciono 5.19 g (77%) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

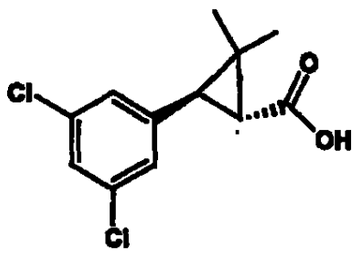
B.



A una suspensión de yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (6.48 g, 15 mmol) en THF (45 ml) a -78°C se adicionó n-BuLi (2.5 M en hexanos, 6.6 ml, 16.5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 0°C y se agitó 30 minutos. A la mezcla de reacción se adicionó una solución del compuesto del paso A (4.11 g, 15 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se

agitó 2 horas a 0°C luego se calentó lentamente a 25°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 10% H_2SO_4/EtOAc. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, y H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se usó sin purificación adicional, ^1H NMR δ ($CDCl_3$) d 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).

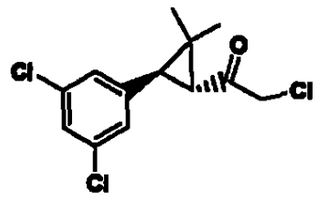
C.



El éster crudo del Paso B (ca. 25 mmol) se disolvió en 1:1 ácido trifluoroacético-CH_2Cl_2 (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

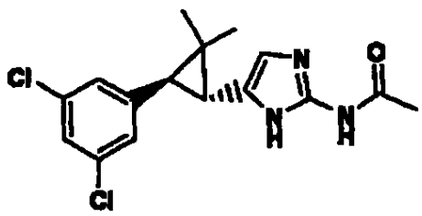
entre 10% NaOH y Et_2O. La capa acuosa se extrajo 3X con éter. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4 y se extrajo 10X con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró *in vacuo* para producir 2.32 g (71% durante dos pasos) de un sólido blanco; ^1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.32 (1H, 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.



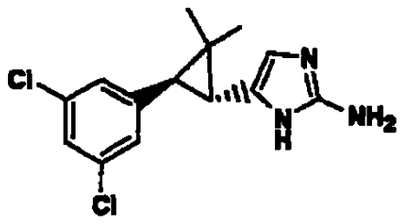
Este compuesto se preparó a partir de la parte C del compuesto por el método descrito en el Ejemplo 1 parte A.

E.



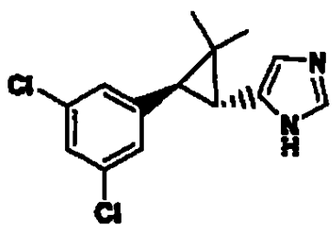
Este compuesto se preparó a partir de la parte D del compuesto como se describió en el Ejemplo 1 parte B; MS *m/z* 338 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11



Este compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 10 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4; MS *m/z* 296 (M+H).

Ejemplo 12

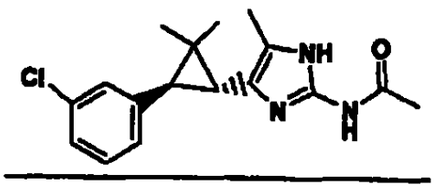


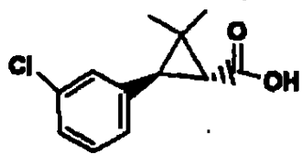
116

La clorometil cetona del Ejemplo 10 parte D (50 mg) se toman 5 ml de formamida y se calienta 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

A.

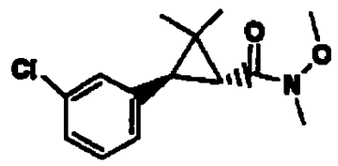




Este compuesto se preparó a partir del ácido cinámico correspondiente como se describió por el Ejemplo 10 paso B y C.

118/117

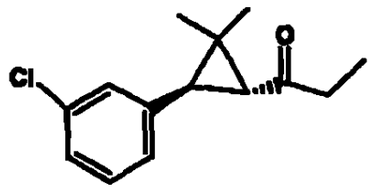
B.



A una solución agitada del ácido del paso A (7.0 g, 0.031 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) se adicionó CDI (6.1 g, 0.037 mol). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se adicionaron a la mezcla de reacción N,O-dimetilhidroxilamina (sal de HCl) (3.66 g, 0.037 mol), trietilamina (13 mL, 0.093 mol) y N,N-dimetilaminopiridina (100 mg), luego la mezcla de reacción se agitó por unas 18 horas adicionales y el solvente se eliminó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 0.5 N (2 x 200 mL) y ácido clorhídrico 1 N (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la eliminación del sulfato de magnesio por filtración, el filtrado se concentró para dar 6 g (80%) del compuesto del título como un aceite claro; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.16 (s,

1H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.76 (d, J = 6 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

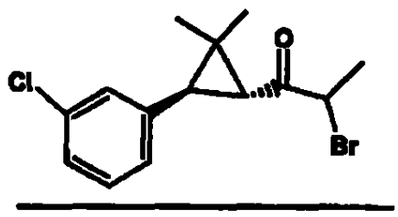
C.



A una solución agitada del compuesto del paso B (6.0 g, 0.022 mol) en tetrahidrofurano (100 mL) a -20°C bajo nitrógeno se adicionó bromuro de etil magnesio 3M en éter (19 mL). Luego la mezcla de reacción se calentó temperatura ambiente y se agitó por 2 horas adicionales. Cloruro de amonio saturado en agua (50 mL) se adicionó y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se colectó y se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la eliminación del sulfato de magnesio por filtración, el filtrado se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 70% diclorometano en hexano

como el eluyente para dar 5.21 g (98.3%) del compuesto del título como un aceite claro; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.14 (m, 3H), 0.95 (s, 3H).

D.

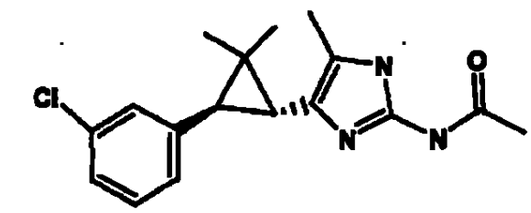


A una solución agitada del compuesto del paso C (3.0 g, 0.013 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) a -70°C bajo nitrógeno se adicionó lentamente LiHMDS 1.0 M en tetrahidrofurano (12.7 mL, 0.013 mol). Luego la mezcla de reacción se calentó lentamente a 5°C. Una solución de N-bromosuccinimida (20 g, 0.013 mol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se adicionó lentamente a la mezcla de reacción a -70°C bajo el nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. Luego la mezcla de reacción se

121
120

vertió en acetato de etilo (100 mL) y ácido clorhídrico 1N (100 mL). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 10% diclorometano/hexano como el eluyente para dar 2.0 g (50%) del compuesto del título como un aceite verde ligero; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.26 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 2.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

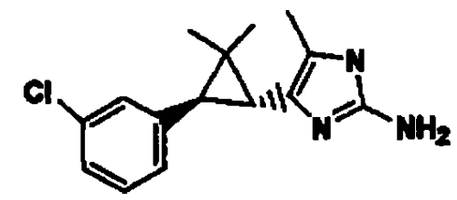
E.



A una solución agitada del compuesto del paso D (1.8 g, 0.0057 mol) en DMF (14 mL) se adicionó acetil guanidina (.8 g, 0.017 mol). La mezcla de reacción se agitó por 3 días, el solvente se eliminó bajo alto vacío y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa

(como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el compuesto del título (1.10 g, 61%) como un aceite café ligero; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.20-76.27 (m, 4H), 2.70 (pico amplio), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

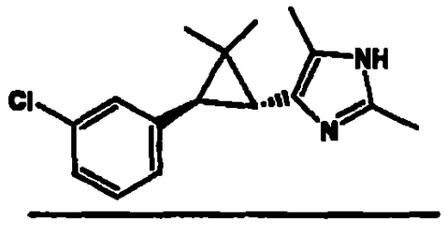
Ejemplo 14



A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 13 (50 mg, 0.15 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (5 mL) se adicionó H_2SO_4 (6 gotas). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 36 horas. El solvente luego se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el compuesto del título (10 mg, 23%) como un polvo blancuzco (liofilado); ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.20-7.27

(m, 4H), 2.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.89 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Ejemplo 15

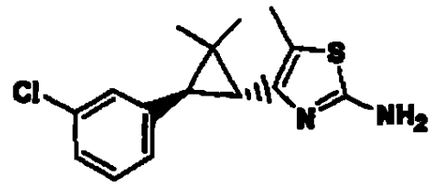


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 13 paso D (100 mg, 0.32 mmol) y base libre de acetamida (100 mg, 1.2 mmol) en metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. El solvente luego se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el compuesto del título (23 mg, 25%) como una goma clara; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.10-7.30 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.94

1124
123

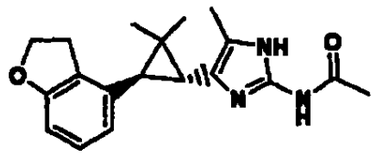
(s, 3H).

Ejemplo 16

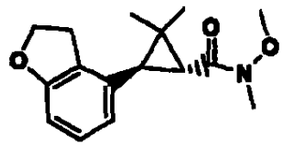


Una mezcla del compuesto del Ejemplo 13 paso D (180 mg, 0.57 mmol) y tiourea (180 mg, 2.4 mmol) en metanol (10 mL) se sometió por 18 horas. El solvente luego se eliminó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1 para producir el compuesto del título (192 mg) como un polvo blanco; ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.10-7.30 (m, 4H), 2.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

Ejemplo 17

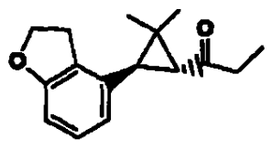


A.



Este compuesto se preparó a partir del ácido correspondiente por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso D del Ejemplo 13.

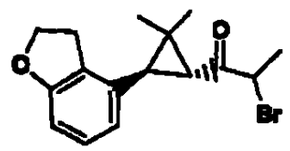
B.



Este compuesto se preparó a partir del compuesto del Paso A por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso C del Ejemplo 13.

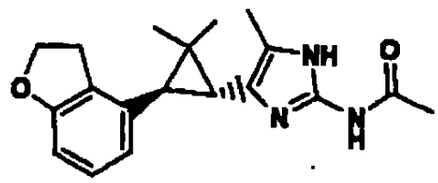
126
125

C.



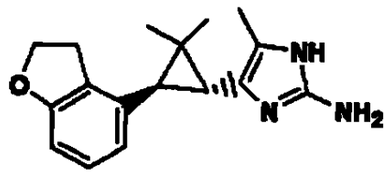
Este compuesto se preparó a partir del compuesto del Paso B por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso D del Ejemplo 13.

D.



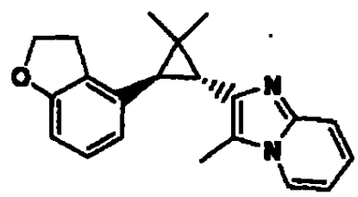
Este compuesto se preparó a partir del compuesto del Paso C por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso E del Ejemplo 13; MS: *m/z* 326 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18



Este compuesto se preparó a partir del compuesto del Paso D del Ejemplo 17 por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 14; MS: *m/z* 284 $(M+H)^+$.

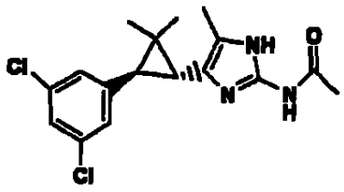
Ejemplo 19



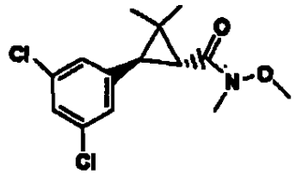
A una solución del bromuro del Ejemplo 17 parte C (43 mg, 0.13 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó 2-aminopiridina (12.5 mg, 0.13 mmol). La mezcla se calentó a 90°C por 1.5 h, después de las cuales el solvente se eliminó y el

residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético (19 mg, rendimiento 34%): MS: *m/z* 319 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

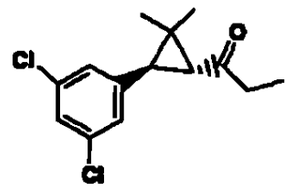


A.



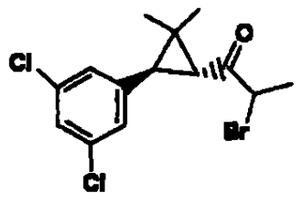
Este compuesto se preparó por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso B del Ejemplo 13.

B.



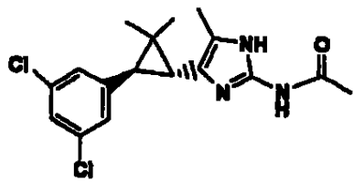
Este compuesto se preparó por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso C del Ejemplo 13.

C.



Este compuesto se preparó por un procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del paso D del Ejemplo 13.

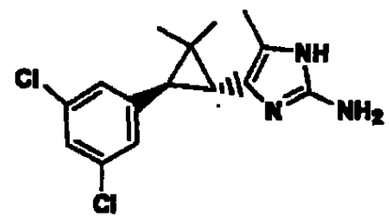
D.



Este compuesto se preparó a partir del

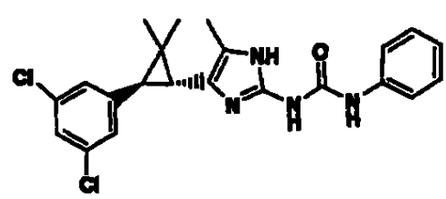
compuesto del paso C de acuerdo al procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 13 parte E; MS m/z 352 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21



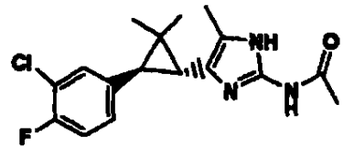
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 14; MS: *m/z* 310 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

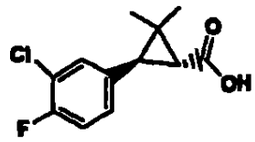


A una solución del compuesto del Ejemplo 21 (8 mg, 0.026 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó isocianato de fenilo (4.1 µL, 0.052 mmol) y N,N-diisopropiletilamida (DIEA) por 18 horas. Una solución de amoníaco 8.0 M en MeOH (1 ml) se adicionó a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó por 2 hr. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el compuesto del título (1.79 mg, 16%) como un polvo blanco (liofilado); ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$): 12.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.10-7.48 (m, 8H), 2.94 (pico amplio), 2.25 (s, 3H), 2.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

Ejemplo 23

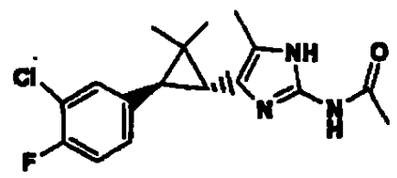


A.



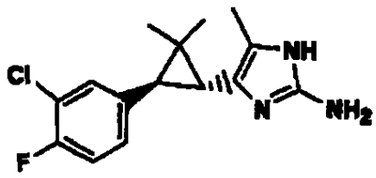
El compuesto del título se preparó como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 10, pasos A, B, y C.

B.



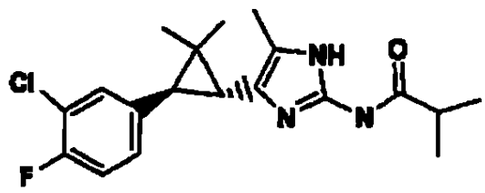
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del paso A como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 13, pasos B, C, D y E; MS: *m/z* 336 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 23 como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 14; MS: *m/z* 294 $(M+H)^+$.

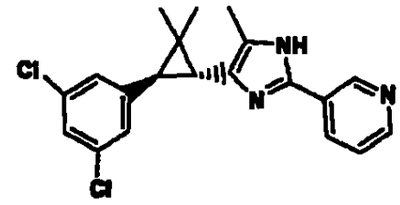
Ejemplo 25



A una solución del aminoimidazol del Ejemplo 24 (8 mg, 0.027 mmol) en diclorometano (1 mL) se adicionó cloruro de isobutirilo (28.7 mg, 0.27 mmol) seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (0.047 mL). La mezcla de reacción se agitó por 18 horas. Luego el solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1 para producir el compuesto del título. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 13.80 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11, (m,

1H), 3.90 (pico amplio), 2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

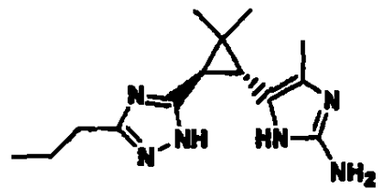
Ejemplo 26



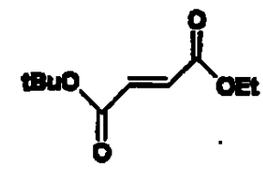
Al metóxido de sodio preparado recientemente (77 mg, 1.43 mmol) se adicionó sal de clorhidrato de 3-amidinopiridina (250 mg, 1.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. Luego a esta mezcla de reacción se adicionó el bromuro del paso C Ejemplo 20 (90 mg, 0.25 mmol) en MeOH (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 18 horas. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para producir el producto (60.26 mg, 65%) como un polvo

blancuzco. ^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 9.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.05-7.35 (m, 7H), 2.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

Ejemplo 27



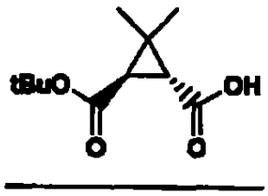
A.



A una solución agitada del éster mono etílico del ácido fumárico (30 g, 208 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (57.7 g, 260 mmol) en THF (300 mL) se adicionó 4-dimetilaminopiridina (5.1 g, 41.7 mmol) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 14 horas, se

diluyó con acetato de etilo y se lavó de manera secuencial con ácido sulfúrico acuoso 10%, NaOH acuoso 10% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite café (33 g, rendimiento 79%).

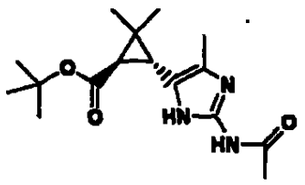
B.



A una suspensión agitada de yoduro de isopropiltrifenil fosfonio (78.5 g, 181.5 mmol) en 300 mL de THF se adicionó n-BuLi (2.5 M en hexanos, 79.2 mL, 198 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó brevemente llegar hasta -5°C. La solución roja clara se enfrió a -78°C seguido por la adición de una solución del compuesto de la parte A (33 g, 165 mmol) en 100 mL de THF. A la mezcla se le permitió llegar a temperatura ambiente y se agitó por 14 horas. La mezcla de reacción se

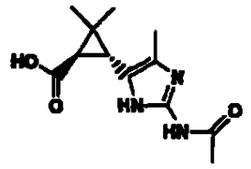
elaboró como usualmente con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado para producir un residuo pegajoso crudo. Este material se disolvió en 300 mL de THF, se adicionó una solución de monohidrato de LiOH (7.92 g, 198 mmol) en 300 mL de agua y se agitó a TA por 14 horas. La mezcla se diluyó con agua, se lavó con éter, la capa acuosa se acidificó con $NaHSO_4$ 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite café (19.9 g, rendimiento 56%).

c.



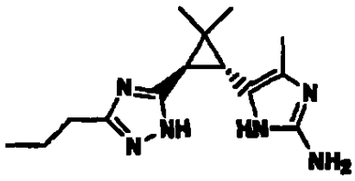
El ácido del Paso B se convirtió al compuesto del título por medio de la etil cetona correspondiente y α-bromocetona por el procedimiento descrito por el Ejemplo 13, pasos B, C, D, y E.

D.

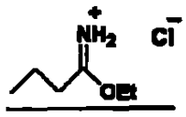


El compuesto del paso C (200 mg) se disolvió en 1.5 mL de cloruro de metileno, se adicionaron 1.5 mL de ácido trifluoroacético y la solución resultante se mantuvo a TA por 12 horas. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título (238 mg, rendimiento 100%) sal de TFA) como un sólido blanco; MS *m/z* 252 $(M+H)^+$.

E.

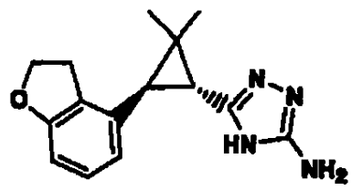


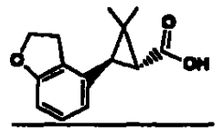
A una solución agitada del compuesto del paso D (20 mg, 0.08 mmol) y clorhidrato de etil



Butanimidato (14.5 mg, 0.096 mmol) en 0.5 mL de DMF se adicionó de manera secuencial PyBOB (62 mg, 0.12 mmol) y trietilamina (0.033 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a TA por 14 h, se adicionó 0.2 mL de hidrazina y se agitó a TA por 12 horas. La mezcla se elaboró como usualmente con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado para producir un residuo pegajoso crudo. Este material se disolvió en 1 mL de MeOH, se adicionaron 0.5 mL de agua y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó a 120°C por 48 horas. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa (columna C18/agua-MeOH-TFA gradiente 90:10:0.1 a 10:90:0.1 para producir el compuesto del título como una goma pálida (7 mg, sal de TFA); MS: *m/z* 275 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28



Se adicionó 1,1'-carbonildiimidazol (0.314 g) a una solución  de (0.3 g, preparado como se describió en WO 9933460) en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a TA por 1h seguido por la adición de bicarbonato de aminoguanidina (0.53 g). la agitación se continuo a TA por 14 horas y la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar una goma amarilla cruda. Este material se trituró a partir de éter para dar un sólido higroscópico blanco (105 mg).

Ejemplo 29



Se adicionó acetonitrilo (0.313 mL, 6

mmol) a -78°C a una solución agitada de bistrimetilsililamida de litio (6 mL, 1M en THF) en 35 mL de THF bajo argón. La mezcla se agitó a -78°C por 1 h, seguido por la adición de una solución de la amida de la parte A del Ejemplo 20 en 10 mL de THF. La mezcla se dejó llegar a TA durante 1 h, se diluyo con EtOAc, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 1.3 g de cianometil cetona cruda como un aceite pálido. Una porción de este material (1 g) se disolvió en 20 mL de THF, de manera secuencial se trató con etildiisopropilamina (3 mL) y una solución generada recientemente de diazometano en 100 mL de éter (usado en exceso). La mezcla se dejó reposar a TA por 14 h, se adicionó ácido acético para enfriar rápidamente el exceso de diazometano y se concentró para producir el éter enol crudo (1 g). Una porción de este material se convirtió al compuesto del título como se describe posteriormente:

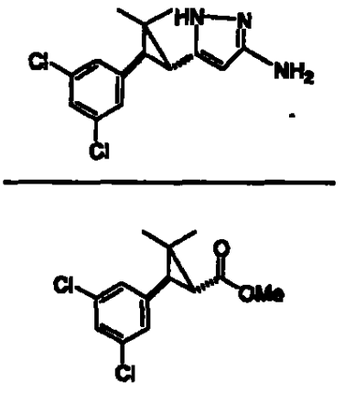
Se adicionó terc-butóxido de potasio (0.571 g, 5.1 mmol) a una suspensión de clorhidrato de guanidina (0.485 g, 5.1 mmol) en

141

25 mL de EtOH y la mezcla se sometió a reflujo por 1 h. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se calentó a 150°C por 1 h. El residuo se concentró a partir de 25 ml adicionales de EtOH y se calentó por 3 h a 150°C y se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente columna C18/agua-MeOH-TFA 90:10:0.1 a 10:90:0.1 para producir una goma pálida. La recristalización del cloroformo proporcionó un sólido blanco (0.1 g); MS: *m/z* 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

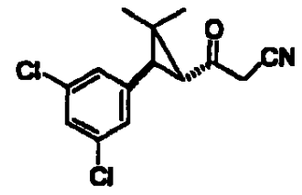
A.



1243
142

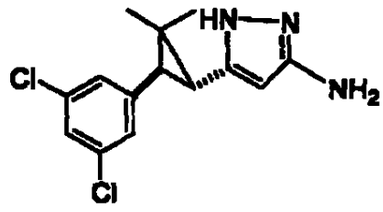
Este compuesto se preparó de una manera similar a aquella descrita por el compuesto del paso A del Ejemplo 7.

B.



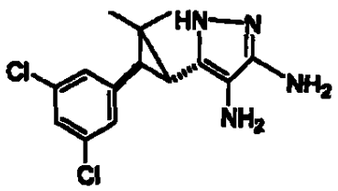
A una solución de 0.11 g (2.7 mmol) de acetonitrilo en 20 mL de tetrahidrofurano se adicionó 2.2 mL (3.3 mmol) de butillitio 1.5 M a -78°C. La solución se agitó por 30 min a -78°C y una solución de 0.3 g (1.1 mmol) del compuesto de la parte A en 10 mL de tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó por 2 hr a -78°C y se adicionaron 20 Ml de NH_4Cl saturado se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron para dar un aceite amarillo el cual no se caracterizo adicionalmente y se usó para la reacción subsecuente.

C.



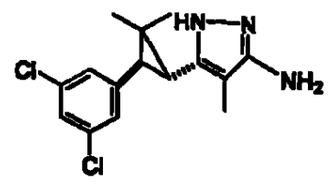
Una solución de 0.31 g (1.1 mmol) del compuesto de la parte B y 66 mg (1.3 mmol) de monohidrato de hidrazina en 30 mL de etanol se agitó de 6 h a 80°C y se enfrió a temperatura ambiente y se concentró (Z. Fomum, S.R.Landor, P.D.Landor, G.W.P.Mpango, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1981 2997). El residuo se purificó usando HPLC preparativa como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1 para producir 50 mg (16%) del compuesto del título, MS: *m/z* 296 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31



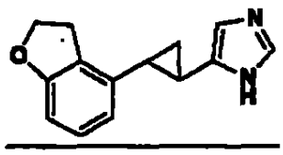
A una solución de 30 mg (0.10 mmol) del pirazol en 10 mL de metanol se adicionó una solución de Na_2CO_3 2 M. La mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron 45 mg (0.20 mmol) de tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazonio. La mezcla se agitó por 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 10 mL de metanol y se adicionaron 2 gotas de HCl concentrado seguido por 10 mg de PtO_2. La mezcla resultante se hidrogenó a presión ambiental por 2 h y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó usando HPLC preparativa como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1 para dar 10 mg (33%) del compuesto del título, MS: *m/z* 311 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

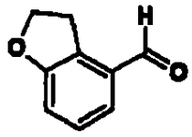


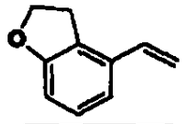
A una solución de 85 mg (1.8 mmol) de propionitrilo en 10 mL de tetrahidrofurano se adicionaron 1.2 mL (1.8 mmol) de butillitio 1.5 M a -78°C. La solución se agitó por 30 min a -78°C y una solución de 0.173 (0.62 mmol) de 2-(3,5-diclorofenil)-3,3-dimetil-carboxilato de metilo en 5 mL de tetrahidrofurano. La solución resultante se agitó por 2 hr a -78°C y 20 mL de NH_4Cl saturado se adicionó, se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron para dar un aceite amarillo. El aceite amarillo luego se disolvió en 20 mL de etanol y se adicionaron 37 mg (0.75 mmol) de monohidrato de hidrazina. La solución se agitó por 18 h a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC preparativa como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1 para dar 20 mg (18%) del producto, MS: *m/z* 310 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

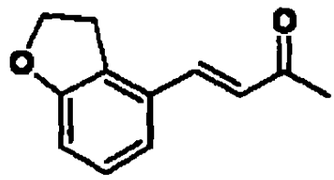


A.



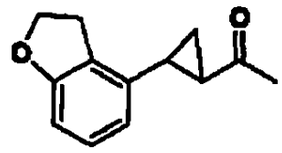
Se burbujeó ozono en una solución enfriada con agitación de  (3 g, 21 mmol, preparada como se describió en WO 9933460) en diclorometano (50 mL). La reacción se verificó por TLC (20:1 hexano/acetato de etilo). Hasta la consumación de la reacción la mezcla se purgó con nitrógeno por unos pocos minutos seguido por la adición de la base de Hunig (N,N-etildiisopropilamina, 5.44 g, 42 mmol). La agitación se continuo mientras la reacción se calentó a TA. La reacción se lavó con HCl 0.5 N, agua, y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$; se filtró y se concentró in vacuo. El compuesto del titulo (aceite, 2.10 g, rendimiento 69%) se aisló por medio de gel de sílice usando 10% acetato de etilo en hexanos.

B.



A una solución del aldehído A (1.0 g, 6.75 mmol) en diclorometano (40 mL) se adicionó trifenilfosforaniliden-2-propanona (3.2 g, 10.12 mmol). La reacción se sometió a reflujo por 16 horas y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto del título (sólido blanco, 1.86 g, rendimiento 99%) se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice usando 5% acetato de etilo en hexanos como el eluyente.

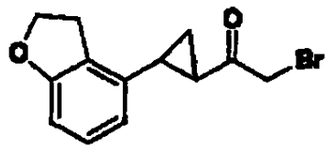
C.



El ciclopropanation de la cetona del paso B se consumió (3.76 g, 20 mmol) en

tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se consumió por la adición de un exceso de una solución fría de diazometano en éter seguido por $Pd(OAc)_2$. La reacción se verificó por ^1H NMR. Después de la consumación, el exceso de diazometano se desintegro por la adición de ácido acético. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto del trans-título (aceite pesado, 3 g, rendimiento 74%) se aisló por medio de cromatografía de gel de sílice usando 20% acetato de etilo en hexanos.

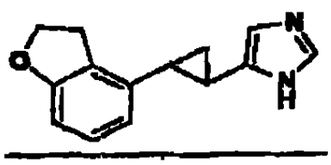
D.



Una solución de la cetona ciclopropanada C (540 mg, 2.67 mmol) y trietilamina (1.12 mL, 8.01 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó bajo nitrógeno a TA. A esta solución, se adicionó por goteo terc-butildimetilsililtrifluorometan sulfonato (0.92

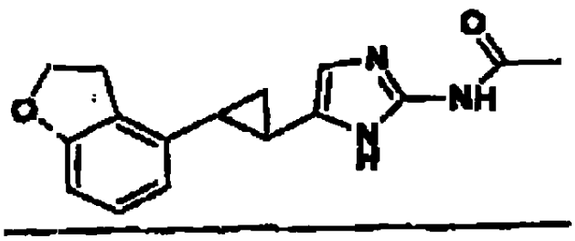
mL, 4.01 mmol). La reacción se verificó por TLC. Después de la consumación, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución 1:1 de agua y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir el éter silil enol como un aceite pesado. El éter silil enol se tomo en diclorometano (20 mL) y NBS sólido (475 mg, 2.67 mmol) se adicionó. La reacción se verificó por TLC. El compuesto del título (aceite pesado, 370 mg, rendimiento 49%) se aisló por medio de cromatografía de gel de sílice usando 4% acetato de etilo en hexanos.

E.



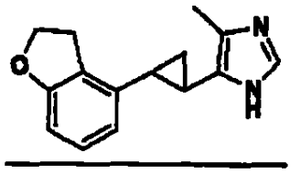
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del paso D como se describió por el Ejemplo 12. El producto se aisló como sal de TFA (aceite pesado amarillo, rendimiento 9.9%), MS: *m/z* 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

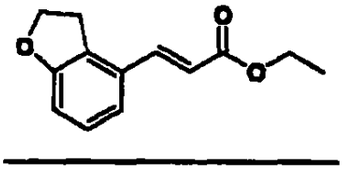


El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 33, compuesto del paso D como se describió por el Ejemplo 13 paso E. El producto se aisló como sal de TFA, (aceite ligero amarillo, rendimiento 43%), MS: *m/z* 284 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

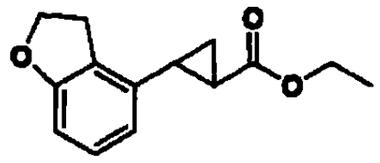


A.



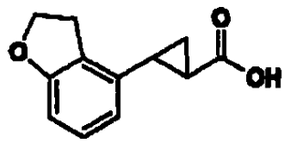
A una solución con agitación del aldehído del paso A del Ejemplo 33 (400 mg, 2.7 mmol) en diclorometano (40 mL) se adicionó carbetoxmetilen-trifenilfosforano (1.41 g, 4.05 mmol). La reacción se sometió a reflujo por 16 horas y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto del título (sólido blanco, 533 mg, rendimiento 91%) se aisló a partir de una columna de gel de sílice usando 20% acetato de etilo en hexanos como el eluyente.

B.



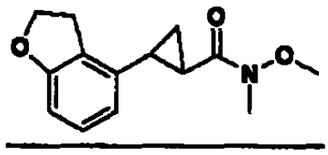
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del paso A como se describió por el compuesto del paso C, Ejemplo 33.

C.



Una solución del éster del paso B en una mezcla 1:1 de dioxano (10 mL) y 10% de KOH (10 mL) se calentó a 50°C por 1 hr. La reacción se acidificó con HCl 1N a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron in vacuo produciendo el ácido carboxílico como un sólido amorfo (410 mg, rendimiento 93%).

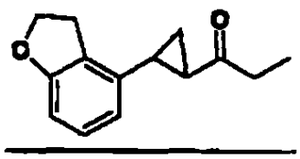
D.



Una solución del ácido carboxílico del paso C (800 mg, 3.91 mmol) y CDI (1.27 g, 7.82 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agitó por 30 min a TA. Se adicionó trietilamina (2.2 mL, 15.64 mmol) seguido por HCl de O,N-dimetilhidroxilamina (763 mg, 7.82 mmol) y DMAP. La reacción se agitó a TA por 16 horas. La reacción se diluyó con una mezcla 1:1 de éter dietílico y diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$,

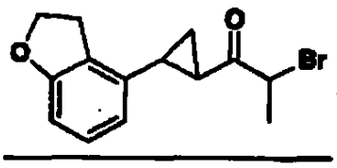
se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 50% acetato de etilo en hexanos; MS: *m/z* 248 $(M+H)^+$.

E.



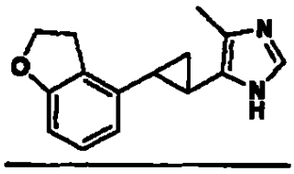
La cetona del título (aceite, rendimiento 95%) se preparó de acuerdo a la metodología usada para la preparación del compuesto del paso C, Ejemplo 13, MS: *m/z* 217 $(M+H)^+$.

F.



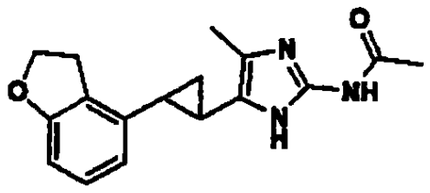
La alfa-bromo cetona del título (aceite, rendimiento 85%) se preparó a partir del compuesto del paso E usando el procedimiento del compuesto del paso D, Ejemplo 13.

G.



El compuesto del título (sal de TFA, aceite amarillo, rendimiento 37%) se preparó a partir del compuesto del paso F usando el procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del Ejemplo 12, MS: *m/z* 241 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36



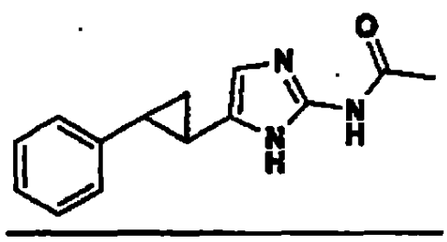
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 35, compuesto del paso F como se describió en el Ejemplo 13 paso E; sal de TFA, sólido color canela, rendimiento 10%; MS:

m/z 298 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

El compuesto del título (sal de TFA, aceite amarillo, rendimiento 42%) se preparó de una manera similar a aquella descrita por la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 33; MS: *m/z* 185 $(M+H)^+$.

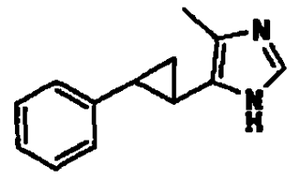
Ejemplo 38



El compuesto del título (sal de TFA, sólido amarillo, rendimiento 50%) se preparó de una manera similar a aquella descrita por la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 34; MS: *m/z* 242 $(M+H)^+$.

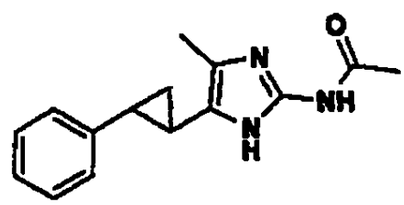
154
156

Ejemplo 39



El compuesto del título (sal de TFA, aceite amarillo, rendimiento 60%) se preparó por medio de la etilcetona y alfa-bromocetona correspondiente usando el procedimiento descrito por la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 35, MS: *m/z* 199 $(M+H)^+$.

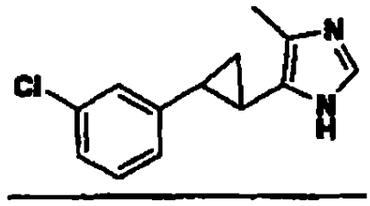
Ejemplo 40



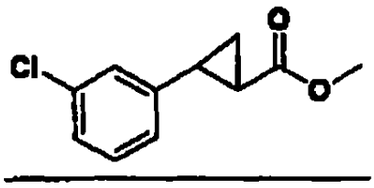
El compuesto del título (sal de TFA, sólido color canela, rendimiento 12%) se preparó a partir de la alfa-bromocetona correspondiente

usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 paso E; MS: *m/z* 256 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

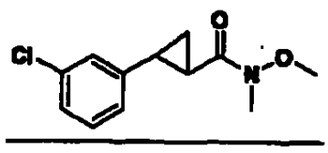


A.



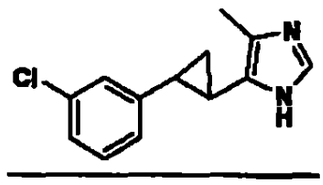
El éster del título (aceite, rendimiento 82%) se preparó a partir del ácido 3-clorocinámico por el método descrito antes por la síntesis del compuesto del paso C del Ejemplo 33.

B.



A una solución de HCl de O,N-dimetilhidroxilamina (695 mg, 7.13 mmol) en diclorometano (30 mL) a -78°C se adicionó a una solución 2.0 M de trimetilaluminio en tolueno (6.42 mL). Después de la agitación por 30 min. la mezcla se calentó hasta 0°C. Una solución del compuesto del paso A (1 g, 4.75 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó a la mezcla de reacción. Después de 10 min a 0°C, la reacción se sometió a reflujo por 16 horas. La reacción se elaboró agregando NaOH 1M (40 mL) y las sales de aluminio se separaron por filtración. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se eliminó in vacuo. El compuesto del título (aceite, 820 mg, rendimiento 72%) se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 50% acetato de etilo en hexanos.

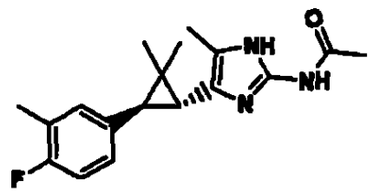
C.



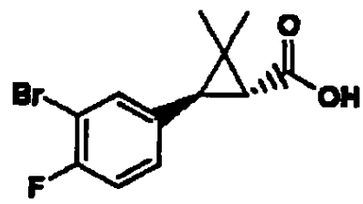
160
159

El compuesto del título (sal de TFA, aceite amarillo, rendimiento 15%) se preparo por medio de la etilcetona y alfa-bromocetona correspondiente usando el procedimiento descrito por el ejemplo 13 paso C y D y Ejemplo 12, MS: *m/z* 233 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41a



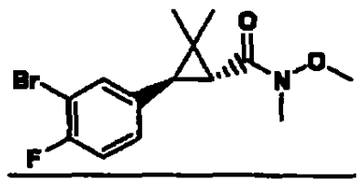
A.



Este compuesto se preparo a partir del benzaldehído correspondiente como se describió por el Ejemplo 10 paso A, B y C.

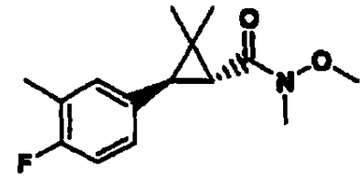
161
160

B.



Este compuesto se preparo a partir del compuesto del paso A como se describió por el Ejemplo 13 paso B; MS: *m/z* 330 $(M+H)^+$.

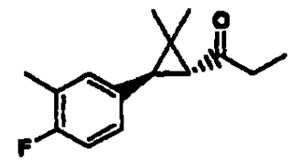
C.



Una suspensión que consiste del compuesto del paso B (200 mg), tetrametil estaño (252 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mg) y cloruro de litio (50 mg) en DMF (3 ml) se calentó a 90°C por 18 horas. La solución se filtró, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el Ejemplo 1 parte H) para dar 147 mg como un aceite claro; MS: *m/z* 226 $(M+H)^+$.

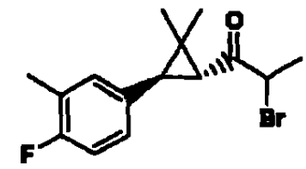
162
161

D.



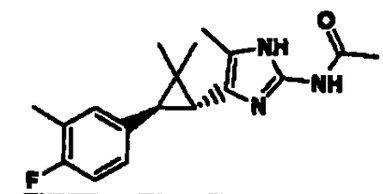
Este compuesto se preparo a partir del compuesto del paso C como se describió por el Ejemplo 13 paso C.

E.



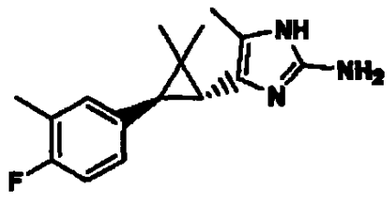
Este compuesto se preparo a partir del compuesto del paso D como se describió por el Ejemplo 13 paso D.

F.



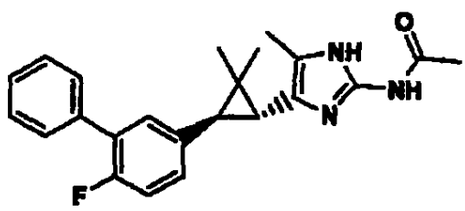
Este compuesto se preparo a partir del compuesto del paso E como se describió por el Ejemplo 13 paso E. MS: *m/z* 316 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41b



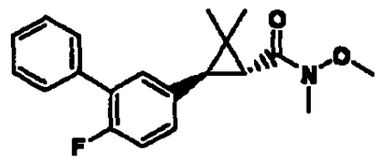
Este compuesto se preparo a partir del compuesto del título del Ejemplo 41a como se describió por el Ejemplo 14; MS: *m/z* 274 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41c



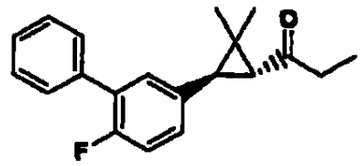
1624
163

A.



Una suspensión que consiste del compuesto del Ejemplo 41a paso B (200 mg), ácido fenil borónico (148 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5 mg) y Na_2CO_3 2.0 M (0.76 ml) en DMF (3 ml) se calentó a 90°C por 18 horas. La solución se filtró, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el Ejemplo 1 parte H) para dar 152 mg como un aceite claro; MS: *m/z* 328 $(M+H)^+$.

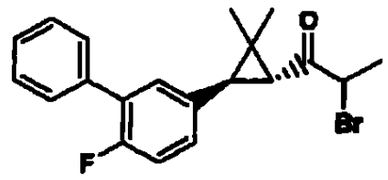
B.



Este compuesto se preparo a partir del

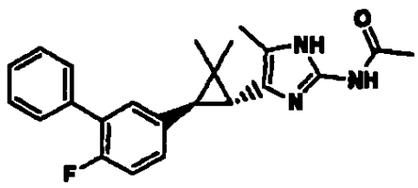
paso A como se describió por el Ejemplo 13 paso C.

C.



Este compuesto se preparo a partir del paso B como se describió por el Ejemplo 13 paso D.

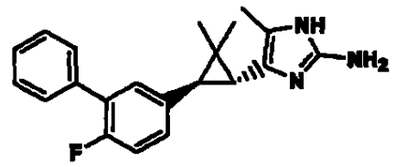
D.



Este compuesto se preparó a partir del paso C como se describió por el Ejemplo 13 paso E; MS: *m/z* 378 $(M+H)^+$.

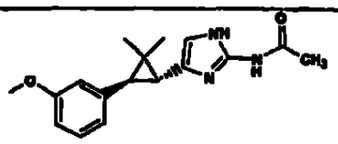
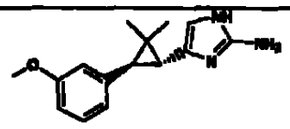
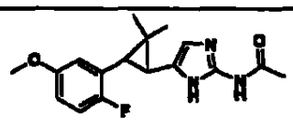
Ejemplo 41d

166
165

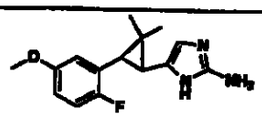
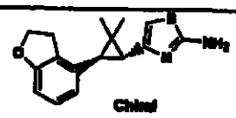
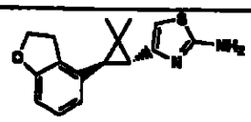
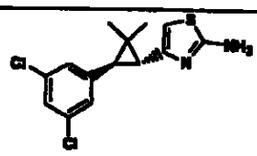
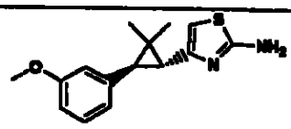
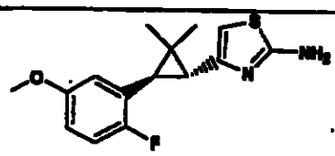
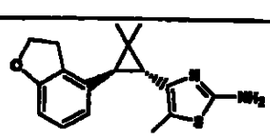
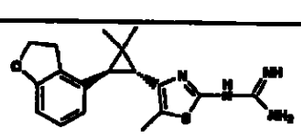
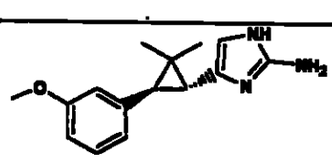


Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 41c como se describió por el Ejemplo 14; MS: *m/z* 336 $(M+H)^+$.

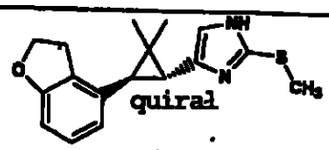
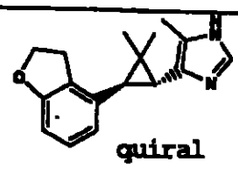
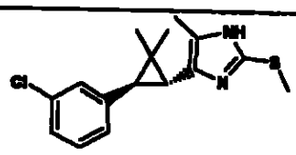
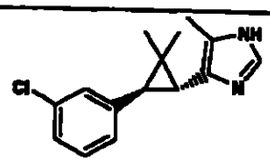
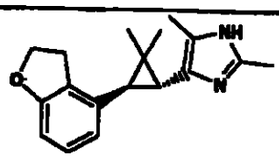
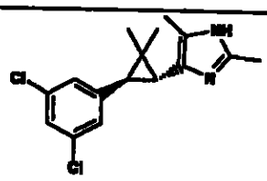
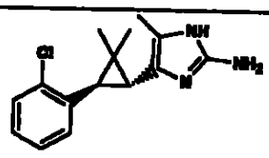
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente por los Ejemplos 1 hasta Ejemplo 41d.

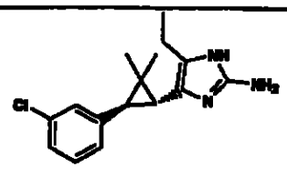
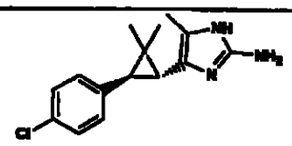
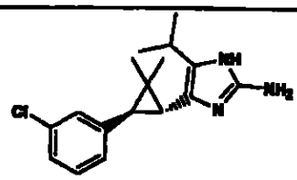
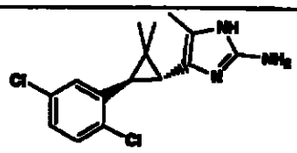
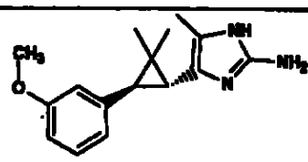
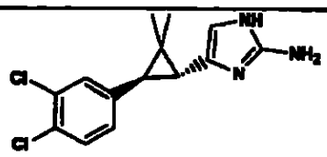
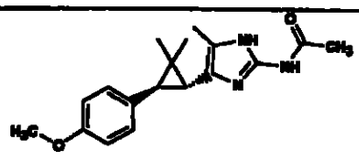
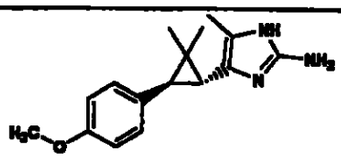
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
42		300
43		258
44		318

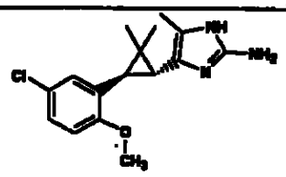
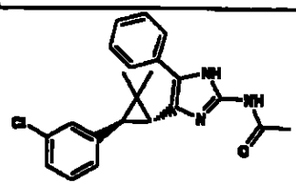
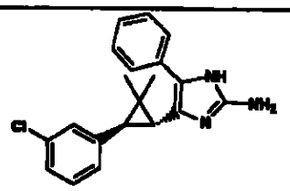
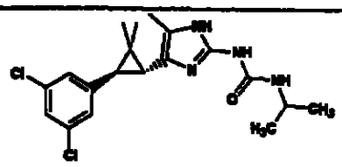
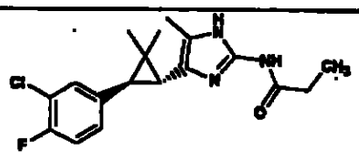
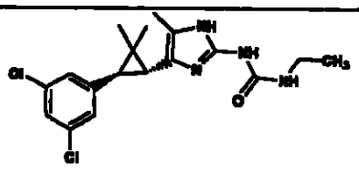
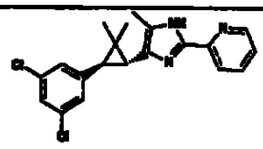
165
166

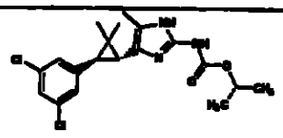
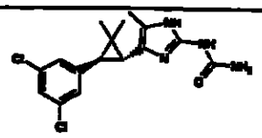
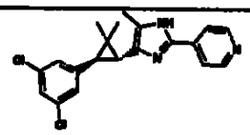
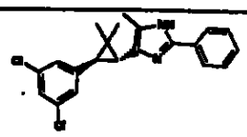
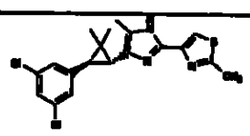
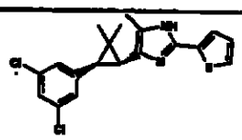
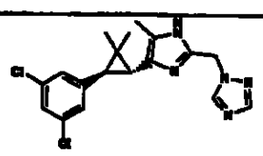
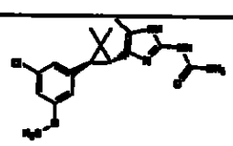
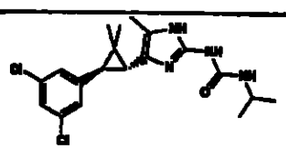
45		276
46		287
47		287
48		313
49		275
50		293
51		301
52		343
53		258

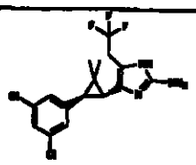
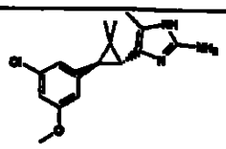
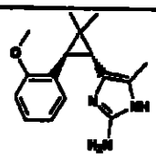
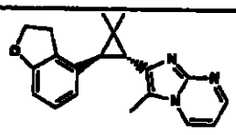
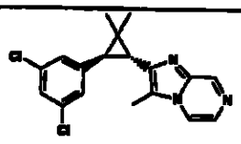
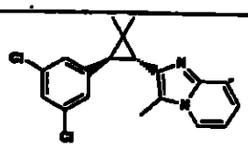
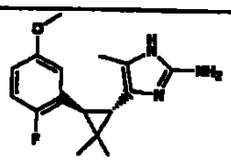
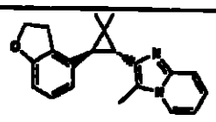
168
167

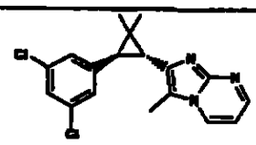
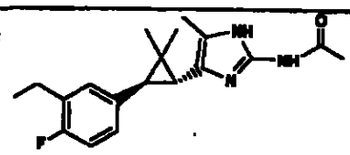
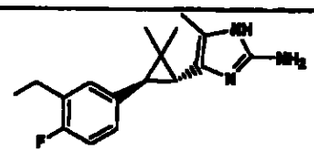
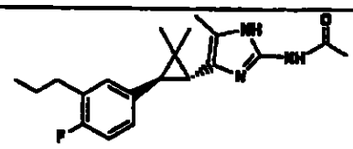
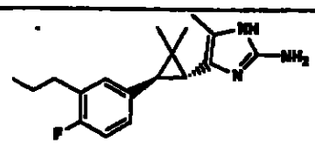
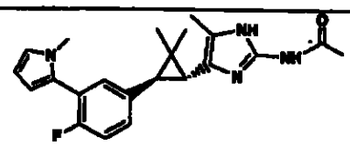
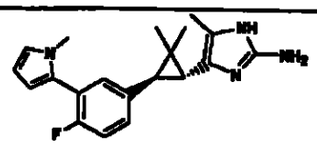
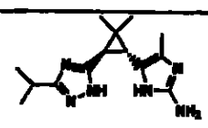
54	 quiral	301
55	 quiral	269
56		307
57		261
58		283
59		309
60		276

61		290
62		276
63		304
64		310
65		272
66		296
67		314
68		272

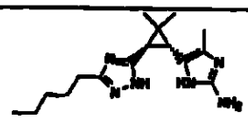
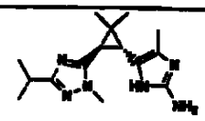
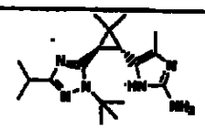
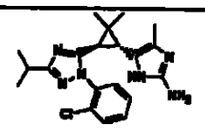
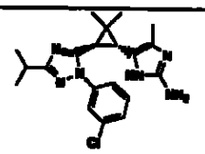
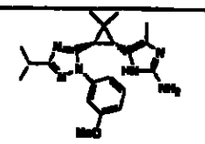
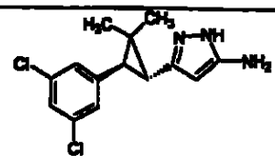
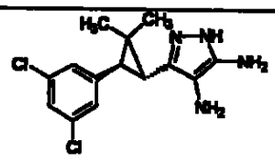
69		306
70		380
71		338
72		395
73		350
74		381
75		372

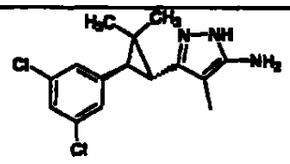
76		396
77		353
78		372
79		371
80		392
81		377
82		376
83		347
84		395

85		378
86		306
87		272
88		320
89		346
90		345
91		290
92		319

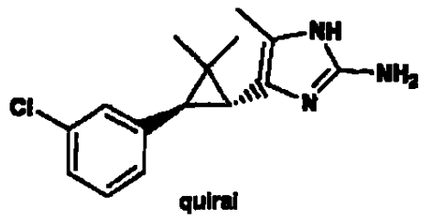
93		346
94		330
95		288
96		344
96a		302
96b		381
96c		339
97		275

AF 173

98		303
99		289
100		331
101		385
102		385
103		381
104		296
105		311

106		310

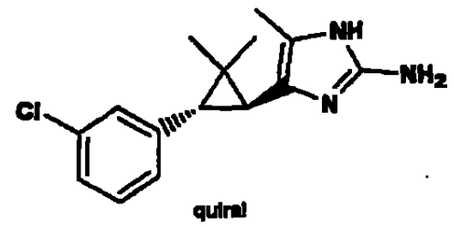
Ejemplo 107



quiral

Este compuesto se preparó en forma enantioméricamente pura sometiendo la mezcla racémica correspondiente del Ejemplo 14 a cromatografía sobre una columna quiral (CHIRACELL OD/hexano-isopropanol-trietilamina 90:10:0.1); MS: *m/z* 276 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108

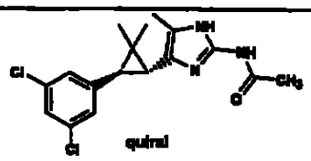
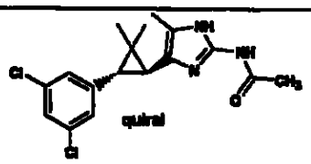
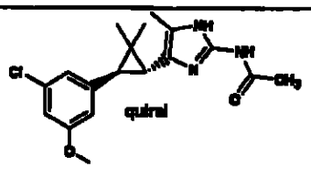
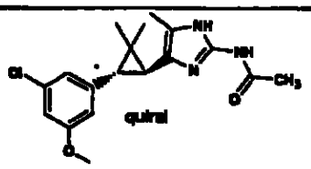
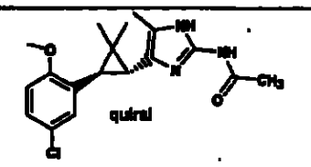
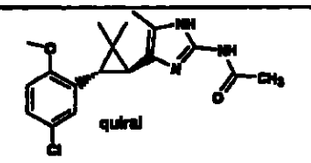
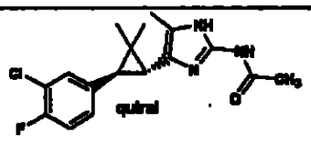


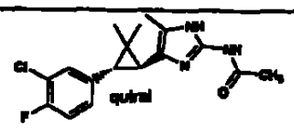
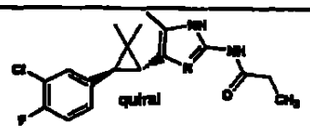
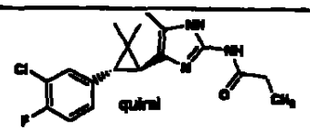
quiral

Este compuesto se preparó en forma enantioméricamente pura sometiendo la mezcla racémica correspondiente del Ejemplo 14 a cromatografía sobre una columna quiral (CHIRACELL OD/hexano-isopropanol-trietilamina 90:10:0.1); MS: *m/z* 276 $(M+H)^+$.

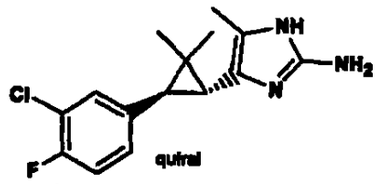
Los siguientes compuestos de los ejemplos 109 a 118 se prepararon volviendo a disolver las mezclas racémicas correspondientes como se describió por los Ejemplos 107 y 108 excepto que el hexano-isopropanol-trietilamina 95:5:0.1 se usó como el eluyente.

176

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: m/z (M+H)+
109		352
110		352
111		348
112		348
113		348
114		348
115		336

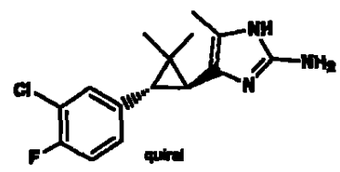
116		336
117		350
118		350

Ejemplo 119



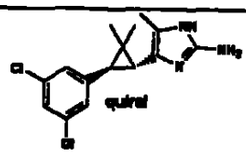
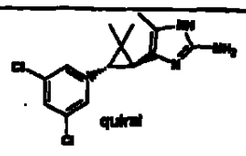
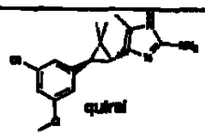
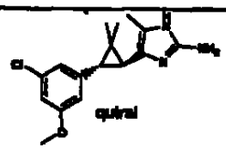
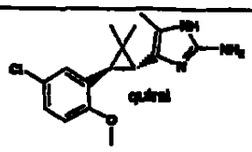
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 115 como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 14; MS: *m/z* 294 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120

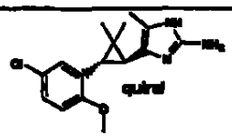


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 116 como se describió por la síntesis del compuesto del Ejemplo 14; MS: *m/z* 294 $(M+H)^+$.

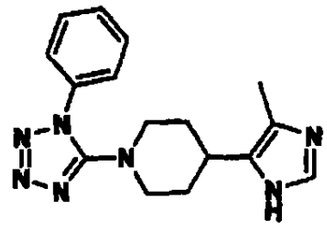
Los siguientes Ejemplos 121 a 126 se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito por la síntesis de los compuestos del Ejemplo 119 y 120.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: m/z $(M+H)^+$
121		310
122		310
123		306
124		306
125		306

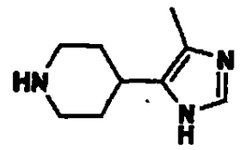
180
179

126		306

Ejemplo 127

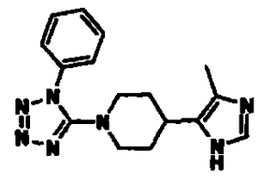


A.



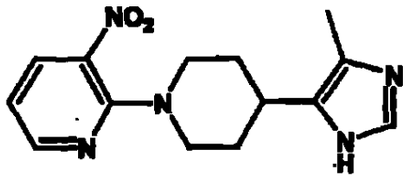
Este compuesto se preparó como se describió por Jegham, Samir et al (EP0507650).

B.



Una mezcla de 1-fenil-2-clorotetrazol (90.5 mg, 0.5 mmol), el compuesto de la parte A (82.5 mg, 0.5 mmol) y 0.1 mL de trietilamina en 1 mL de N-metilpirrolidinona se calentó a 120°C por 24 h, se concentró in vacuo y el residuo se sometió a HPLC preparativa (gradiente columna C18/agua-MeOH-TFA 90:10:0.1 a 10:90:0.1) para producir el compuesto del título como una goma pálida (62 mg); MS: *m/z* 310 $(M+H)^+$.

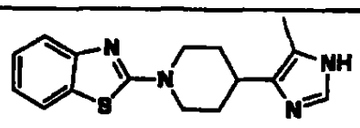
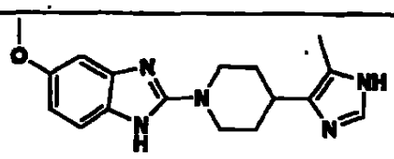
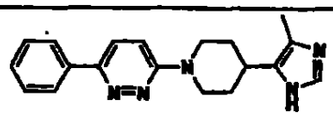
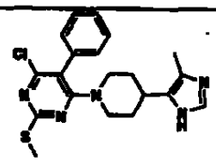
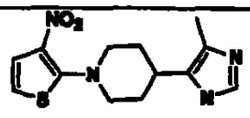
Ejemplo 128



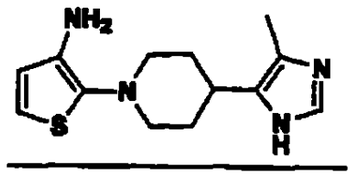
La mezcla del compuesto imidazol del Ejemplo 127 paso A (6.00 g, 25.19 mmol), 2-cloro-3-nitropiridina (4.39 g, 27.71 mmol) y base de Hunig (11.7 g, 90.7 mmol) en DMF (45 mL) se calentó a 85°C por toda la noche. Hasta la consumación, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y una solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa acuosa se

lavó con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo café resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (10% metanol en acetato de etilo con 0.1% de TEA) para dar 5.7 g (rendimiento: 79%) del compuesto del título como un sólido amarillo; MS: *m/z* 288 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 129 a 133 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

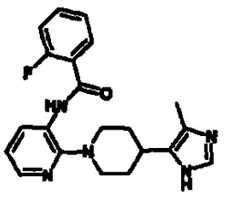
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
129		299
130		312
131		420
132		400
133		293

Ejemplo 134

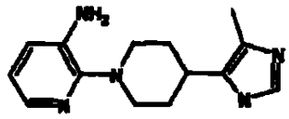


A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 133 (100 mg, 0.342 mmol) en EtOH/H_2O (1 mL : 1 mL) se adicionó sulfato ferroso. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1 hr. Luego el hidróxido de amonio acuoso (0.8 mL) se adicionó lentamente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el solvente se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido café; MS: *m/z* 263 $(M+H)^+$.

Ejemplo 135

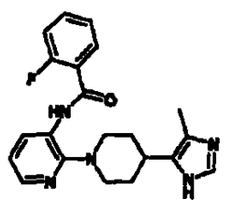


A.



A la solución del compuesto del Ejemplo 128 (100 mg, 0.348 mmol) en THF/MeOH (3 mL : 3 mL) se adicionó Pd/C. Un balón con hidrógeno se colocó sobre la reacción y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. Luego la mezcla de reacción se filtró y la solución se concentró para producir (67 mg, rendimiento 75%) del compuesto del título como un polvo café.

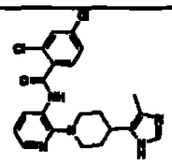
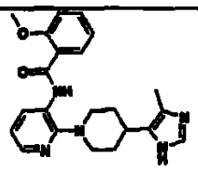
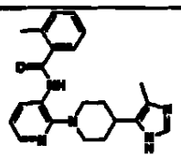
B.



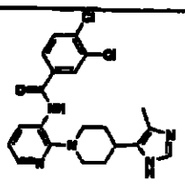
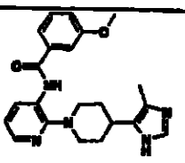
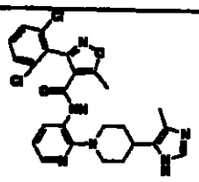
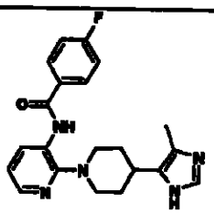
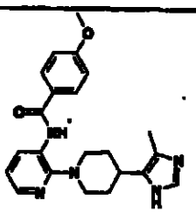
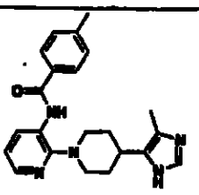
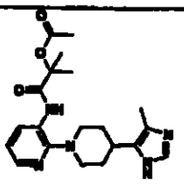
A una solución agitada del compuesto del

paso A (20 mg, 0.078 mmol) en THF (1 mL) se adicionó trietilamina (39 mg, 0.39 mmol), seguido por cloruro 2-fluorobenzoilo (37 mg, 0.233 mmol) en THF (0.2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se concentró y el crudo se purificó por HPLC preparativa como en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título como la sal de TFA; MS: *m/z* 380 $(M+H)^+$.

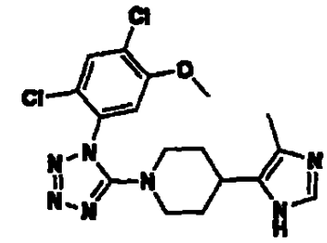
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 136 a 145 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
136		430
137		392
138		376

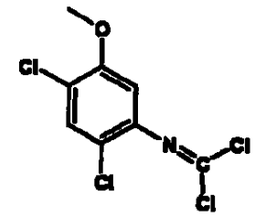
186
185

139		430
140		392
141		511
142		380
143		392
144		376
145		386

Ejemplo 146

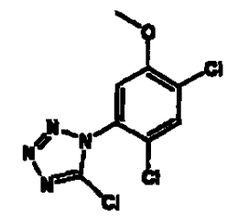


A.



El exceso de gas cloruro se burbujeó a través de una solución agitada de 3-metoxifenil-isotiocianato (2 g, 0.012 mol) en CCl_4 (50 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se mantuvo a TA por 24 horas. El solvente se eliminó bajo vacio para dar una mezcla cruda que contiene el compuesto del titulo.

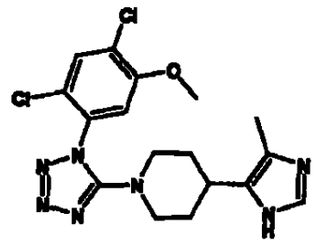
B.



188
187

A una solución agitada del compuesto crudo del paso A (3.26 g, 0.012 mol) en tolueno (25 mL) a temperatura ambiente se adicionó una solución de azida de sodio (1.17 g, 0.018 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.27 g, 0.84 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa se saturó con NaCl y la capa orgánica se separó. Luego la capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en hexano) para dar 1.5 g del compuesto del título como un sólido color canela.

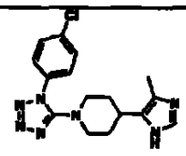
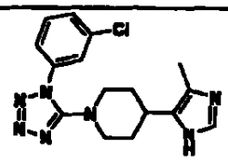
c.

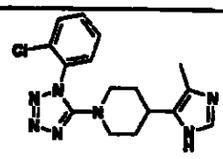
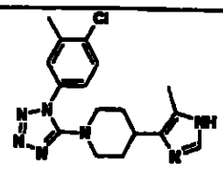
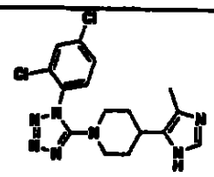
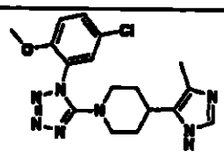
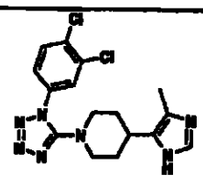
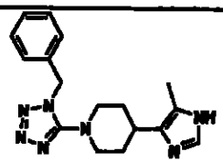
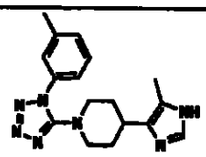


A una suspensión agitada del compuesto paso A del Ejemplo 127 (20 mg, 0.084 mmol) en

DMF (1 mL) se adicionó el compuesto del paso B desde antes (28 mg, 0.101 mmol), seguido por la adición de N,N-etildiisopropilamina (33 mg, 0.252 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (10 mg, 23%) como sal de TFA; MS: *m/z* 408 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 147 a 155 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

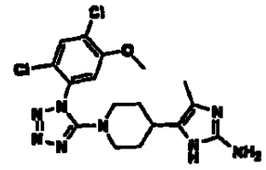
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
147		344
148		344

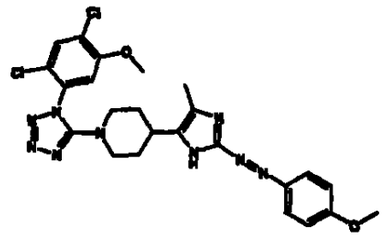
149		344
150		358
151		378
152		374
153		379
154		324
155		324

1991
190

Ejemplo 156

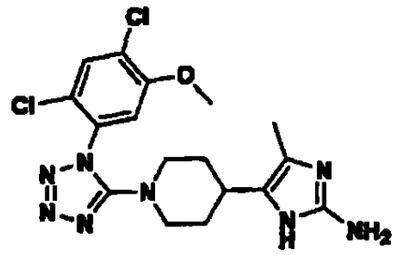
A.





A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 146 (28 mg, 0.044 mmol) en metanol a 0°C se adicionó Na_2CO_3 2 M en agua (2.5 mL), seguido por la adición de tetrafluoroborato de 4-metoxibencendiazonio (11 mg) en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 min. Luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio. Después el sulfato de magnesio se separó por filtración, el solvente se eliminó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo/naranja.

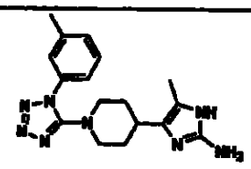
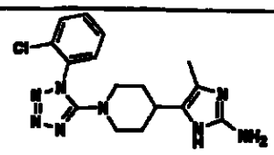
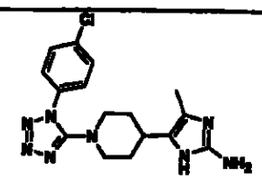
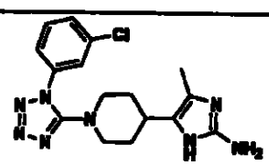
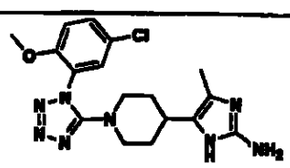
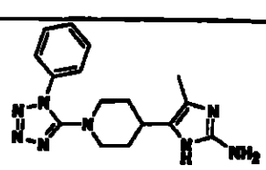
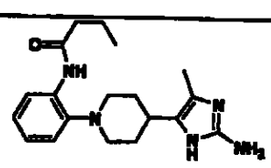
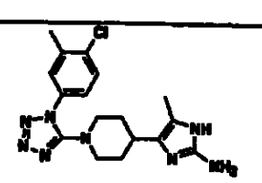
B.



El compuesto crudo del paso A se disolvió en 2% HCl en solución de metanol (10 mL). Luego, a esta solución amarilla se adicionó PtO_2 (10 mg) y la solución se agitó bajo hidrógeno por 30 min hasta que todo el color amarillo se dispersó. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para dar el compuesto del título (14 mg) como sal de TFA en rendimiento de 49%; MS: *m/z* 423 $(M+H)^+$.

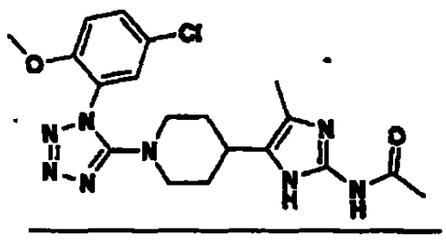
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 157 a 164 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

193
192

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
157		339
158		359
159		359
160		359
161		389
162		325
163		342
164		373

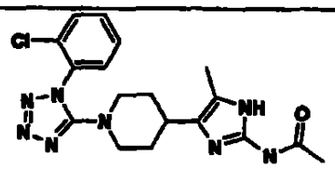
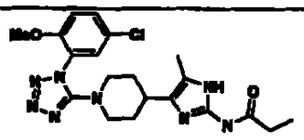
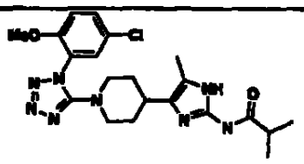
193

Ejemplo 165

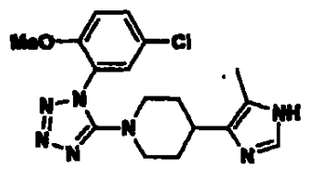


Una mezcla de la aminoimidazol (10 mg, 0.016 mmol) del Ejemplo 161, anhídrido acético (41 mg, 0.40 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se usó LC-MS para verificar la reacción. La reacción se enfrió rápidamente con NH3 2N en metanol (2 mL) y la agitación se continuó por 1 hr adicional. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió a HPLC preparativa (gradiente columna C18/agua-MeOH-TFA 90:10:0.1 a 10:90:0.1) para producir el compuesto del título (sólido blancuzco, 0.9 mg, rendimiento 85%) como una sal de TFA; MS: *m/z* 431 $(M+H)^+$.

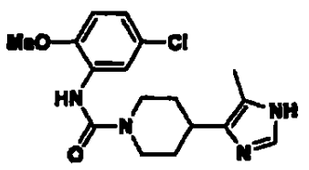
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 166 a 168 se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
166		401
167		445
168		459

Ejemplo 169



A.

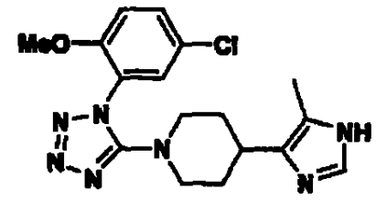


5-cloro-2-metoxifenilisocianato sólido

196
195

(0.77 g, 4.19 mmol) se adicionó a una solución que contiene 1.0 g (4.19 mmol) de la sal de bis clorhidrato de 4-(4-piperidina)-5-metilimidazol (paso A Ejemplo 127) y 935 mg (9.24 mmol) de trietilamina en 30 mL de CH_2Cl_2. La solución se agitó por 2 h a TA y se concentró para rendir 1.4 g de la urea deseada cruda como un sólido blanco. El material crudo se uso sin purificación adicional.

B.

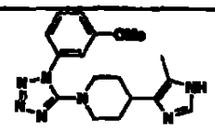


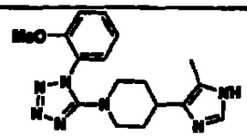
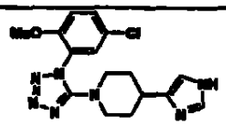
Una solución que consiste de 348 mg (1 mmol) de la urea del paso A y 0.93 mL (10 mmol) de $POCl_3$ en 10 mL de THF se calentó a 65°C por 4 h. La solución se concentró a presión reducida para rendir un aceite viscoso. Se adicionó una solución de 1,2,4-triazol en CH_3CN (10 mL de 0.5 M) y la mezcla de reacción se agitó a ta por 1 h. La solución se basificó con $NaHCO_3$ saturado y

194
196

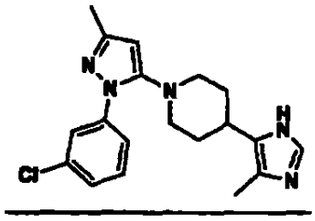
se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron para rendir 760 mg de un aceite amarillo viscoso. El residuo crudo se disolvió en 10 mL de MeOH, se trató con 2 mL de una solución de NaN_3 5 M en agua, y se calentó a 70°C por 5 h. La solución se concentró y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para rendir 250 mg de la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco; MS: *m/z* 374 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 170 a 172 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

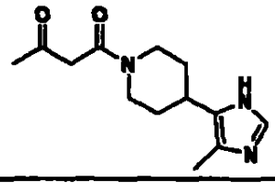
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
170		340

171		340
172		360

Ejemplo 173



A.

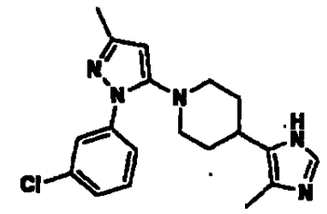


A una mezcla de 1.5 g (6.3 mmol) de sal de clorhidrato de 4-(5-metilimidazo-4-il)piperidina (el compuesto del Ejemplo 127, paso A) en 20 mL de DMF se adicionaron 1.5 g

199
198

(15.2 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente y se adicionaron por goteo 0.63 g (7.6 mmol) de diceteno. La mezcla resultante se agitó por 18 horas a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla residual se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa para dar 2.1 g (90%) del compuesto del título.

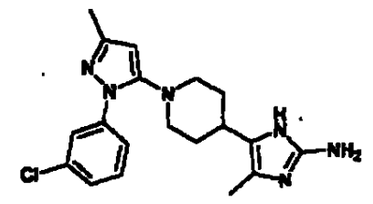
B.



A una solución de 100 mg (0.4 mmol) del compuesto del paso A y 72 mg (0.4 mmol) de 3-clorofenilhidrazina en 20 mL de etanol se adicionaron 6 µL de ácido metansulfónico (J. P. Bouillon, C. Ates, Z. Janousek, H. G. Viehe Tetrahedron Lett. 34, 1993, 5075). La solución se agitó por 4 horas a temperatura ambiente, se

adicionaron 100 µL de piridina y se concentró. El residuo se recuperó con 10 mL de piridina y 135 mg (0.88 mmol) de POCl3 a temperatura ambiente. La mezcla roja resultante se agitó por 18 horas a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recuperó con 10% metanol en agua y se purificó por HPLC preparativa para dar 30 mg (20%) del compuesto del título; MS: *m/z* 356 $(M+H)^+$.

Ejemplo 174

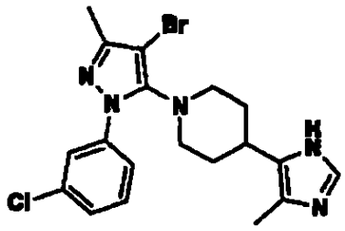


A una solución de 8 mg (0.02 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 173 en 5 mL de etanol se adicionaron 2 mL de solución de carbonato de sodio 2 M en agua a 0°C (A. Commercon, C. Gueremy, Tetrahedron Lett. 32,

1993, 1419). La solución se agitó por 5 min a 0°C y se adicionaron 4.4 mg (0.04 mmol) de tetrafluoroborato de 4-metoxifenil diazonio y se agitó por 2 horas a 0°C y luego se colocó en un refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La reacción luego se recuperó en 10 mL de metanol y se acidificó a pH 3 con una solución 2% ácido clorhídrico en metanol. A esta solución se adicionaron 2 mg de 25% p/p de PtO_2 y se hidrogenó a presión ambiental. La mezcla se agitó por 15 min al punto en que la mezcla se descolorizó. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se recuperó en una cantidad mínima de metanol y se adicionaron dos gotas de TFA y se purificó por HPLC preparativa para dar 4 mg (85%) del compuesto del título; MS: *m/z* 371 $(M+H)^+$.

Ejemplo 175

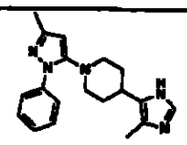
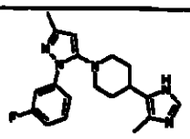
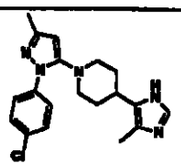
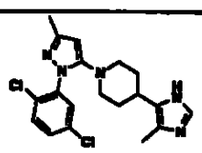
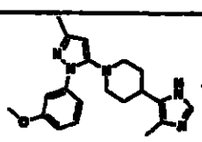
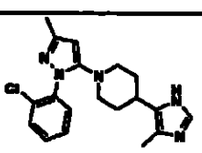
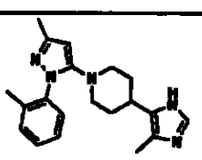
202
201



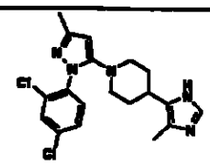
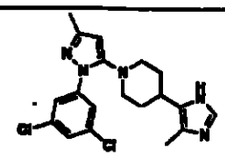
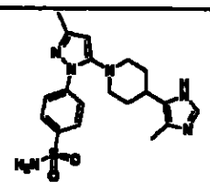
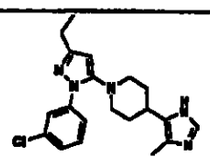
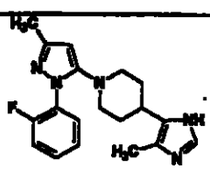
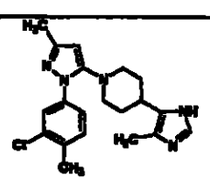
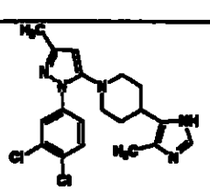
A una solución de 50 mg (0.14 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 173 en 5 mL de cloroformo y 2 mL de ácido acético se adicionó bromuro a 0°C. La solución se agitó por 1 hr a 0°C y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 para dar 23 mg (38%) del compuesto del título como sal de TFA; MS: *m/z* 434 $(M+H)^+$.

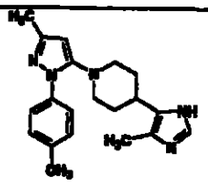
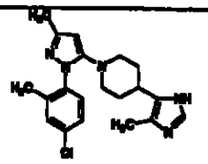
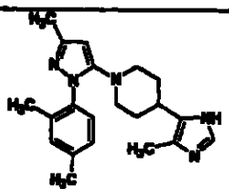
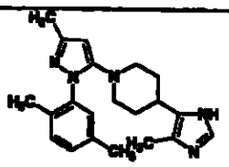
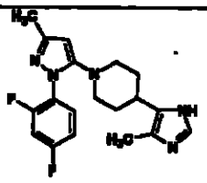
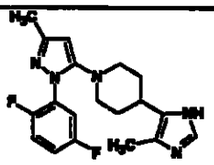
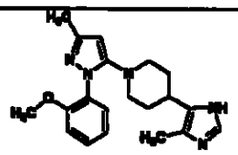
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 176 a 227 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

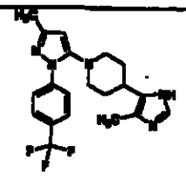
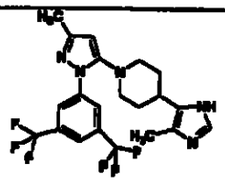
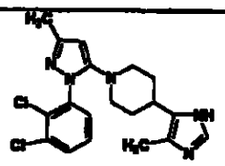
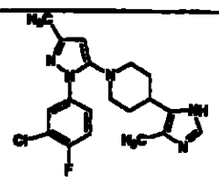
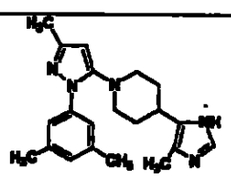
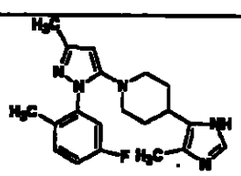
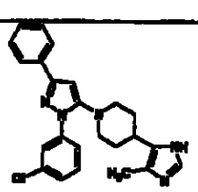
203
202

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
176		322
177		340
178		356
179		391
180		352
181		356
182		336

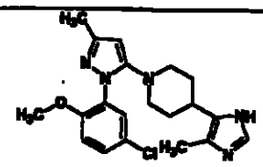
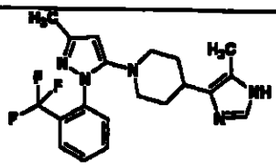
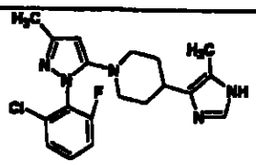
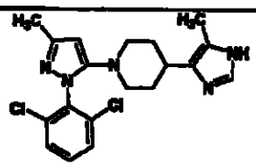
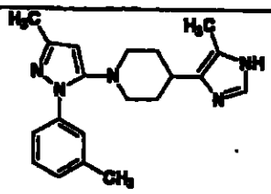
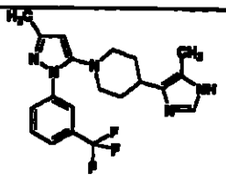
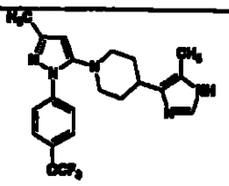
204
203

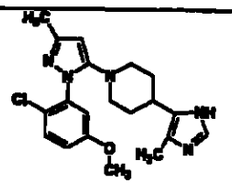
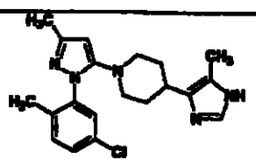
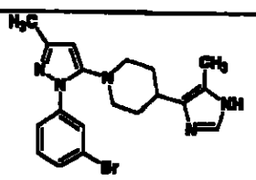
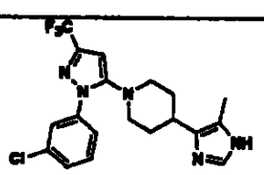
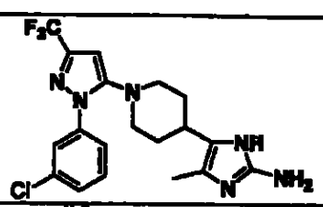
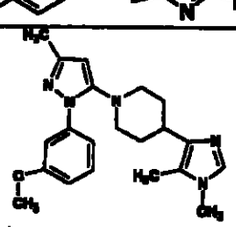
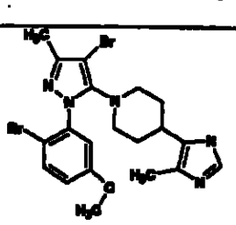
183		391
184		391
185		401
186		370
187		340
188		370
189		391

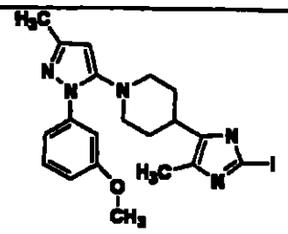
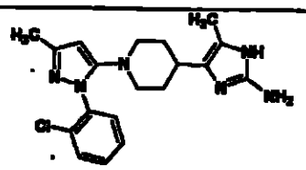
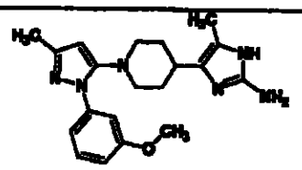
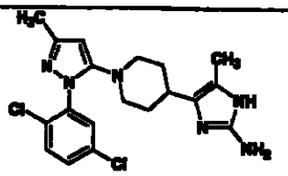
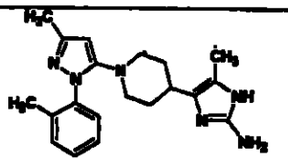
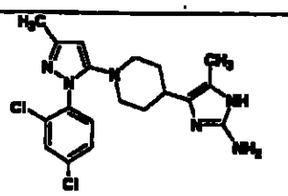
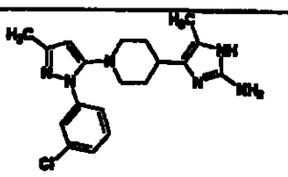
190		336
191		370
192		350
193		350
194		358
195		358
196		352

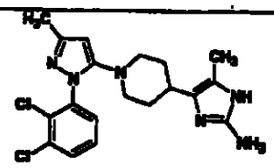
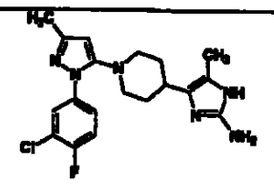
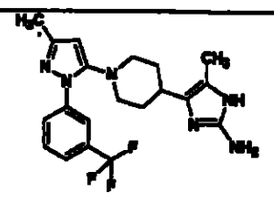
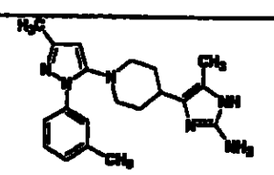
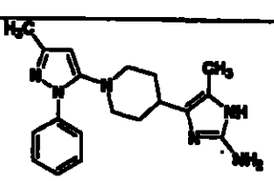
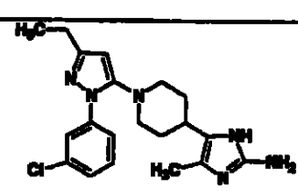
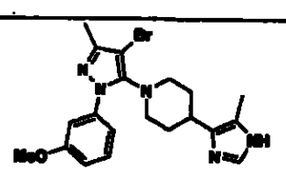
197		390
198		458
199		391
200		374
201		350
202		354
203		418

207
206

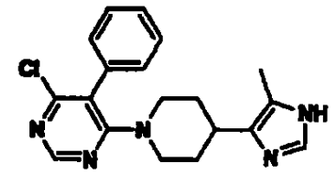
204		386
205		390
206		374
207		391
208		336
209		389
210		405

211		386
212		370
213		401
214		410
214a		425
214b		366
214c		510

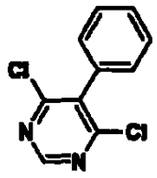
214d		478
215		371
216		367
217		406
218		351
219		406
220		371

221		406
222		389
223		405
224		351
225		337
226		385
227		431

Ejemplo 228



A.

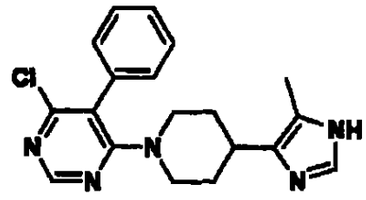


Una solución de NaOEt en EtOH se preparó disolviendo 460 mg (20 mmol) de sodio en 15 mL de EtOH. Se adicionaron 2-fenilmalonamida y formato de etilo de manera secuencial y la solución se calentó a 50°C por 5 h. La solución se enfrió y se adicionó agua para disolver la mayoría de la suspensión blanca espesa. La malonamida sin reaccionar no disuelta remanente se separó por filtración. El filtrado se acidificó y la dihidroxipirimidina se colectó por filtración. El producto crudo se secó bajo vacío para rendir 1.2 g de un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

212
211

La dihidroxipirimidina cruda se calentó a 100°C en 10 mL de $POCl_3$ por 2 h. El exceso de $POCl_3$ se eliminó bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró para rendir 950 mg de 4,6-dicloro-5-fenilpirimidina como un sólido blancuzco. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

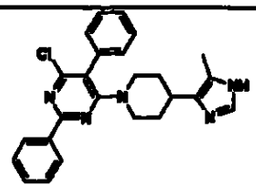
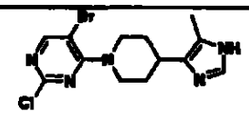
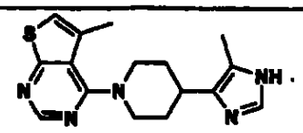
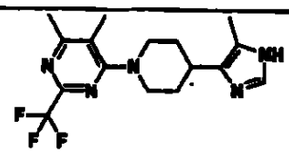
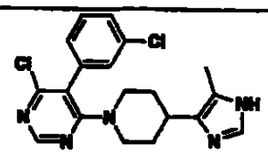
B.



Una suspensión de 237 mg (1.0 mmol) de la sal de bis clorhidrato del compuesto del paso A del Ejemplo 127 (225 mg, 1.0 mmol) de 4,6-dicloro-5-fenilpirimidina, y 276 mg (2 mmol) de K_2CO_3 en 5 mL de diglima se calentó a 150°C por 30 min. La solución se enfrió, se diluyó con MeOH y agua, y se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para rendir 480 mg del compuesto

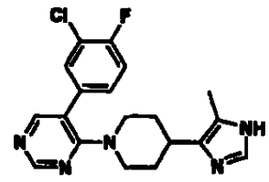
deseado como una sal de bis TFA; MS: *m/z* 354 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 229 a 233 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

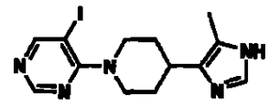
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
229		430
230		356
231		314
232		340
233		388

214
213

Ejemplo 234

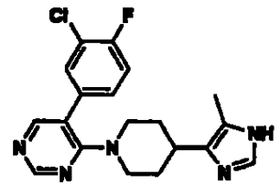


A.



El compuesto del título se preparó a partir de la 4-cloro-5-yodopirimidina de una manera similar a aquella descrita para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 228.

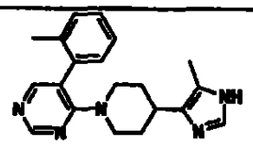
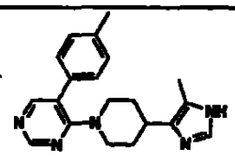
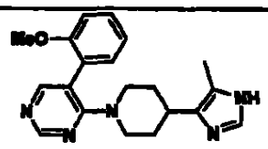
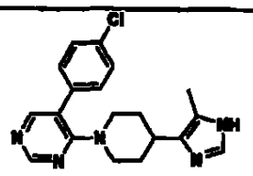
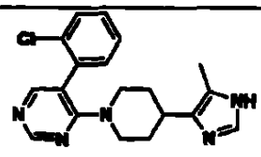
B.



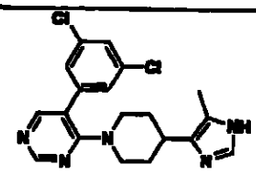
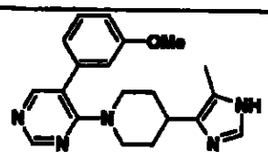
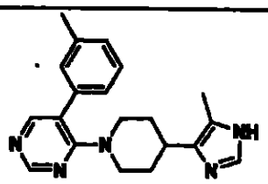
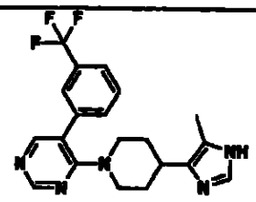
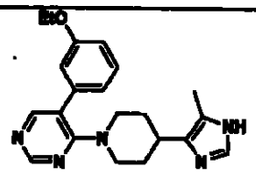
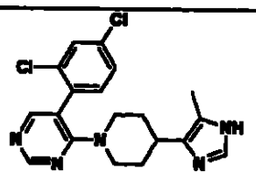
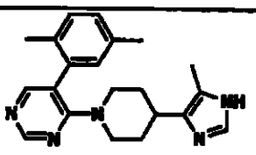
Una suspensión que consiste de 580 mg (1.57 mmol) de compuesto del paso A, 560 mg (3.2 mmol) de ácido 3-cloro-4-fluorofenil borónico, 6 mL de Na_2CO_3 1.0 M, y 50 mg de $(Ph_3P)_4Pd$ en 10 mL de DMF se calentó a 80°C por 24 horas. La

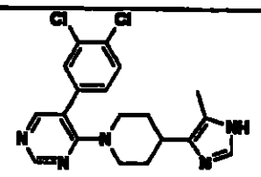
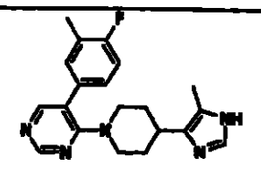
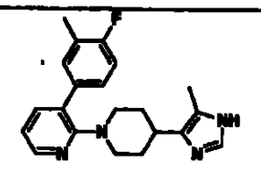
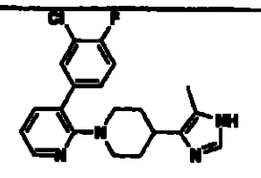
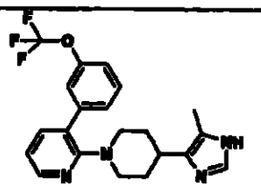
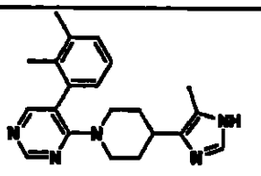
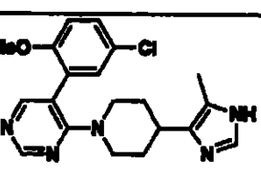
solución se filtró, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para rendir 616 mg de la sal de bis TFA del compuesto deseado como un aceite amarillo pálido; MS: *m/z* 372 $(M+H)^+$.

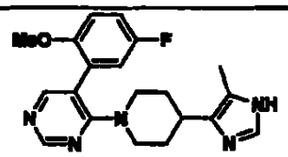
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 235 a 248c se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
235		334
236		334
237		350
238		354
239		354

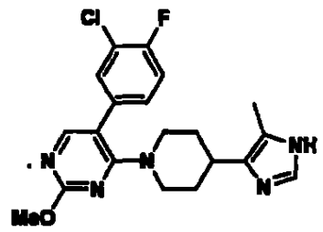
~~216~~
215

240		388
241		350
242		334
243		388
244		364
245		388
246		348

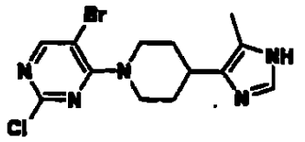
247		88
248		352
248a		351
248b		371
248c		403
249		348
250		384

251		368

Ejemplo 252

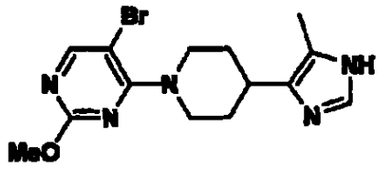


A.



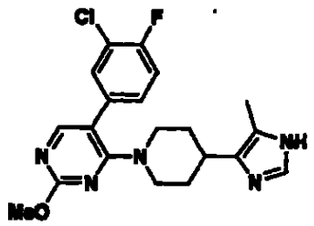
El compuesto del título se preparó a partir de la 5-bromo-2,4-dicloropirimidina de una manera similar a aquella descrita para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 228.

B.



La cloropirimidina del paso A (100 mg) se trató con exceso de NaOMe en MeOH a 50°C por 10 h. La solución se enfrió rápidamente con agua, se saturó con NaCl, y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para rendir 83 mg del producto como un sólido blanco. Ninguna purificación se requirió.

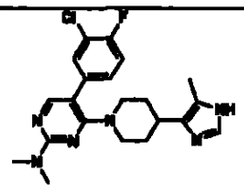
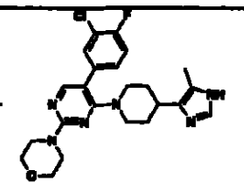
C.



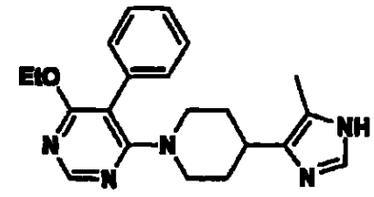
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del paso B y ácido 3-cloro-4-fluorofenil borónico de una manera similar a

aquella descrita por el Ejemplo 234 paso B; MS: *m/z* 402 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 253 a 254 se prepararon por los métodos similares a aquellos descritos anteriormente.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
253		415
254		457

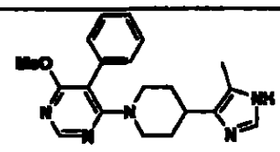
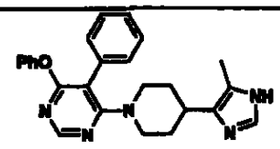
Ejemplo 255



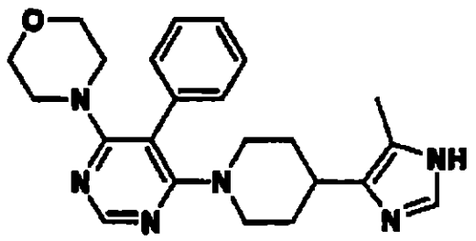
220

Una solución de 35 mg (0.06 mmol) de la sal de bis TFA del compuesto del Ejemplo 228 con exceso de NaOEt en EtOH se agitó a temperatura ambiente por 2 días y luego se calentó a 75°C por 6 horas. La solución se enfrió rápidamente con TFA y se purificó por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para rendir 13 mg de la sal de bis TFA del compuesto deseado como un aceite amarillo; MS: *m/z* 364 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 256-257 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

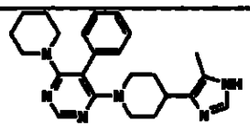
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
256		350
257		412

Ejemplo 258

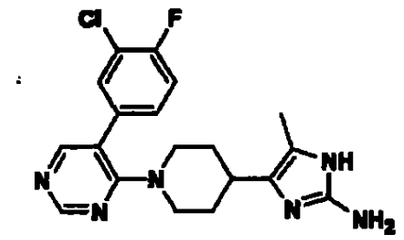


Una solución de 35 mg (0.06 mmol) de la sal de bis TFA del compuesto del Ejemplo 228 se calentó en 0.5 mL de morfolina pura a 80°C por 2 días. La solución se purificó directamente por HPLC preparativa (como se describió por el compuesto del título del Ejemplo 1) para rendir 34 mg de la sal de bis TFA del compuesto deseado como un aceite incoloro; MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$.

El siguiente compuesto del Ejemplo se preparó por los métodos descritos anteriormente.

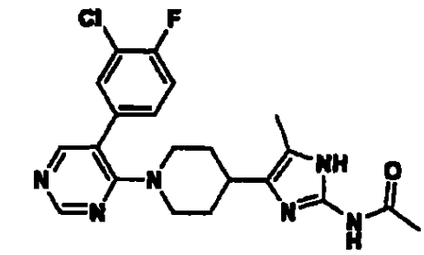
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$,
259		403

Ejemplo 260



Este compuesto se preparó de una manera similar a aquella descrita por el compuesto del título del Ejemplo 174; MS: *m/z* 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 261

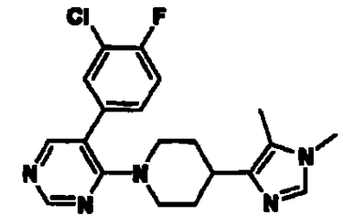


Este compuesto se preparó de una manera similar a aquella descrita por el compuesto del

223

título del Ejemplo 165; MS: *m/z* 429 $(M+H)^+$.

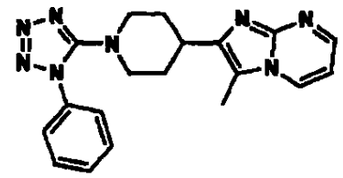
Ejemplo 262



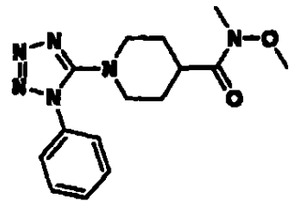
Se adicionó en forma de porciones exceso de MeI y carbonato de potasio a una solución caliente de 55 mg (0.092 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 234 en 3 mL de acetona. La reacción se detuvo cuando solo una huella del imidazol de partida se pudo detectar por análisis LC/MS de la mezcla de reacción. La solución se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice como gradiente (20:1:0.1 a 10:1:0.1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) para rendir 10 mg de una mezcla 10:1 de regioisómeros con el mayor siendo el compuesto del título; MS: *m/z* 386 $(M+H)^+$.

225
224

Ejemplo 263



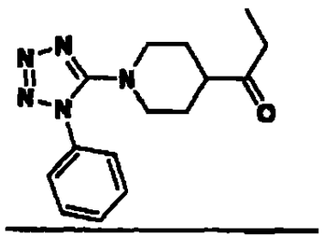
A.



A una mezcla del ácido isonipecotico (30.0 g, 23.2 mmol) y 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (4.20 g, 23.2 mmol) en DMF (25 mL) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (8.1 mL, 46.5 mmol). La mezcla se calentó a 135°C por 12 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicionó EDC (3.9 g, 204 mmol) y HOBT (2.8 g, 20.4 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (6.5 mL, 37.2 mmol) y clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (4.53 , 37.2 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 16 h, luego se dividió entre acetato de etilo (200 mL)

y agua (200 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera (200 mL) luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna (sílice, 70% acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (5.2 g, 72%).

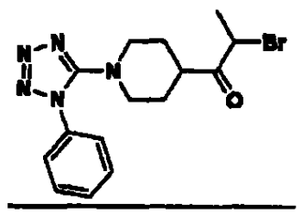
B.



A una solución de la amida Weinreb del paso A (1.89 g, 5.98 mmol) en THF (60 mL) a -78°C se adicionó por goteo una solución de bromuro de etil magnesio en THF (6.0 mL, 18.0 mmol). La solución se dejó calentar a -25°C durante 1.5 h, luego se enfrió rápidamente vertiéndola en HCl 1N agitada rápidamente. La solución se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato

de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera (200 mL) luego se secó (Na_2SO_4). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice, 40% acetato de etilo en hexanos a 60% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (1.43 g, 84%).

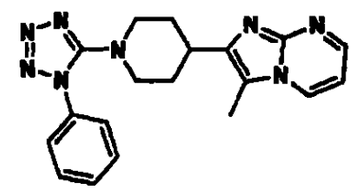
C.



A una solución de la cetona del paso B (1.35 g, 4.73 mmol) en THF (47 mL) a -78°C se adicionó por goteo LiHMDS en THF (4.8 mL, 4.73 mmol). Después de 1.5 h a -78°C una solución de N-bromosuccinimida (0.84 g, 4.73 mmol) en THF (5 mL) se adicionó vía cánula. La reacción se enfrió rápidamente con la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL). la mezcla se dividió entre acetato de etilo (150 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se lavó con

bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_3) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna instantánea (sílice, 30% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título (1.12 g, 65%).

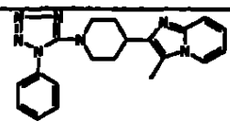
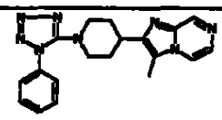
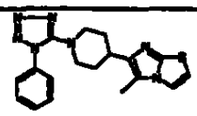
D.



Una solución del bromuro del paso C (41 mg, 0.11 mmol) y 2-aminopiridina (11.0 mg, 0.11 mmol) en DMF (1 mL) se calentó a 90°C por 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa como se describió por el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (22 mg, rendimiento 55%) como sal de ácido trifluoroacético; MS: *m/z* 361 $(M+H)^+$.

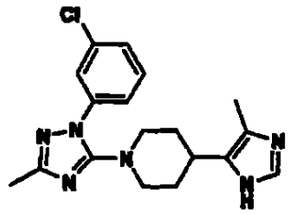
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 264 a 266 se prepararon de una manera

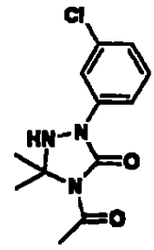
similar a aquella descrita anteriormente.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
264		360
265		361
266		366

Ejemplo 267

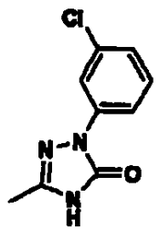
A.





Una solución de 3-clorofenilhidrazina (0.5 g) en 5 mL de acetona-agua (1:1) se calentó a temperatura de reflujo por 2 h y se concentró para producir la acetona hidrazona correspondiente como un sólido pegajoso naranja (rendimiento crudo cuantitativo). A una porción de este material (0.1 g, 0.55 mmol) en 1 mL de tolueno se adicionó una solución de acetilisocianato (102 mg, 1.2 mmol) en 0.25 mL de tolueno a TA y la mezcla se calentó a 105°C por 5 h en un tubo sellado. La mezcla se concentró y el residuo pegajoso se extrajo con éter. El extracto éter se concentró para producir el compuesto del título como un sólido pegajoso pálido (80 mg).

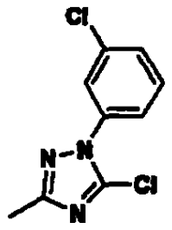
B.



El producto crudo de la parte A se disolvió en 3 mL de ácido acético-agua-ácido

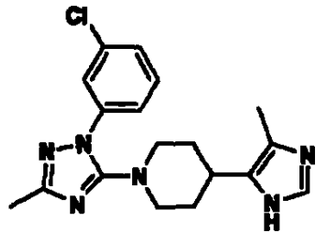
sulfúrico (10:1:0.2) y se calentó a 95°C por 15 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con agua para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (70 mg).

C.



El compuesto del paso B (50 mg) se calentó en 1 mL de $POCl_3$ puro a 100°C por 3 h, se concentró y el producto pegajoso café resultante se usó tal como en el siguiente paso.

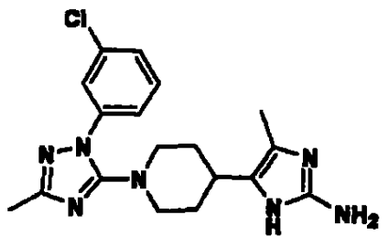
D.



231
231

Una mezcla del producto crudo del paso C (50 mg), la imidazolil piperidina del Ejemplo 127, paso A (66 mg) y trietilamina (0.1 mL) en 0.5 mL de N-metilprolidinona se calentó a 125°C por 24 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto crudo. Este se purificó por HPLC preparativa como se describió por el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título como un sólido pegajoso amarillo (26 mg, sal de TFA), MS: *m/z* 357 $(M+H)^+$.

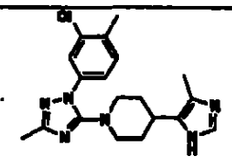
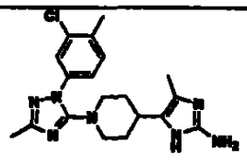
Ejemplo 268



Este compuesto se preparó de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del

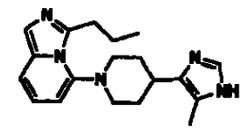
compuesto del título del Ejemplo 174, sólido pegajoso café (sal de TFA), MS: *m/z* 372 $(M+H)^+$.

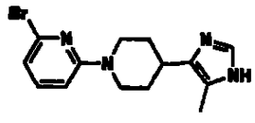
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 269-270 se prepararon empleando los procedimientos descritos aquí.

Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: $(M+H)^+$
269		371
270		386

Ejemplo 271

A.

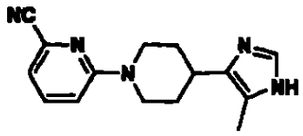




A una solución del intermediario piperidina del paso A, Ejemplo 127 (5.0 g, 21.1

mmol) en DMF (150 mL) se adicionó DBU (9.46 mL, 63.3 mmol) seguido por 2,6-dibromopiridina (6.5 g, 27.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 9 hrs bajo nitrógeno. Luego el solvente se eliminó por evaporación rotatoria bajo alto vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice usando 10% metanol en diclorometano como el eluyente para dar el compuesto del título (6.6 g, rendimiento 98%).

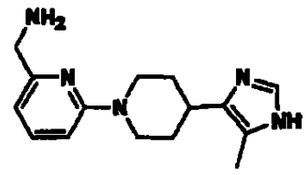
B.



Una mezcla del compuesto del paso A (1.0 g, 3.1 mmol) y CuCN (558 mg, 6.23 mmol) en DMF (31 mL) se calentó a 150°C bajo nitrógeno por 16 horas. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (100 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El sólido se colectó, se suspendió en TFA (50 mL) y se agitó con ultrasonicación por 5 minutos. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se hizo pasar a través de un cartucho de fase inversa

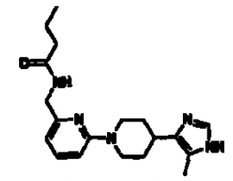
(sílice C18) usando 30% metanol en agua como el eluyente. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título como un sólido (398 mg, rendimiento 48%).

C.



A una solución del compuesto del paso B (547 mg, 2.0 mmol) en metanol (50 mL) se adicionó HCl concentrado (0.4 mL) y paladio sobre carbón (10%). La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atm de hidrógeno por 14 horas, luego el matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato.

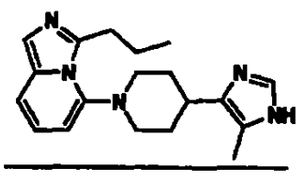
D.



A una solución del compuesto del paso C

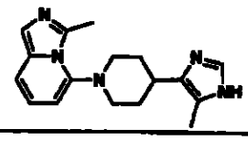
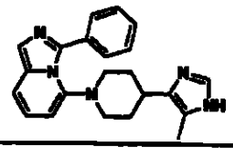
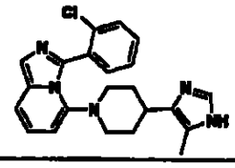
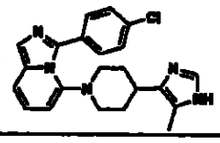
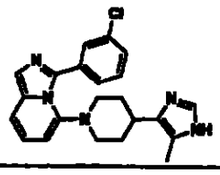
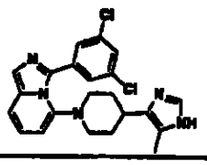
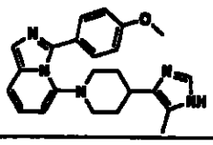
(245 mg, 0.80 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0°C se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0.94 mL, 5.42 mmol) seguido por cloruro de butirilo (0.28 mL, 2.7 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 30 minutos. El análisis de TLC (10% metanol en diclorometano) , mostró la presencia de un intermediario diacilado (Rf = 0.8). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó de manera secuencial con agua (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después el sulfato de sodio se filtró, el solvente se eliminó. El material crudo resultante se recuperó en metanol (5 mL) y se trató con 2 gotas de hidróxido de sodio acuoso 15%. Después de 5 minutos, la solución se volvió acídica con TFA y se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (205 mg, rendimiento 67%) como un aceite rojo pálido.

E.

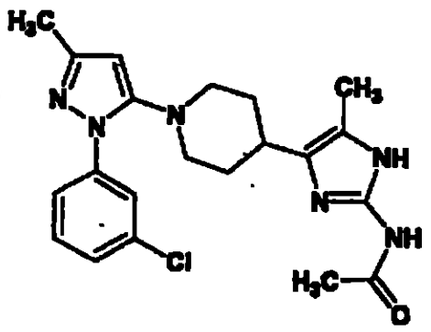


Una solución del compuesto del paso D (72 mg, 0.21 mmol) en POCl3 (5 mL) se calentó a 80°C por 12 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente por la adición por goteo de la solución a hielo. Después de que se fundió el hielo remanente, la solución acuosa se volvió básica (pH 8-9) con hidróxido de amonio concentrado. La suspensión resultante luego se extrajo con diclorometano (100 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el solvente se eliminó y el crudo resultante se recuperó en una solución de 30% metanol en agua y se trató con 3 gotas de TFA para dar un precipitado. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (67 mg, rendimiento 98%); MS: *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 272 a 278 se prepararon por los métodos descritos anteriormente.

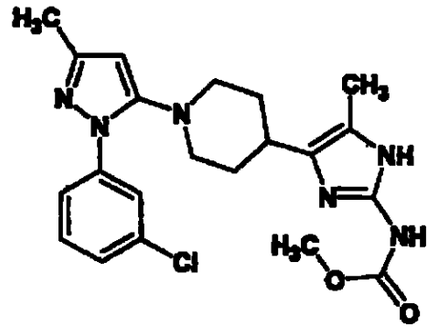
Ejemplo #	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
272		296
273		358
274		392
275		392
276		392
277		427
278		388

Ejemplo 279



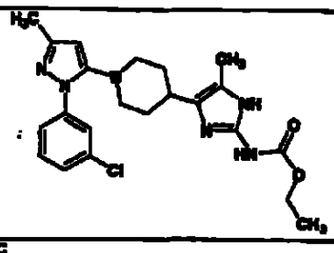
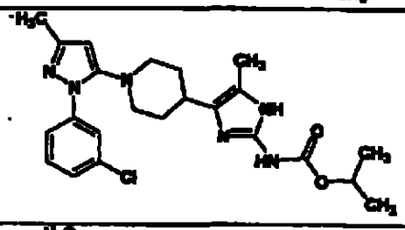
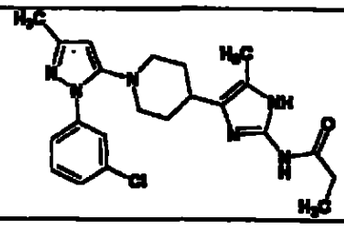
A una solución de 15 mg (0.04 mmol) del compuesto del titulo 174 en 5 mL de diclorometano a 0°C se agregó 56 µL (0.8 mmol) de cloruro de acetilo seguido por 11 µL de trietilamina. La solución se agitó por 30 minutos y se agregó 5 mL de NH_3 2M en metanol. La solución resultante se agitó por 4 horas y el solvente se removió. La mezcla residual se purificó por HPLC preparativa para dar 2 mg (al 10%) del compuesto del titulo como un sal TFA; MS: m/z 413 (M+H)+.

Ejemplo 280

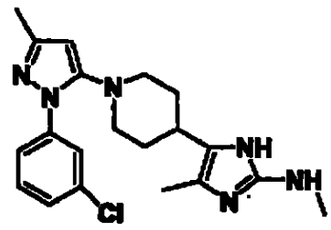


A una solución de 8 mg (0.02 mmols) del compuesto del titulo 174 en 5 mL de DMC a 0°C se agregó 23 µL (0.3 mmol) de cloroformiato de metilo seguido por 11 µL de trietilamina. La solución de la reacción se agitó por 2 horas y se agregó 5 mL de NH_3 2M en metanol. La solución resultante se agitó por 18 horas y se concentró. La mezcla residual se purificó por HPLC preparativa para dar 1.2 g (al 15%) del compuesto del titulo como una sal TFA; MS: m/z 429 $(M+H)^+$.

Los compuestos de los Ejemplos 281-283 siguientes se prepararon usando los procedimientos descritos para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 279 y 280

No. Ejemplo	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
281		443
282		457
283		427

Ejemplo 284

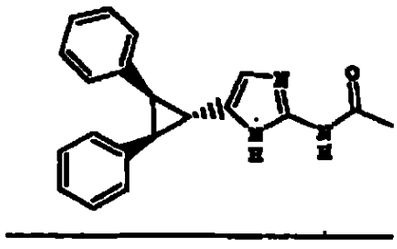


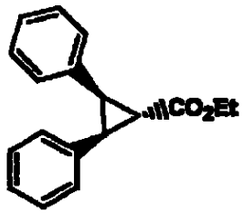
A una solución de 10 mg (.027 mmol) del compuesto del titulo 174 en 5 mL de metanol, se

agregó 5 mg (.04 mmol) de 1H-benzotriazol-1-metanol (A.R. Katritzky, R.P. Musgrave, B. Rachwal, C. Zaklika, Heterocycles, 41, 1995, 34). La solución se agitó por 15 horas a temperatura ambiente y se agregó 2 mg (.04 mmol) de borohidruro de sodio. La solución se agitó por 6 horas a temperatura ambiente y se acidificó con TFA. La solución se purificó con HPLC preparativa para dar 1 mg (al 10%) del compuesto del titulo como una sal TFA; MS: m/z 385 $(M+H)^+$.

Ejemplo 285

A.



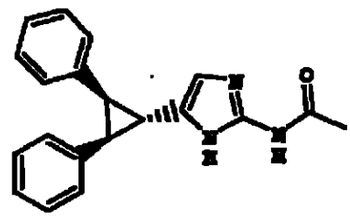


2,3-cis-difenilciclopropancarboxilato de etilo

243
242

Una solución de hexacloroantimonato de tris(4-bromofenil)aminio (245 mg) en diclorometano (10 mL) se enfrió en un baño frió y se purgó con nitrógeno por 1 hora. A esta se le agregó una solución de cis-estibeno (180 mg) y diazoacetato de etilo (1.14 g) en diclorometano (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 saturada en metanol (5 mL), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del titulo crudo (0.1 g) el cual se usó sin purificación.

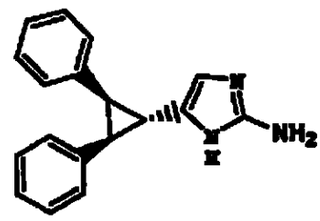
B.



El éster de la parte A puede ser convertido al ácido correspondiente vía saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante

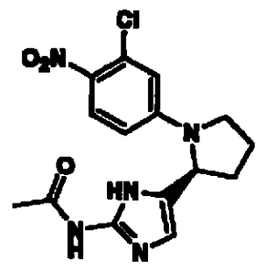
puede ser convertido al compuesto del titulo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, partes B, C, D y E.

Ejemplo 286



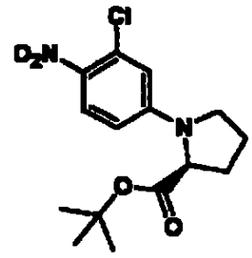
Este compuesto puede ser preparado del compuesto del titulo del Ejemplo 285 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14.

Ejemplo 287

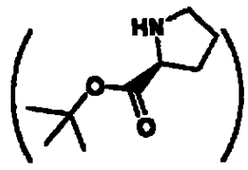


245
244

A.



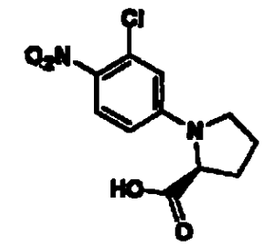
A una solución de éster terc-butílico de L-prolina



(1.06 g, 7.5 mmol) en DMSO seco (10 mL) se agregó 3-cloro-4-nitrofluorobenzeno (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 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 <u>in vacuo</u>. La purificación del residuo crudo en gel de sílice (7:3/EtOAc-hexanos) proporcionó 1.98 g (al 90%) de un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 2.7 Hz), 6.92 (1H,

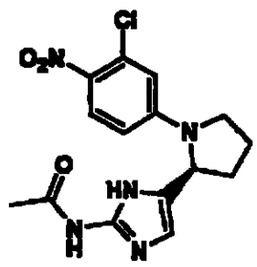
d, J = 9.3 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.9 Hz), 3.35 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.38 (9H, s).

B.



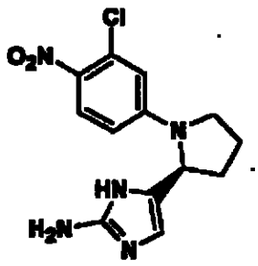
El compuesto de la parte A (0.44 g, 1.5 mmol) se disolvió en 1:1 CH_2Cl_2-ácido trifluoroácetico (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se azetropió con tolueno para proporcionar 350 mg del compuesto del titulo como un sólido marrón. ^1H NMR (CD_3OD) δ 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).

C.



Este compuesto puede ser preparado del compuesto de la parte B usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 partes B, C, D y E.

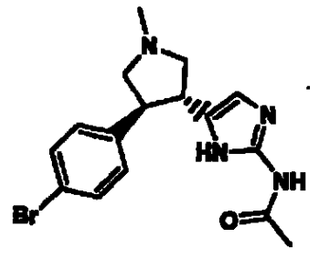
Ejemplo 288

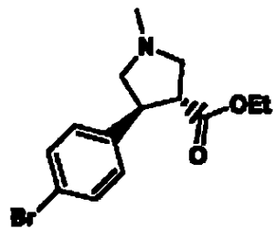


Este compuesto pude ser preparado del compuesto del titulo del Ejemplo 287 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14.

Ejemplo 289

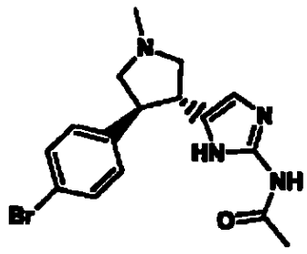
A.





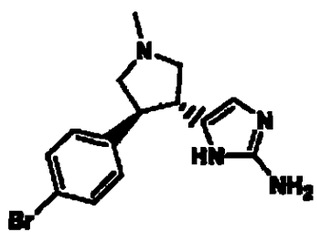
Una mezcla de 4-bromocinamato de etilo (0.5 g, 2 mmol), sarcosina (0.19 g, 2.2 mmol) y paraformaldehido (0.19 g, 6.4 mmol) en benceno (50 mL) se agitó por 10 horas a reflujo con remoción continua de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el producto deseado (0.21 g).

B.



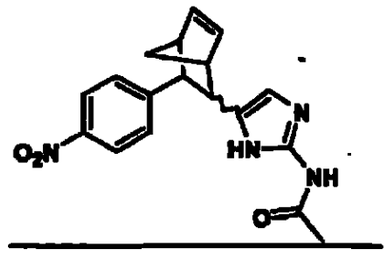
El éster de la parte A puede ser convertido al ácido correspondiente vía saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante puede ser convertido al compuesto del titulo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, partes B, C, D y E.

Ejemplo 290

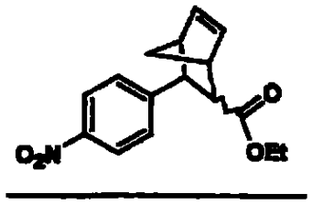


Este compuesto puede ser preparado del compuesto del titulo del Ejemplo 289 usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 14.

Ejemplo 291

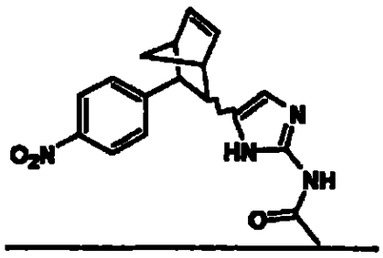


A.



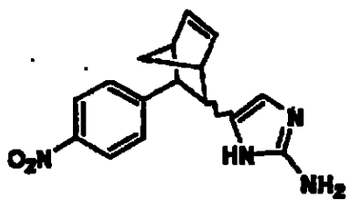
A una solución de 4-nitrocinamato de etilo (0.5 g, 2.2 mmol) y ciclopentadieno (0.17 g, 2.7 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó una solución 1M de cloruro de dietilalumio (2.6 mL, 2.6 mmol) en hexano a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C por 1.5 horas y se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. La solución se lavó con una solución 1N de NaOH, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos/1:4) para dar el producto deseado (0.39 g) como una mezcla 4:1 de 2 isómeros.

B.



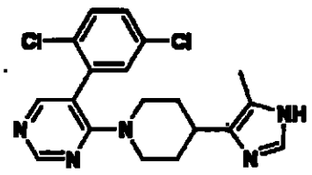
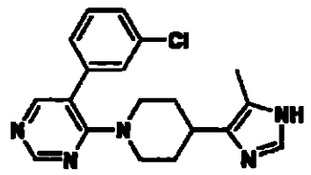
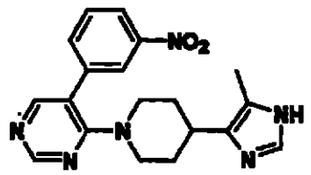
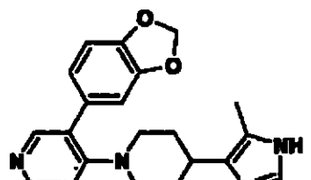
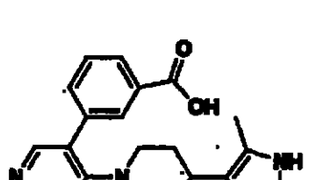
El éster de la parte A puede ser convertido al ácido correspondiente vía saponificación con KOH en una mezcla de agua y dioxano. El ácido resultante puede ser convertido al compuesto del titulo usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, partes B, C, D y E.

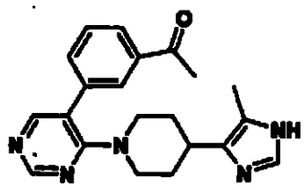
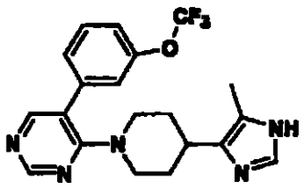
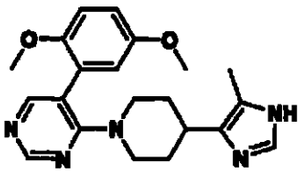
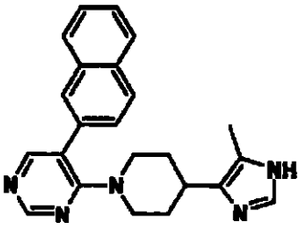
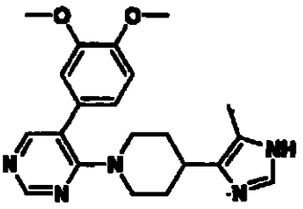
Ejemplo 292

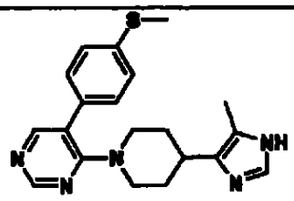
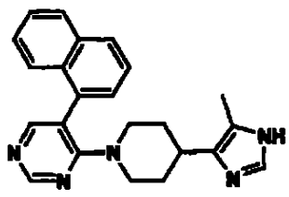


Este compuesto puede ser preparado del compuesto del titulo del Ejemplo 291 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 14.

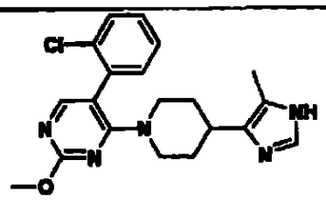
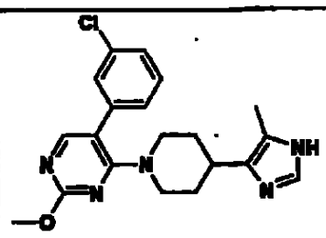
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 293 a 304 se prepararon de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 234.

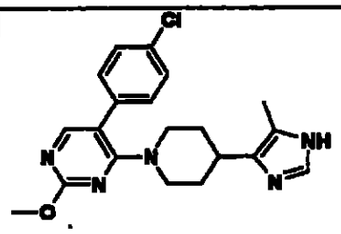
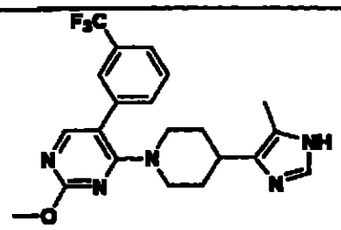
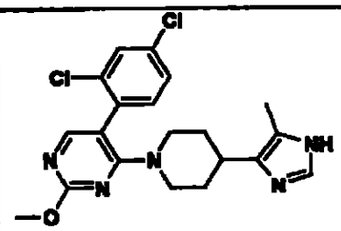
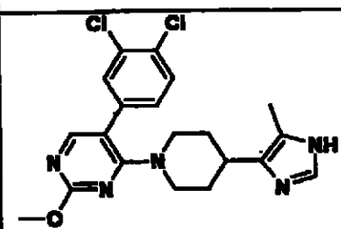
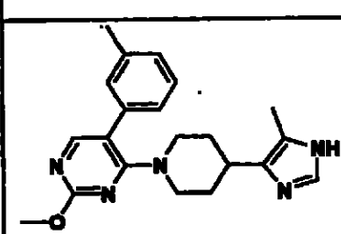
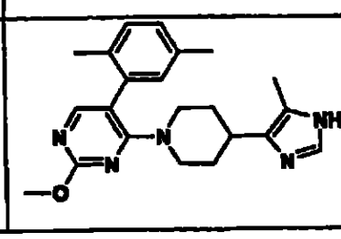
No. Ejemplo	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
293		388
294		354
295		367
296		364
297		364

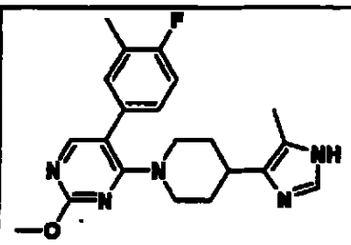
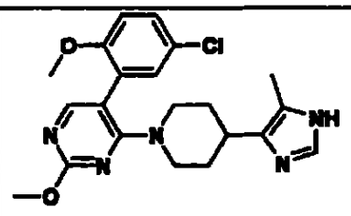
298		362
299		404
300		380
301		370
302		380

303		366
304		370

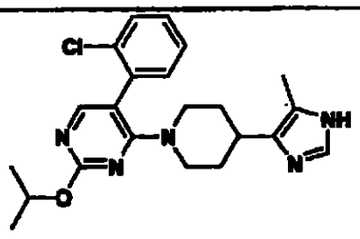
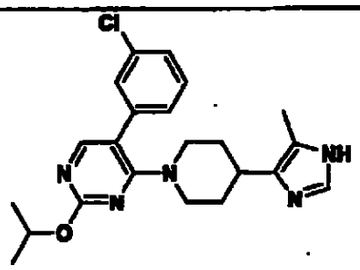
Los siguientes compuestos de los Ejemplos 305 a 314 se prepararon de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 252.

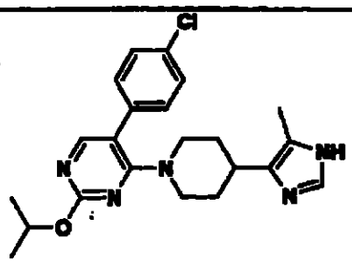
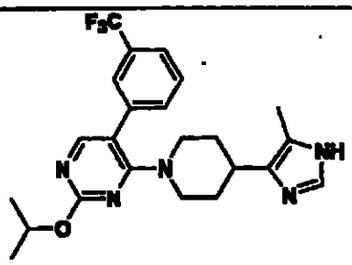
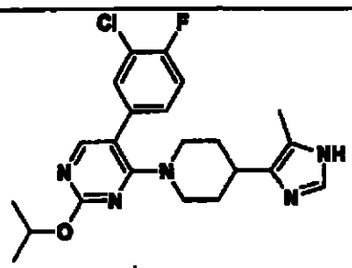
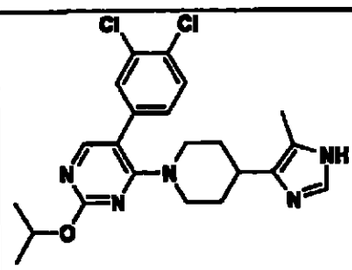
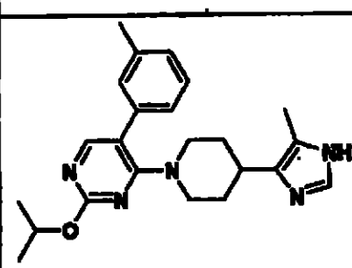
No. Ejemplo	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
305		384
306		384

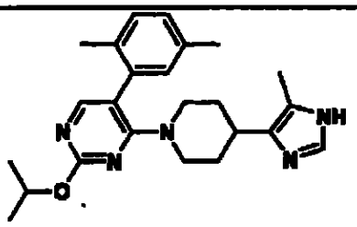
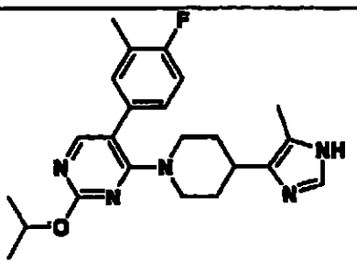
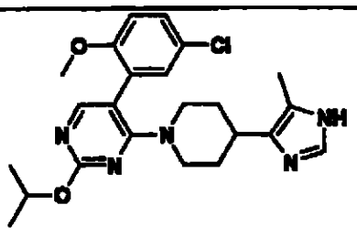
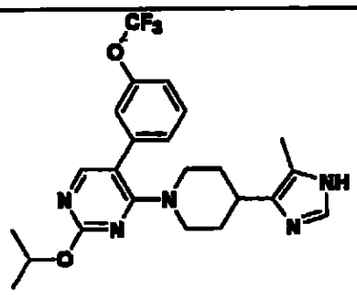
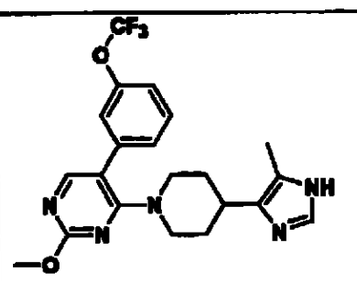
307		384
308		418
309		418
310		418
311		364
312		378

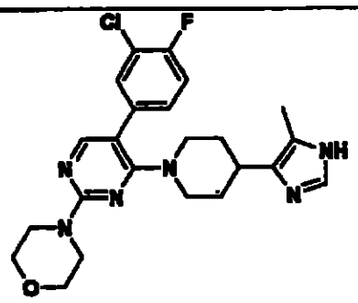
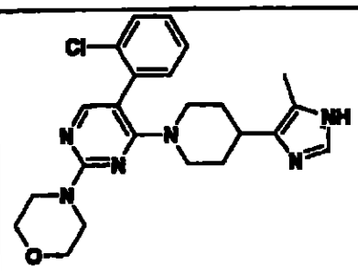
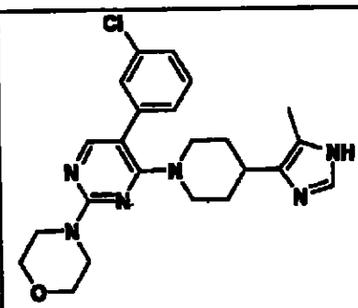
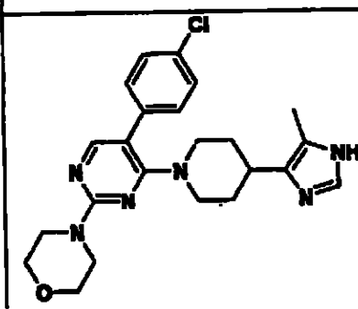
313		382
314		414

Los siguientes ejemplos se prepararon en una manera similar que la que se describe para la preparación del Ejemplo 252.

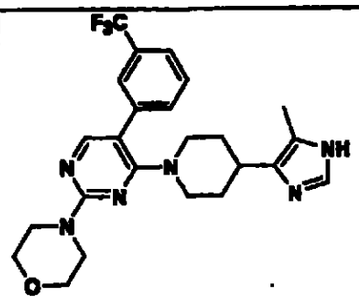
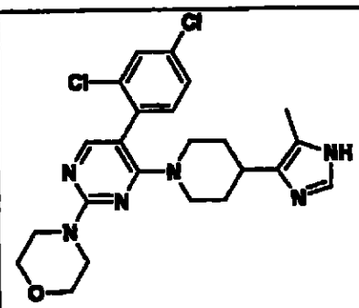
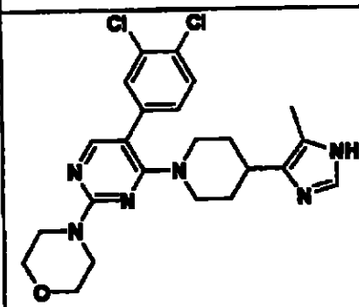
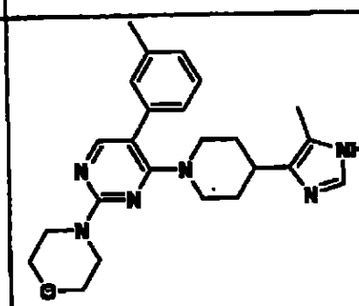
No. Ejemplo	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
315		412
316		412

317		412
318		446
319		430
320		446
321		392

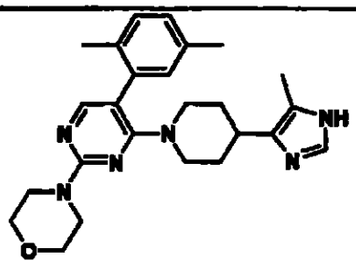
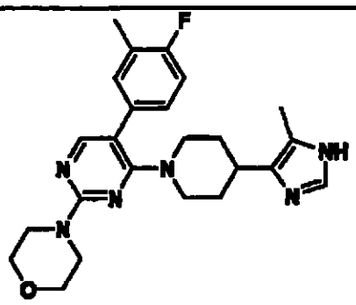
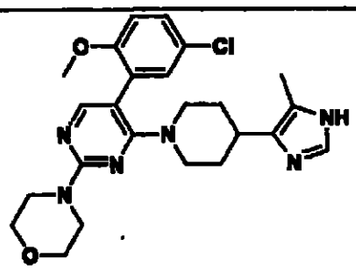
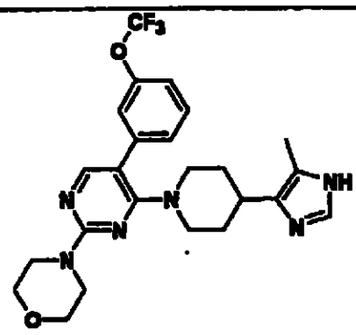
322		406
323		410
324		442
325		462
326		434

327		457
328		439
329		439
330		439

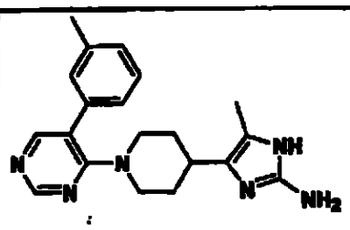
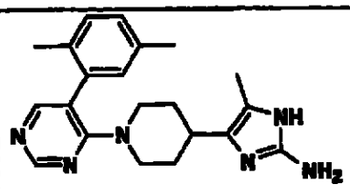
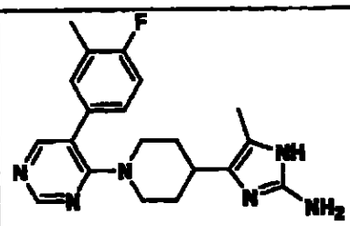
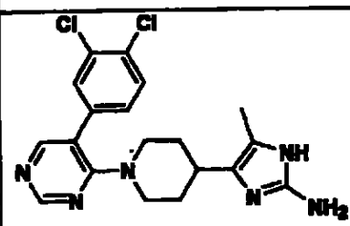
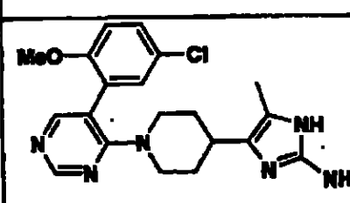
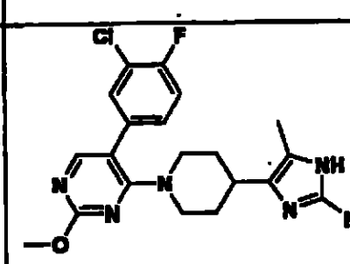
260
259

331		473
332		473
333		473
334		419

260

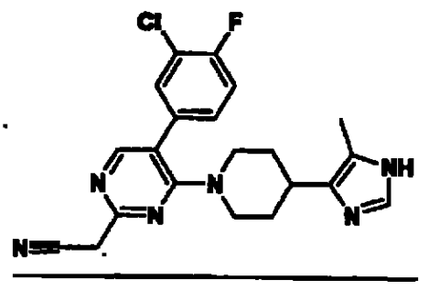
335		433
336		437
337		469
338		489

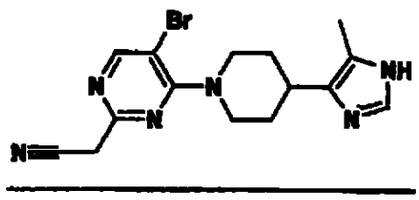
Los siguientes ejemplos se prepararon en una manera similar a la que se describe para la preparación del Ejemplo 174.

339		349
340		363
341		367
342		403
343		399
344		417

Ejemplo 345

A.

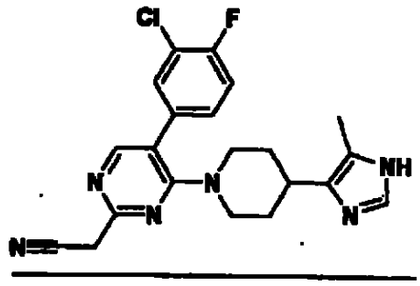




Se agregó borohidruro de sodio (270 mg de 60%, 7 mmol) a una solución de cianoacetato de terc-butilo (850 mg, 6 mmol) en THF (20 mL). Después de la agitación por 15 minutos, la pirimidina sólida del ejemplo 252 parte A (1.0 g, 2.8 mmol) se agregó y la solución se calentó a 60°C por 2 días. El anión de cianoacetato de terc-butilo adicional en THF (30 mL), preparado de 1.7 g (12 mmol) de cianoacetato de terc-butilo y 560 mg de NaH al 60% (14 mmol), se agregó y la temperatura se incrementó a 85°C. La solución se agitó a tal temperatura por unas 24 horas adicionales. La solución se neutralizó a un pH de 7 y se extrajo con EtOAc. Los extractos EtOAc combinados se

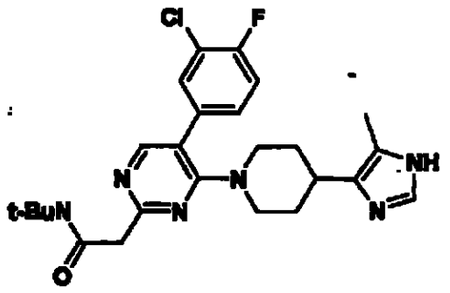
secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo crudo obtenido se disolvió en 30 mL de TFA y se calentó a 60°C por 30 minutos. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida seguida por cromatografía instantánea en gel de sílice (10/1/1.0 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) dio 200 mg del compuesto del titulo, seguido por 400 mg del compuesto del titulo del Ejemplo 346 parte A.

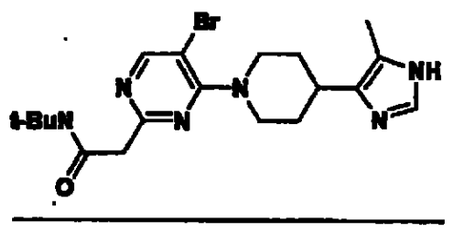
B.



El compuesto del titulo de la parte A anterior (180 mg) se acopló con ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico, de conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 234 para proporcionar 66 mg del compuesto del titulo como una sal TFA después de la purificación por HPLC preparativa (las condiciones son como se describen para el Ejemplo 1). MS: m/z 411 $(M+H)^+$.

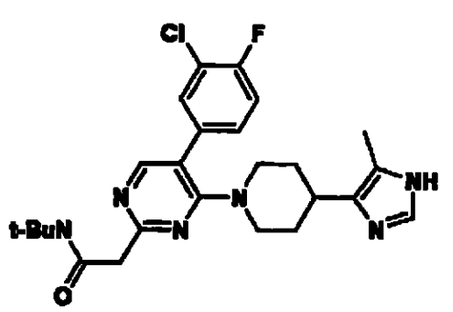
Ejemplo 346





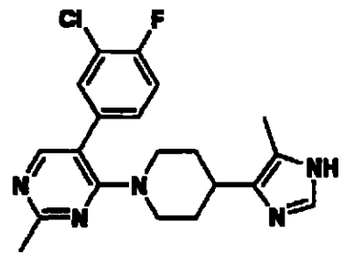
El compuesto del titulo se obtuvo por el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 345 parte A.

B.



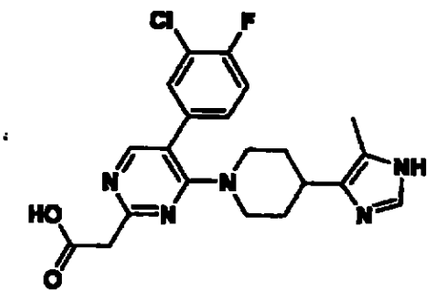
El compuesto del titulo de la parte A anterior (400 mg) se acopló con ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico, de conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 234 para proporcionar 287 mg del compuesto del titulo como una sal TFA después de la purificación por HPLC preparativa (las condiciones son como se describen para el Ejemplo 1). MS: m/z 485 $(M+H)^+$.

Ejemplo 347



El compuesto del titulo del Ejemplo 346 (35 mg) se trató con 5 ml de HCl 6M y la solución resultante se calentó a reflujo por 24 horas. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida seguida por la purificación por HPLC preparativo (las condiciones son como se describen para el Ejemplo 1) proporcionó 25 mg del compuesto del titulo como una sal de TFA. MS: m/z 386 $(M+H)^+$.

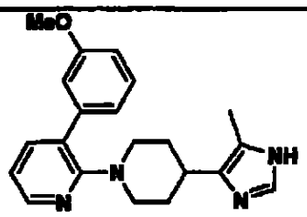
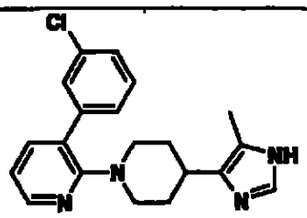
Ejemplo 348

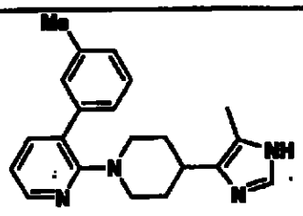
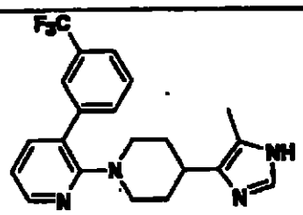
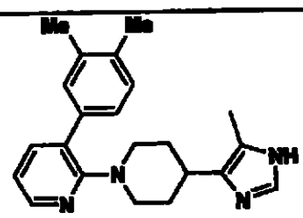
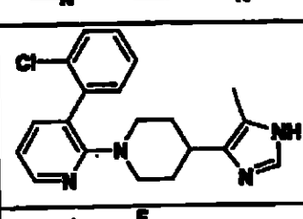
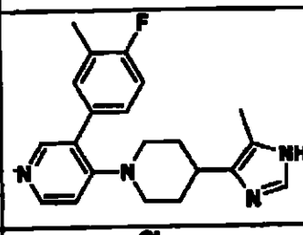
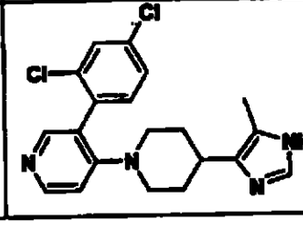


El compuesto del titulo a partir del Ejemplo 345 (15 mg) se trató con exceso de hidróxido de sodio en MeOH acuoso. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 24 horas. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa como se describe para el Ejemplo 1, dio 7 mg del compuesto del titulo como una sal TFA.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.72 (s, 1), 8.26 (s, 1), 8.21 (s, 1), 7.74 (d, 1, J = 6.7), 7.48 (m, s), 4.46 (br d, 2, J = 13), 3.37 (s, 2), 3.16 (m, 3), 2.34 (s, 3), 1.85 (m, 4).

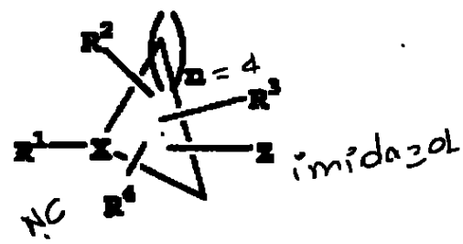
Se prepararon los siguientes ejemplos de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 234.

No. Ejemplo	Estructura	Caracterización MS: (M+H)+
349		349
350		353

351		333
352		387
353		347
354		353
355		351
356		387

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



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

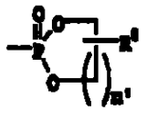
X es N o C-R^5 en donde R^5 es H, halo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo;

Z es un grupo heteroarilo;

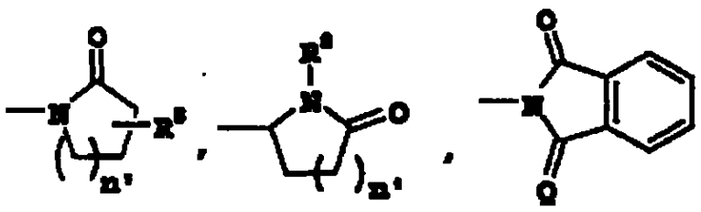
R^1 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, (alquil o aril)$_3$Si (en donde cada grupo arilo o alquilo es independiente), cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilalquilamino, arilo, arilalquilo, arilamino, ariloxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, tio, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo,

heteroarilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, polihaloalquilo, polihaloalcoxi, aminotio, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, hidroxi, acilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroarilcarbonilamino, ciano, nitro, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquenilaminocarbonilamino, alquinilamino-carbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxicarbonil-amino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarboniloxi, alcoxicarbonilamino, 1,1-(alcoxil o ariloxi)$_2$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,



piridin-N-óxido,



(en donde Q es O ó H_2 y n' es 0, 1, 2 ó 3)

o



; tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, 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, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloheteroalcoxi, o cicloheteroalquilalcoxi);

1/3 292

R^6, R^7, R^8, R^{8a} y R^9 son los mismos o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o cicloheteroalquilo;

y R^1 se puede substituir opcionalmente con uno a cinco substituyentes;

R^2, R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y son independientemente cualquiera de los grupos descritos para R^1 y opcionalmente se pueden substituir en forma independiente con uno a cinco substituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes;

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

con la condición de que en 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 a fenilo o fenilo substituido.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es un

grupo heteroarilo que contiene 1 a 4 heteroátomos, al menos uno de los cuales es un átomo de nitrógeno, el grupo heteroarilo se une al resto de la molécula vía un nitrógeno disponible o átomo de carbono.

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

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es N.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es C-R^5.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es imidazol, aminoimidazol, alquilimidazol, alquiltioimidazol, alquiltio(amino)imidazol, amino(alquil)imidazol, oxazol,

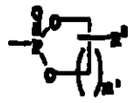
(alcanoilamino)imidazol, tiazol, bencimiazol, aminotiazol, aminooxazol, aminooxadiazol, dialquilimidazol, alquil(alcanoilamino)imidazol, alquil(amino)imidazol, arilaminocarbonilamino(alquil)imidazol, alcoxicarbonilamino(alquil)imidazol, alquilcarbonilamino(alquil)imidazol, aminotriazol, o diaminopirimidina.

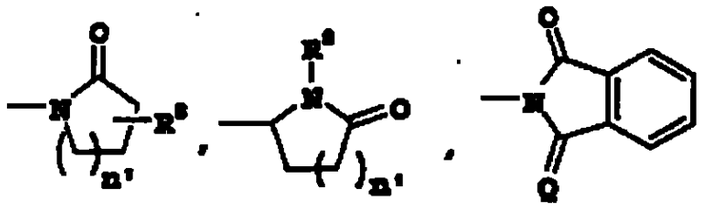
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es arilo o heteroarilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo R^1 puede ser substituido con desde uno a cinco de los siguientes grupos:

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, (alquil o aril)$_3$Si (en donde cada grupo arilo o alquilo es independiente), cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilalquilamino,

arilo, arilalquilo, arilamino, ariloxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, tio, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, halógeno, haloalquilo, polihaloalquilo, tal como CF_3 y CF_3CH_2, polihaloalquiloxi tal como CF_3O y CF_3CH_2O, aminotio, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, hidroxi, acilo, carboxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroarilcarbonilamino, ciano, nitro, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquenilaminocarbonilamino, alquinilamino-carbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxicarbonil-

amino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarboniloxi, 1,1-(alcoxil o ariloxi)$_2$alquilo (en donde los dos substituyentes 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,  , $NR^6(C=NR^7)$heteroarilo, $-NR^8(C=NCN)$-amino, piridin-N-óxido,



(en donde Q es O ó H_2 y n' es 0, 1, 2 ó 3)

o  ;

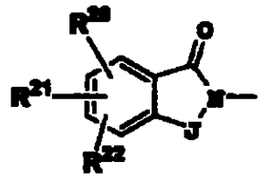
tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, imidazol, oxazol o triazol; $-PO(R^{13})(R^{14})$, (en donde R^{13} y R^{14} son

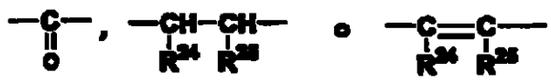
independientemente alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloheteroalcoxi, o cicloheteroalquilalcoxi);

R^6, R^7, R^8, R^{8a} y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo o cicloheteroalquilo, estos substituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí y pueden ser los mismos o diferentes a partir del grupo R^1 de base.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se substituye con uno a cinco de los substituyentes siguientes: alquilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, heteroarilo, halo, arilo, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, guanidinilo, nitro, cicloheteroalquilo, ariloxicarbonilamino,

heteroariloxilcarbonilamino, uriedo (en donde los nitrógenos de uriedo se pueden substituir con alquilo, arilo o heteroarilo, heterociclilcarbonilamino (en donde el heterociclo se conecta al grupo carbonilo vía un nitrógeno o átomo de carbono), alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino,



En donde J es: CHR^{23}, 

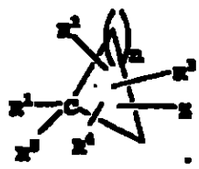
R^{23}, R^{24} y R^{25} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo;

R^{20}, R^{21}, R^{22} son independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alquenilo, alcoxi, ariloxi, arilo, arilalquilo, alquilmercapto, arilmercapto, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi o haloalquilo; y estos substituyentes preferidos se pueden unir directamente a R^1, o unirse vía

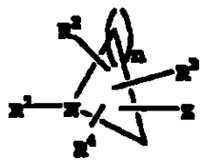
una cadena de alquileno a una posición abierta, estos substituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí y pueden ser los mismos o diferentes del grupo R^1 de base.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Z es imidazol, aminoimidazol, alquilimidazol, alquiltioimidazol, alquiltio(amino)imidazol, amino(alquil)imidazol o (acetilamino)imidazol.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula

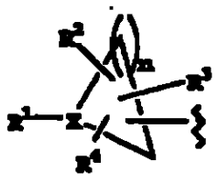


12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la fórmula

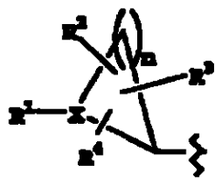


13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R^1 es arilo o heteroarilo y n es 1 ó 4

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la porción



o



15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 y R^3 son independientemente H, alquilo inferior,

alcoxi inferior o arilo, y R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno.

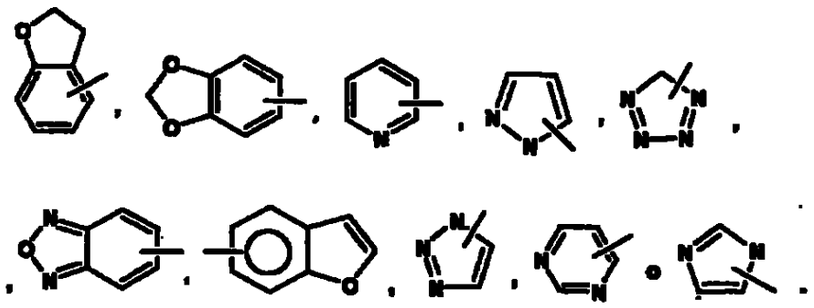
16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 1 ó 4.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 4, 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.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es fenilo, fenilo substituido o heteroarilo.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es fenilo, halofenilo, dihalofenilo, alquilfenilo, nitrofenilo, dialcoxifenilo, alcoxi(halo)fenilo,

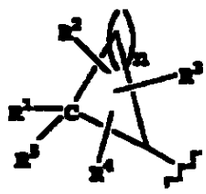
alcoxifenilo, halo(nitro)fenilo, trifluorometilfenilo, bifenilo, heteroarilfenilo, cicloheteroalquilfenilo, alquiltiofenilo, trialcoxifenilo o halo(dialcoxi)fenilo, fenilalquilo,



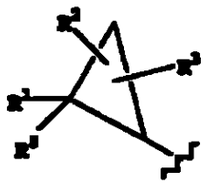
20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1, R^2, R^3 y/o R^4 pueden enlazarse conjuntamente con el átomo de N y/o carbonos a los cuales los mismos están unidos para formar un anillo no aromático.

21. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 11, caracterizados porque

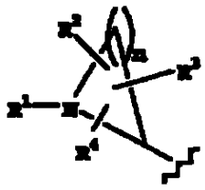
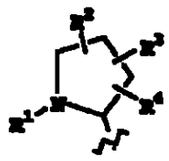
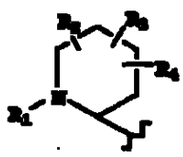
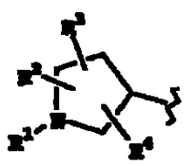
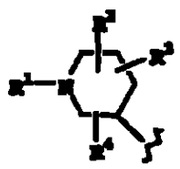
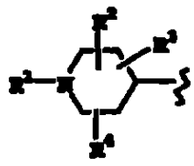
RCD4
283



es

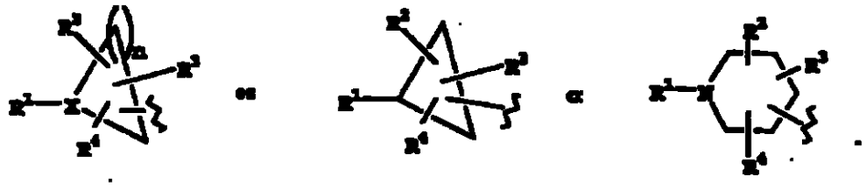


22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

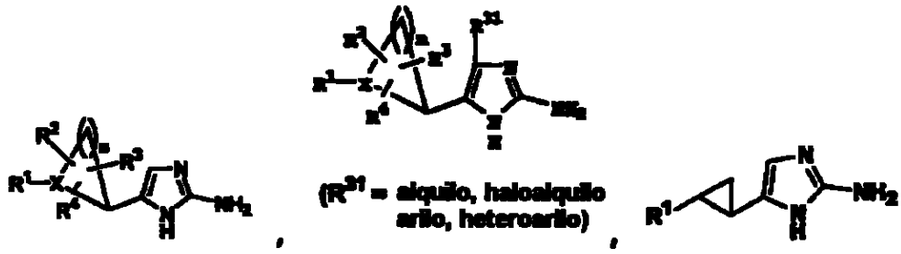







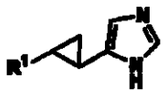
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 1, X es CH, R^2 y R^3 son independientemente alquilo inferior o H.

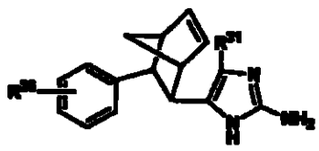
24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque



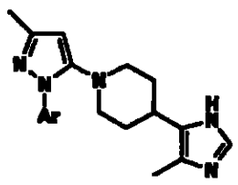
25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



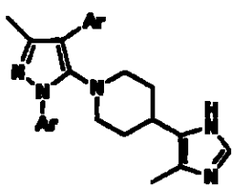


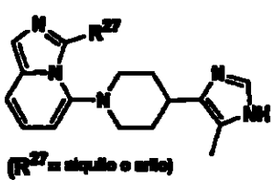


(R^{26}= halo, alquilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro)

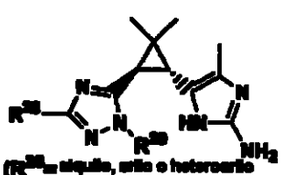


(Ar = arilo o heteroarilo)

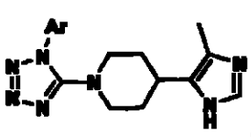


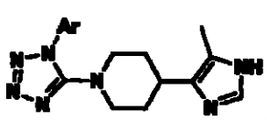


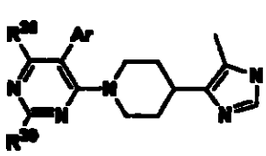
(R^{27}= alquilo o arilo)



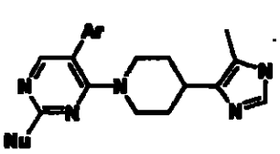
(R^{28}= alquilo, arilo o heteroarilo
R^{29}= alquilo, arilo, o heteroarilo)



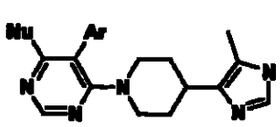


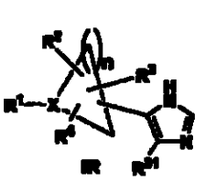


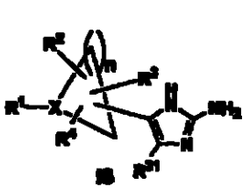
(R^{30}= alquilo o halo)



(Nu = alquil-O, alquilo NH, (alquil)2N, alquil-S o alquilo)







26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es 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-bistrifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorofenilo, 3-(N-pirrolil)fenilo, 3-(N-pirrolidinil)fenilo, 3-(N-pirazolinil)fenilo, 3-(N-imidazolil)fenilo, feniltetrazol, 1-(2,4-dihalo-5-alcoxifeniltetrazol-5-ilo, alquilfeniltetrazol, halofeniltetrazol, 1-(2-alcoxi-5-halofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-alquil-4-halofenil)tetrazol-5-ilo, alcoxifeniltetrazol,

alquil(halo)feniltetrazol, alcoxi(halo)-feniltetrazol, alcoxi(alquil)(halo)feniltetrazol, fenil-alquil-pirazol, alcoxifenil-alquil-pirazol, halofenil-alquil-pirazol, alquil(halo)fenil-alquil-pirazol, alquilfenil-alquil-pirazol, alcoxi(halo)fenil-alquil-pirazol, alcoxi(alquil)fenil-alquil-pirazol, dihalofenil-alquil-pirazol, dialquilfenil-alquil-pirazol, alcoxifenil-alquil-pirazol, halofenil-haloalquil-pirazol, alcoxifenil(alquil)(halo)pirazol, fenilpirimidina, fenil(halo)pirimidina, difenilpirimidina, halofenil(halo)pirimidina, dihalopirimidina, difenil(halo)pirimidina, halo(fenil)pirimidina, dialquil(halo)pirimidina, dihalofenilpirimidina, alquilfenilpirimidina, alcoxifenilpirimidina, alquilfenil(alcoxi)pirimidia, dialquilfenil(alcoxi)pirimidina, alquil(halo)fenil(alcoxi)pirimidina, alcoxi(halo)fenil(alcoxi)pirimidina, dihalofenil(dialquilamino)pirimidina, heteroaril(dihalofenil)pirimidina, halofenilpirimidina, alcoxi(fenil)pirimidina,

haloalcoxifenilpirimidina,
fenoxi(fenil)pirimidina,
heteroaril(fenil)pirimidina,
dialcoxifenilpirimidina,
dialquilfenilpirimidina,
cicloheteroalquil(fenil)pirimidina,
alcoxi(halo)fenilpirimidina,
cicloheteroalquil(dihalofenil)pirimidina,
halofenil(alcoxi)pirimidina,
alquil(halo)fenilpirimidina,
nitrofenilpirimidina,
dihalofenil(alcoxi)pirimidina,
carboxifenilpirimidina,
alquilcarbonilfenilpirimidina, naftilpirimidina,
alquiltiofenilpirimidina, fenilpiridina,
halofenilpiridina, alquil(halo)fenilpiridina,
dihalofenilpiridina, haloalcoxifenilpiridina,
alquil(halofenil)triazol, alquil(halo)fenil-
(alquil)-triazol, alquilimidazopiridina



fenilimidazopiridina, halofenilimidazopiridina,

dihalofenilimidazopiridina,
alcoxifenilimidazopiridina.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es CH o N;

n es 1 ó 4;

R^2 es CH_3 o H;

R^3 es CH_3 o H;

R^4 es H;

R^1 es 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 3-fenil-4-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 3-etil-4-fluorofenilo, 1-feniltetrazol-5-ilo, 3-(2-fluorofenilcarbonilamino)piridin-2-ilo, 1-(2,4-dicloro-5-metoxifenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-metilfenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-cloro)tetrazol-5-ilo, 2-(propilcarbonilamino)fenilo, 1-(3-metil-4-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-

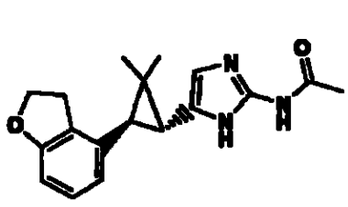
clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-metoxifenil)tetrazol-5-ilo, 1-(2-metoxi-5-clorofenil)tetrazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-fluorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-metoxifenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3,5-diclorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-etilpirazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-trifluorometilfenil)-3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 1-(3-metilfenil)3-metilpirazol-5-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-etilpirazol-5-ilo; 5-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-metilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,4-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,5-dimetilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2,3-dimetilfenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-metoxi-5-clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-metoxi-5-fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-metil-4-

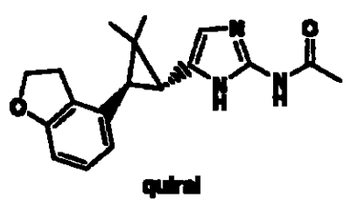
fluorofenil)pirimidin-4-ilo, 3-(3-metil-4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 3-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 3-(3-trifluorometoxifenil)piridin-2-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-dimetilamino-pirimidin-4-ilo, 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-morfolinil-pirimidin-4-ilo, 1-(3-clorofenil)-3-metiltriazol-5-ilo, 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metiltriazol-5-ilo, 5-(2,5-diclorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-clorofenil)pirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometoxifenil)pirimidin-4-ilo, 5-(2-clorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-clorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-trifluorometilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(2,4-diclorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(3-metilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, 5-(2,5-dimetilfenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo, o 5-(3-metil-4-fluorofenil)-2-metoxipirimidin-4-ilo;

Z es 2-amino-5-metil-imidazol-4-ilo, 2,5-dimetilimidazol-4-ilo, 2-amino-5-etil-imidazol-4-ilo, 2-amino-5-isopropil-imidazol-4-ilo, 2-aminocarbonilamino-5-metil-imidazol-4-

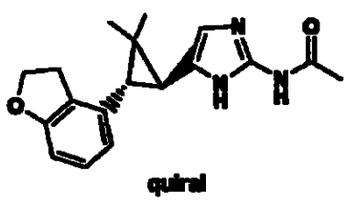
ilo, 5-metil-imidazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, o 4-metilimidazol-5-ilo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

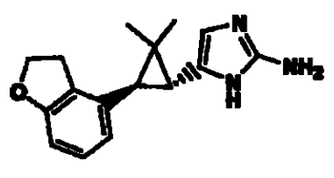


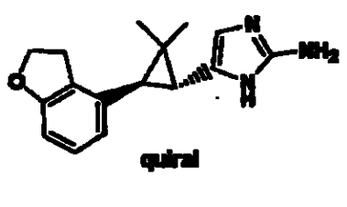


quiral

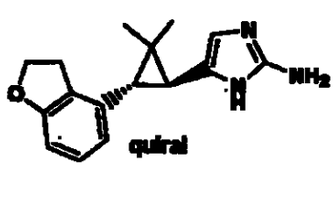


quiral

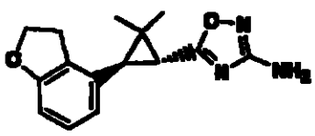
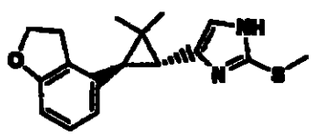
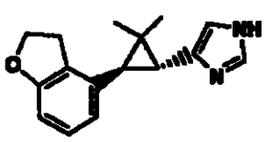
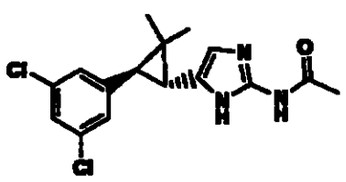
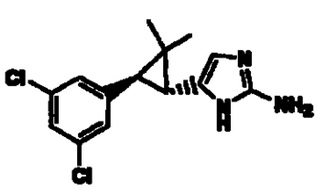
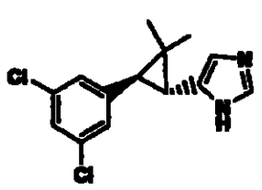
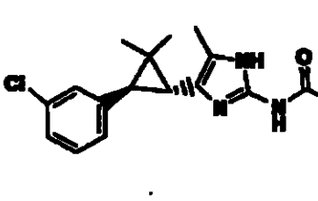
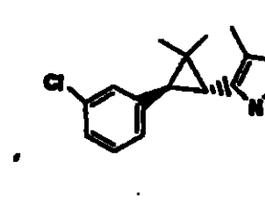
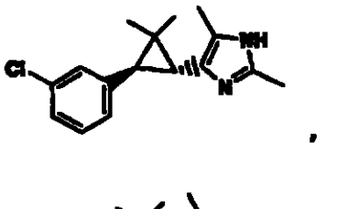
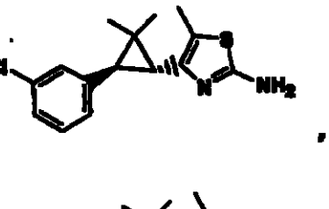
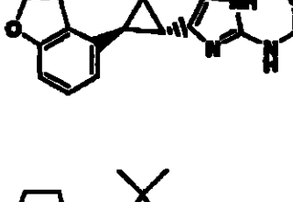
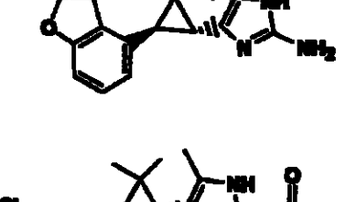
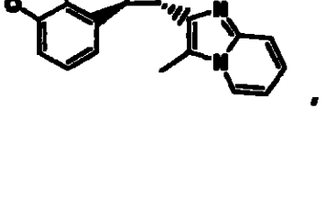


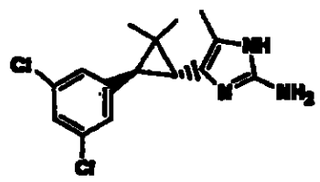
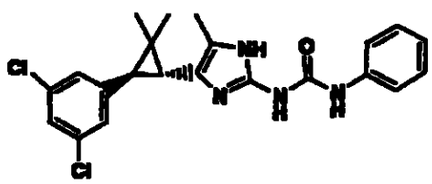
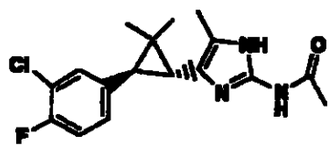
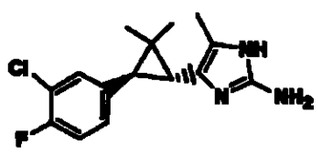
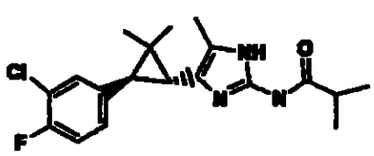
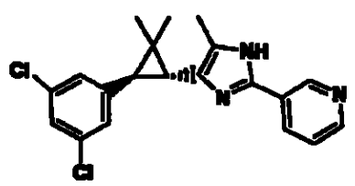
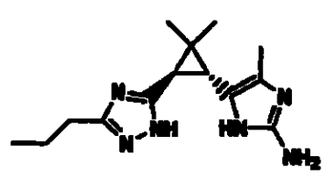
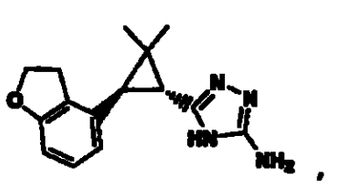
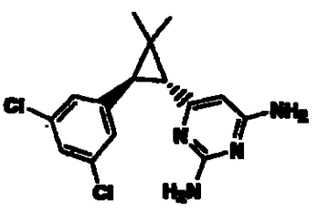
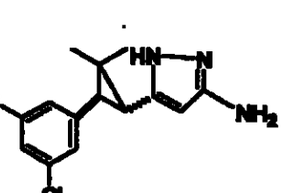
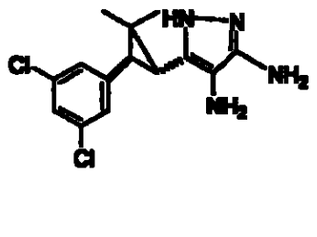
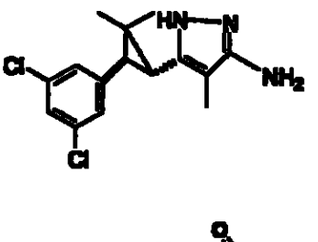
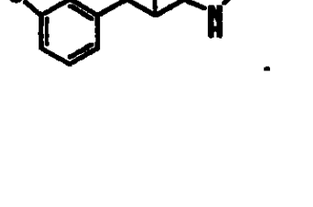
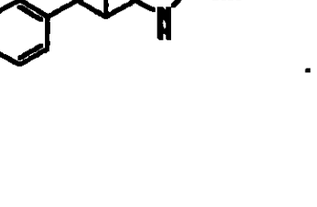


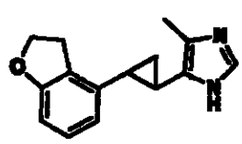
quiral

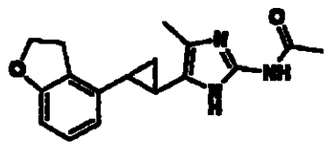


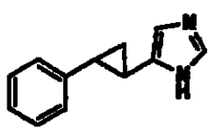
quiral

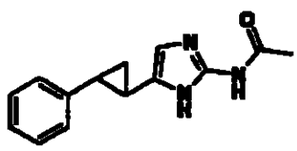














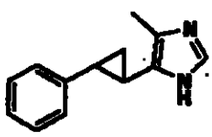
















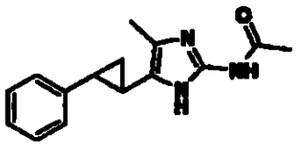


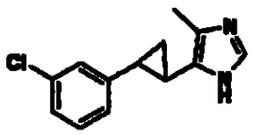


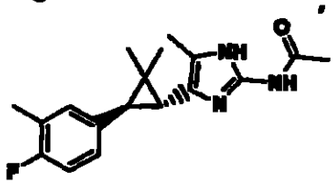


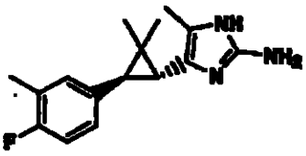


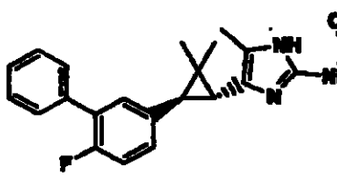


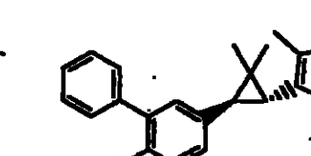


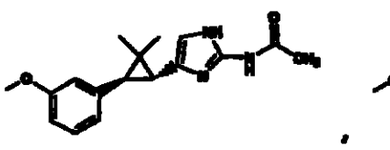


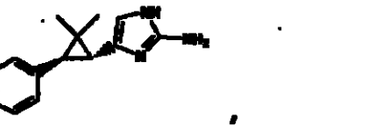


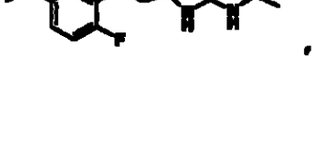






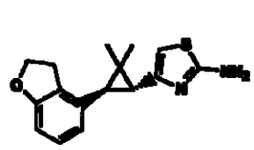
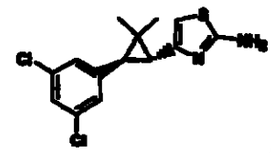
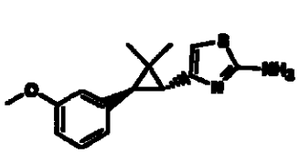


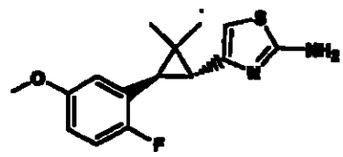
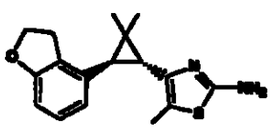


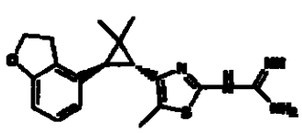
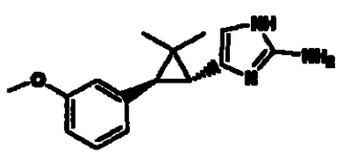


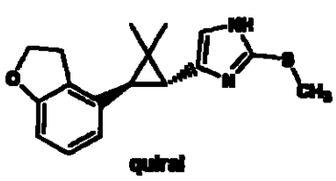
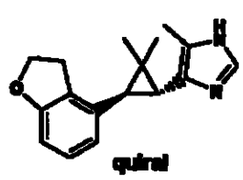


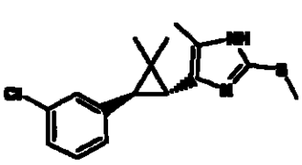
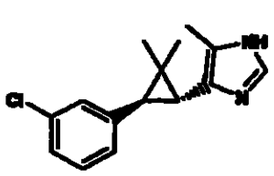
quinal

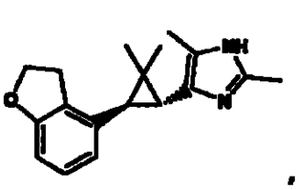
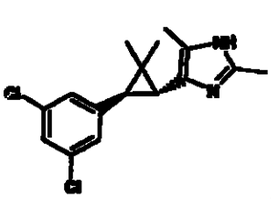




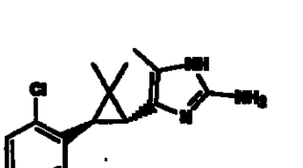
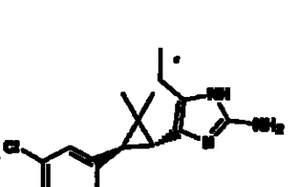



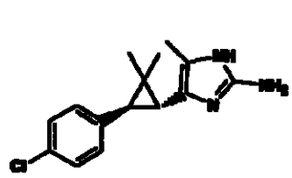
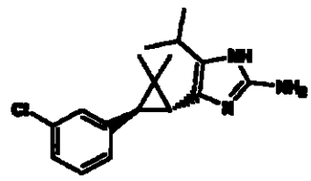
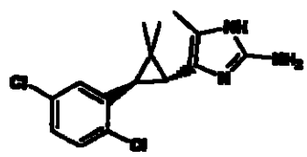
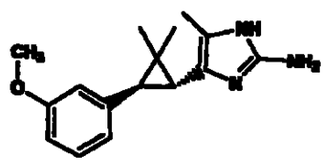
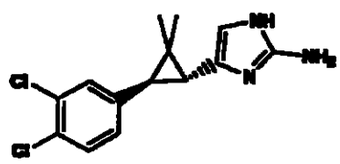
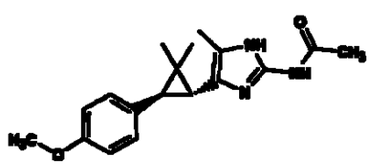
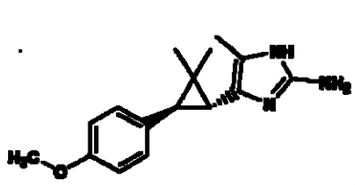
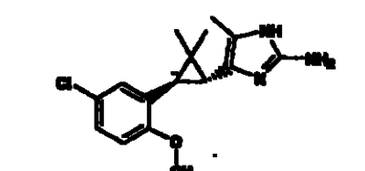
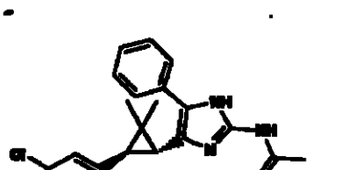



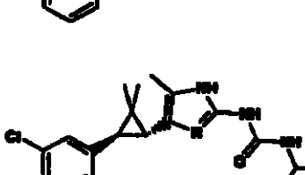
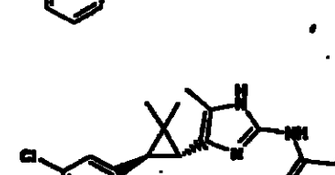
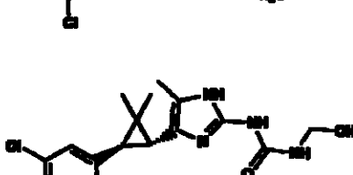
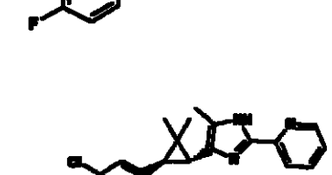

quirat

quirat

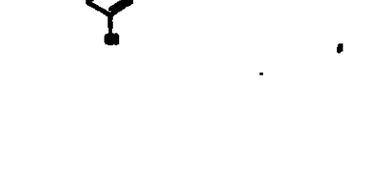



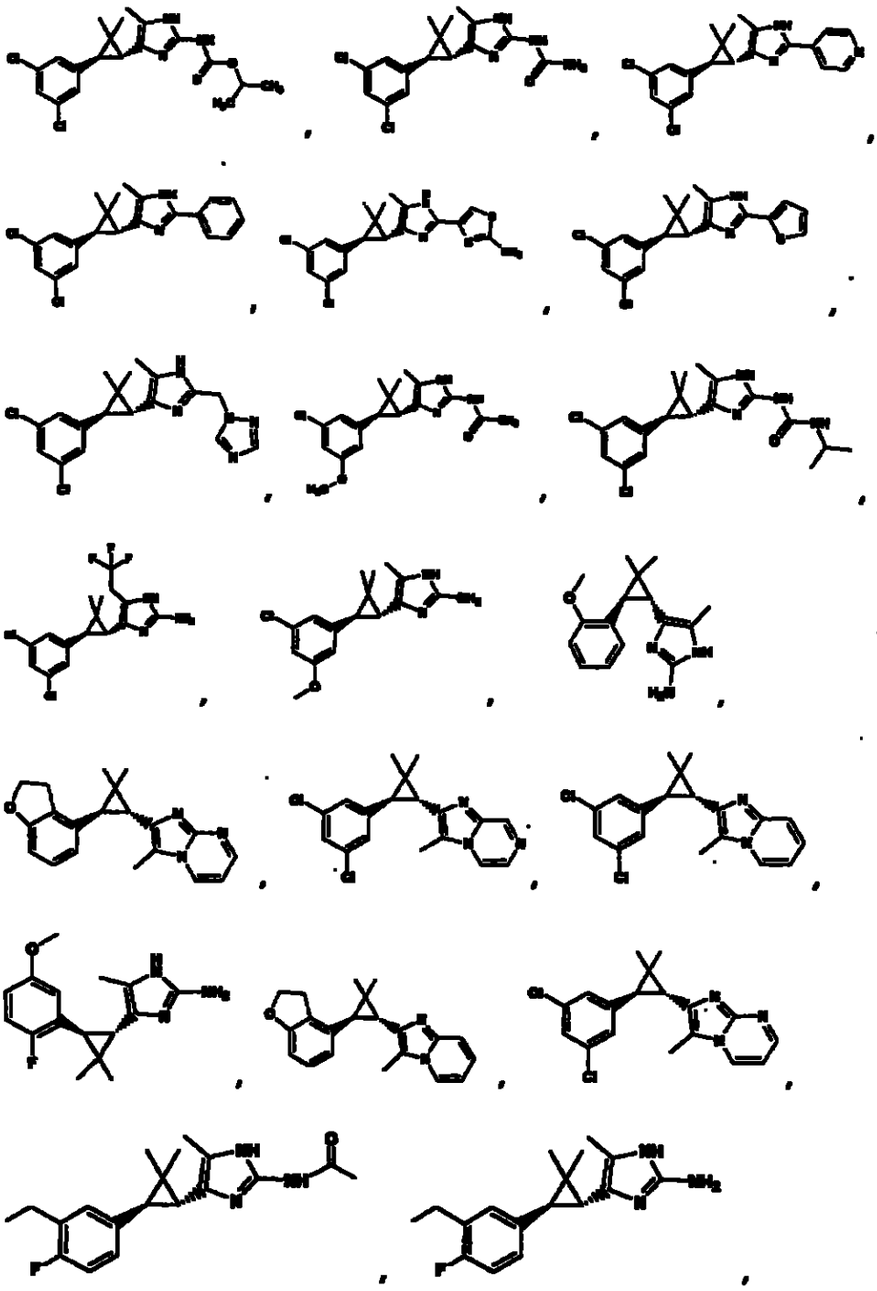



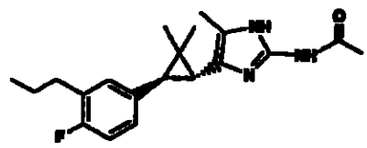
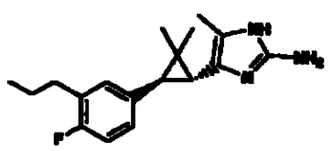



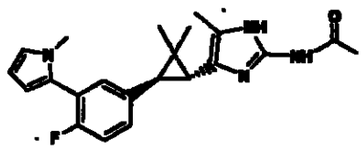
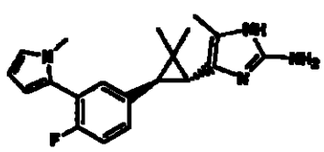










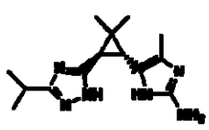
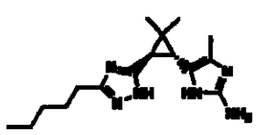
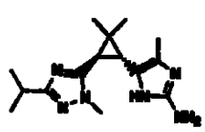





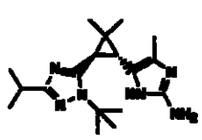
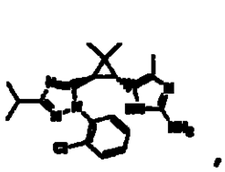
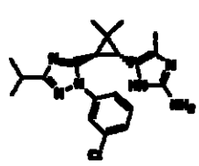


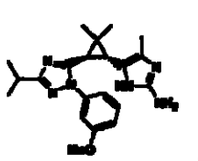
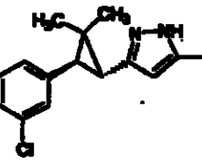
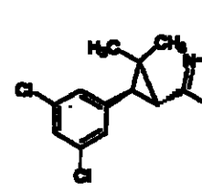


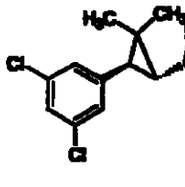
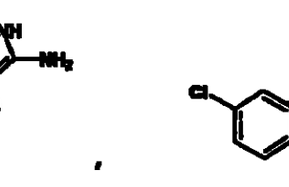
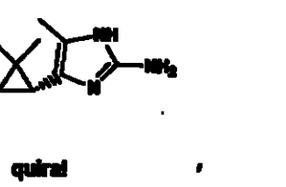



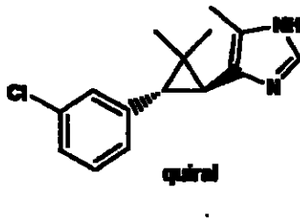
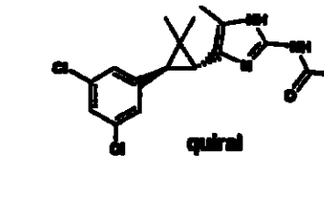



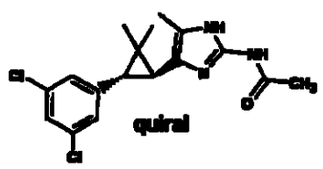




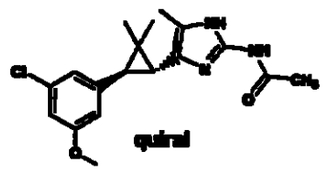


quiral

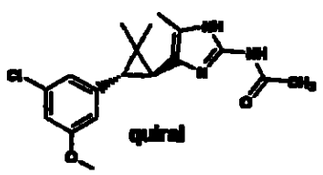
quiral

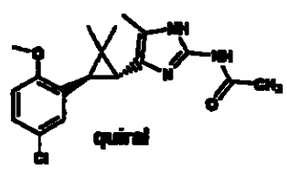
quiral

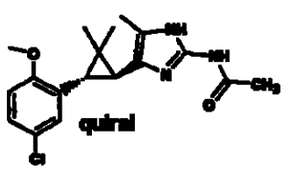
R01
300

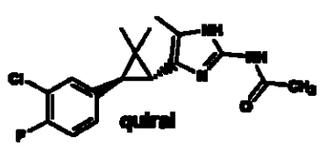

quiral

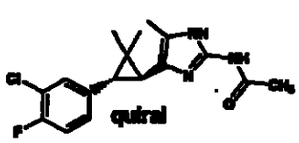

quiral

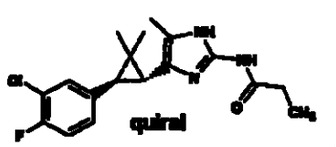

quiral

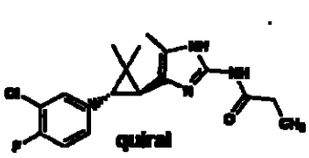

quiral

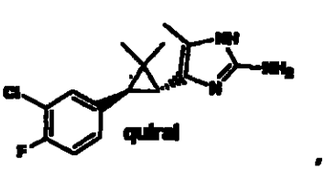

quiral

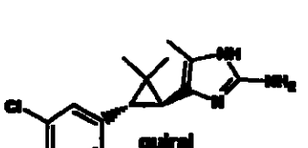

quiral

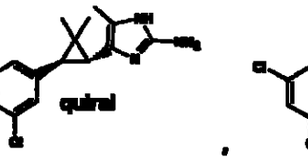

quiral

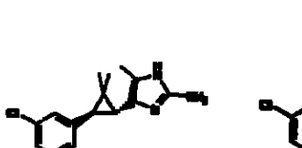

quiral

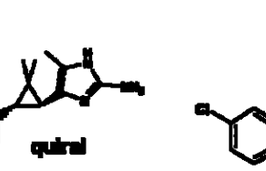

quiral

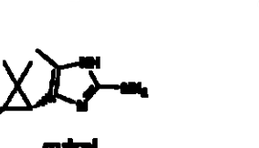

quiral

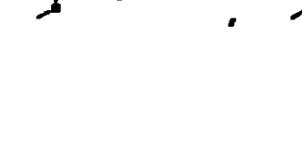

quiral


quiral


quiral


quiral


quiral


quiral

quiral

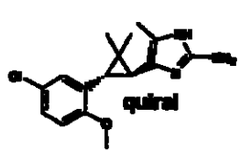
quiral

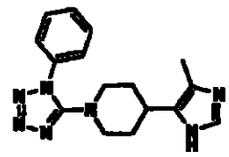
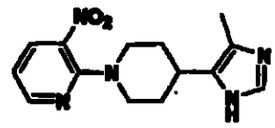
quiral

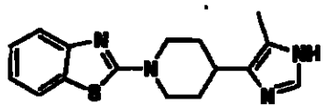
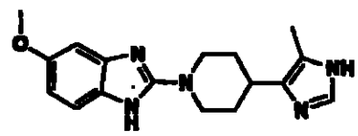
quiral

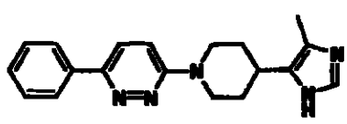
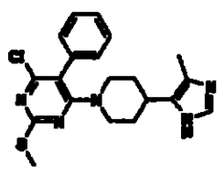
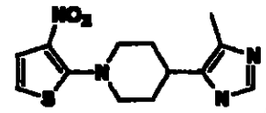
quiral

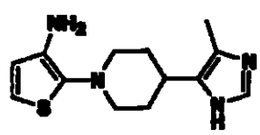
302
301

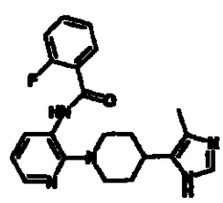
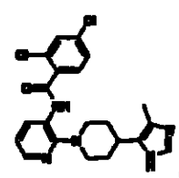


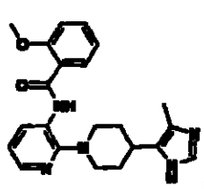
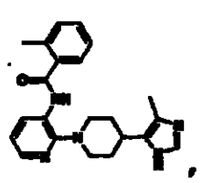
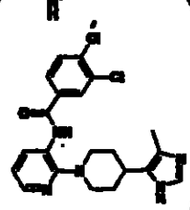
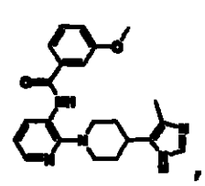



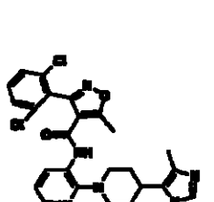
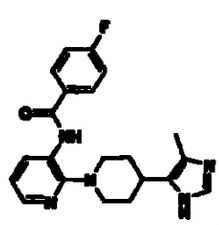
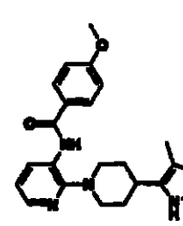
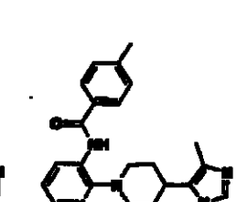



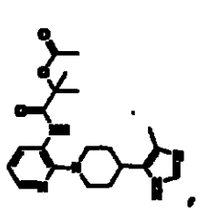
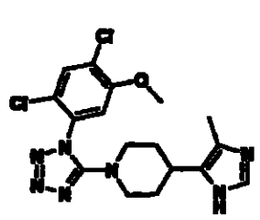
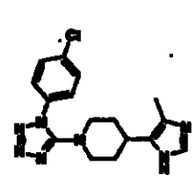




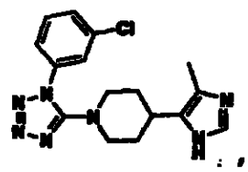
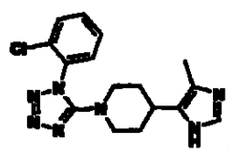
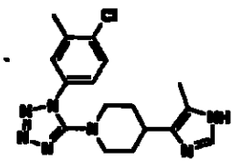
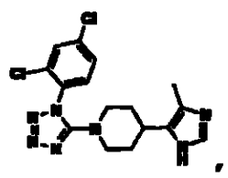
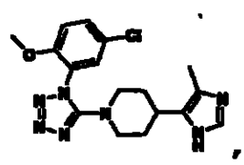
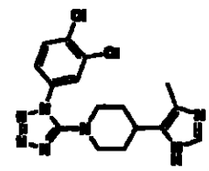
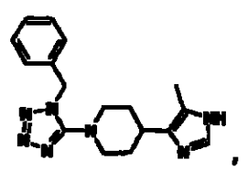
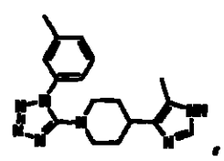
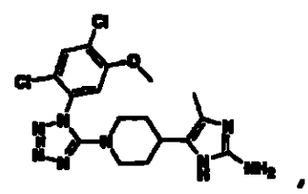
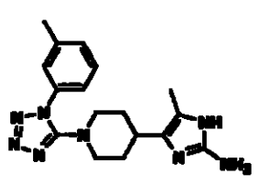
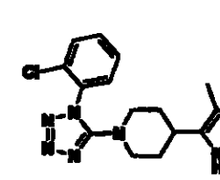
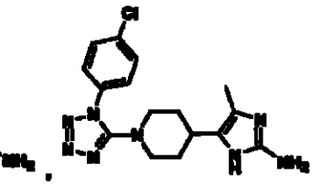
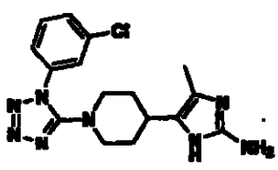
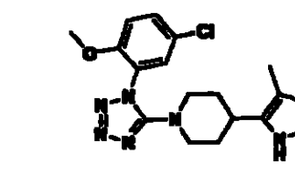
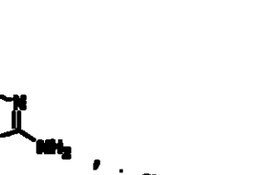
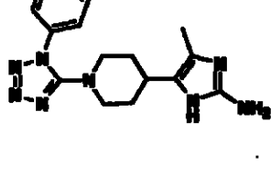
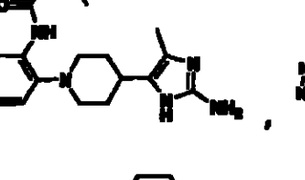
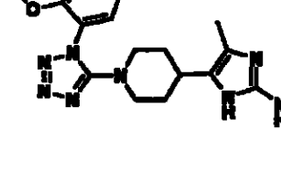
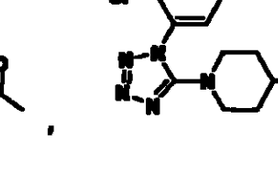
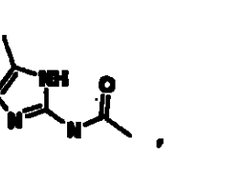


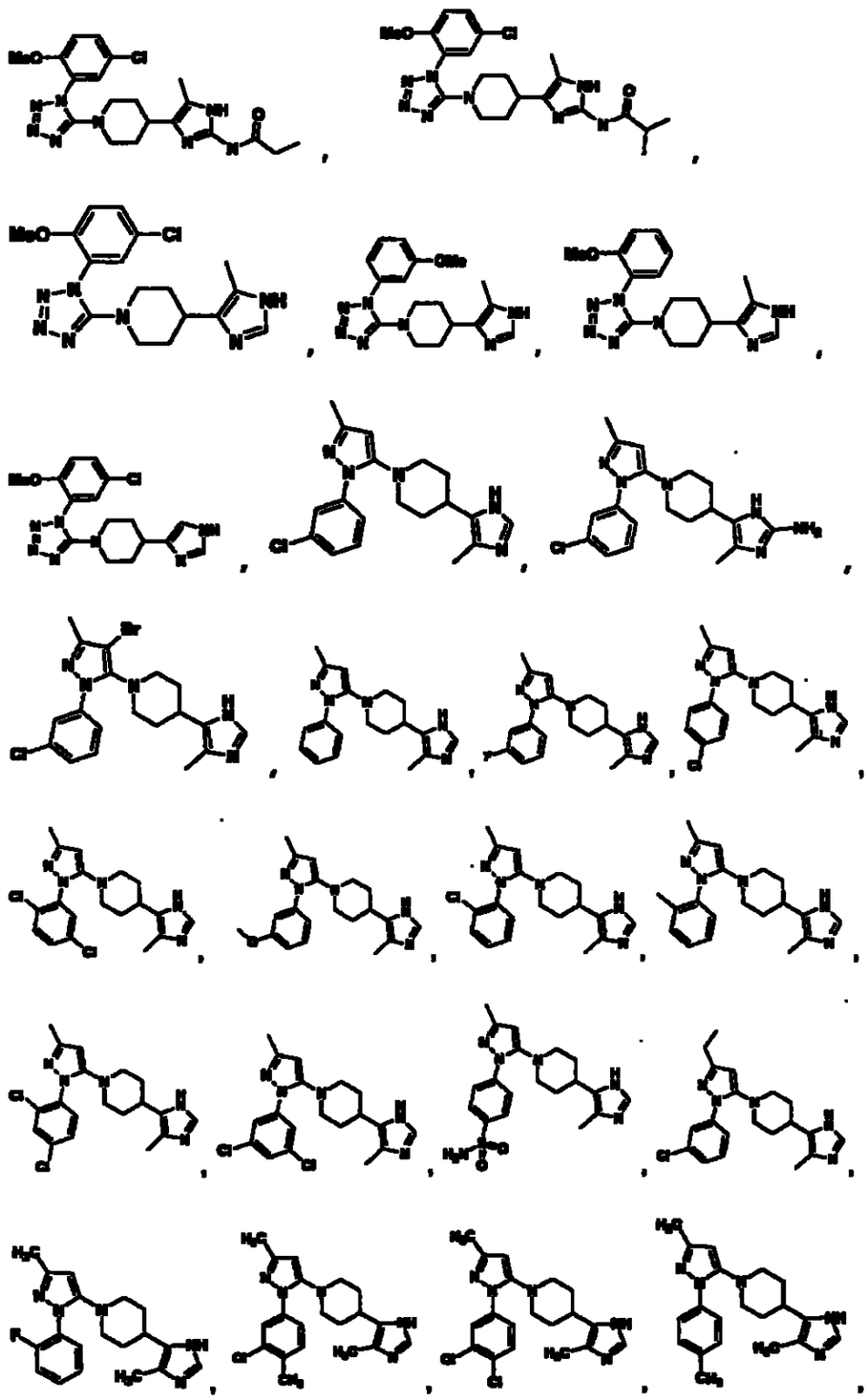



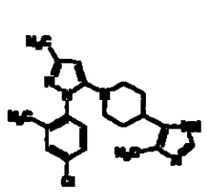
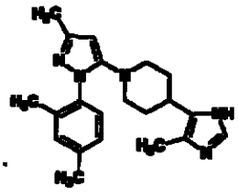
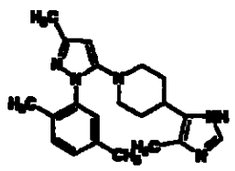
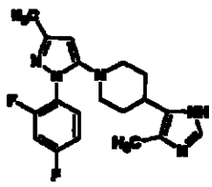
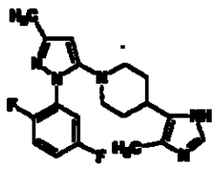
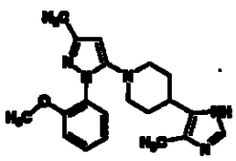
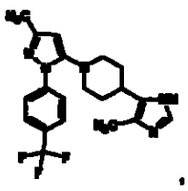
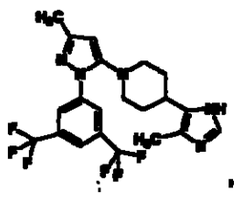
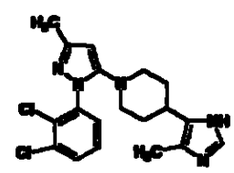
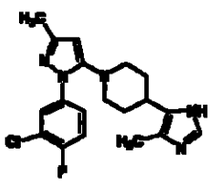
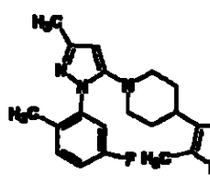





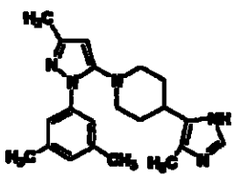





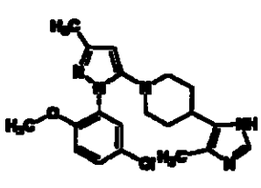
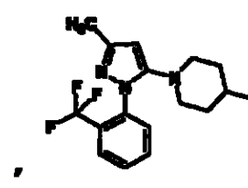
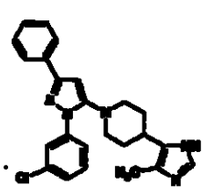























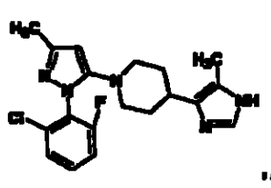
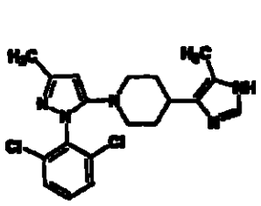
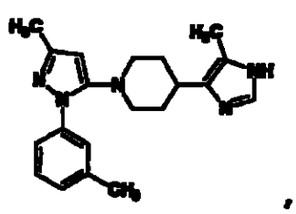
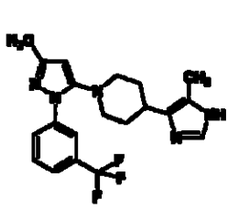

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

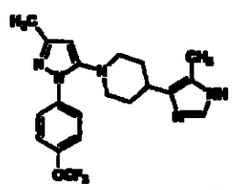
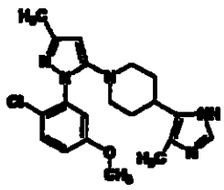
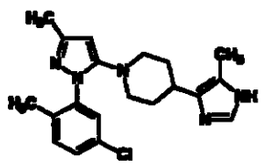
,

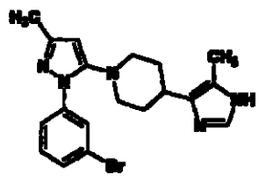
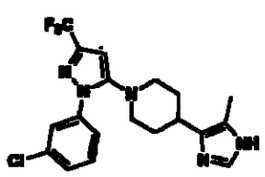
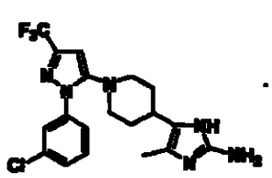
,

,

,

,

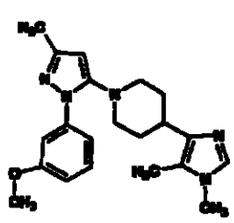
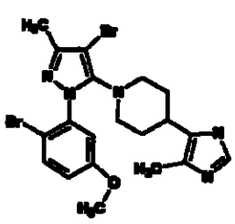
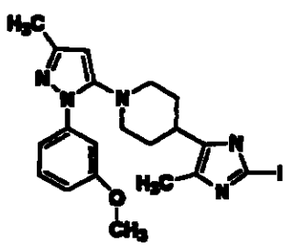
,

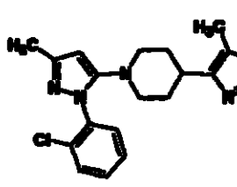
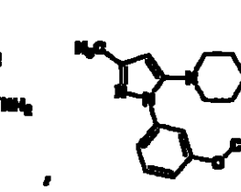
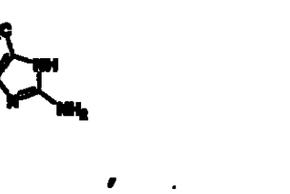
,

,

,

,

,

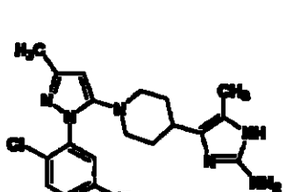
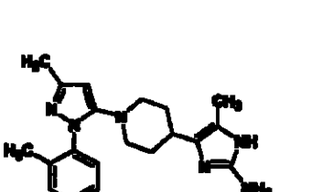
506
305

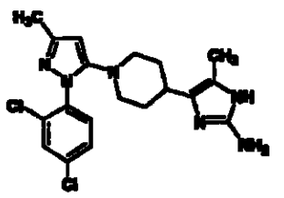
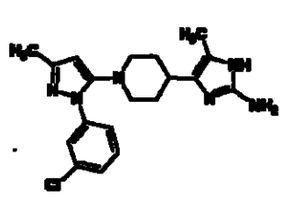

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

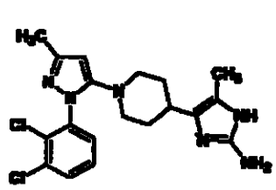
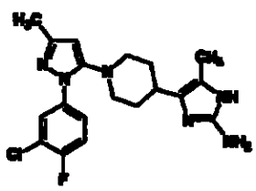
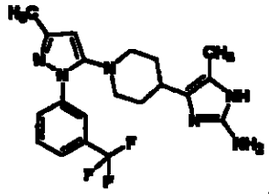
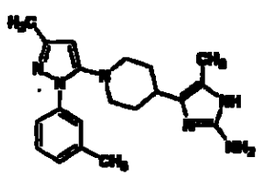
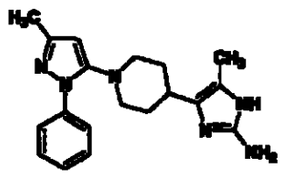
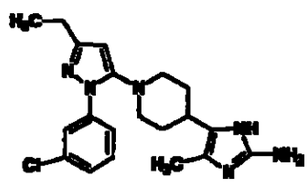
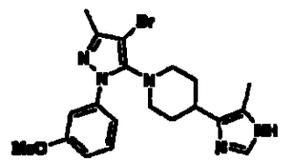
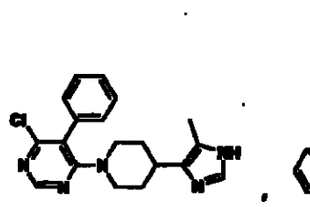
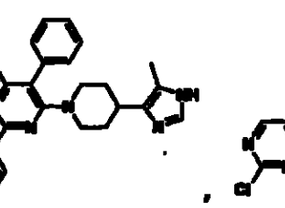
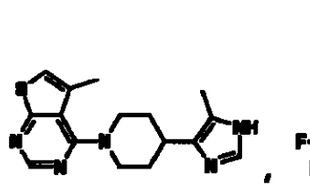
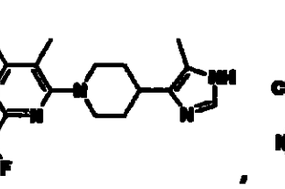
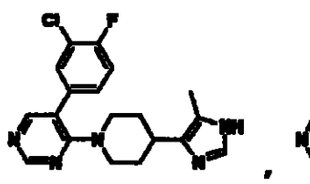
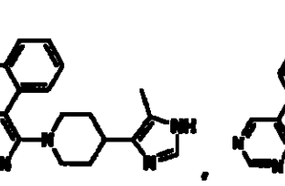

,

,


,

,

,

,

307
306


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

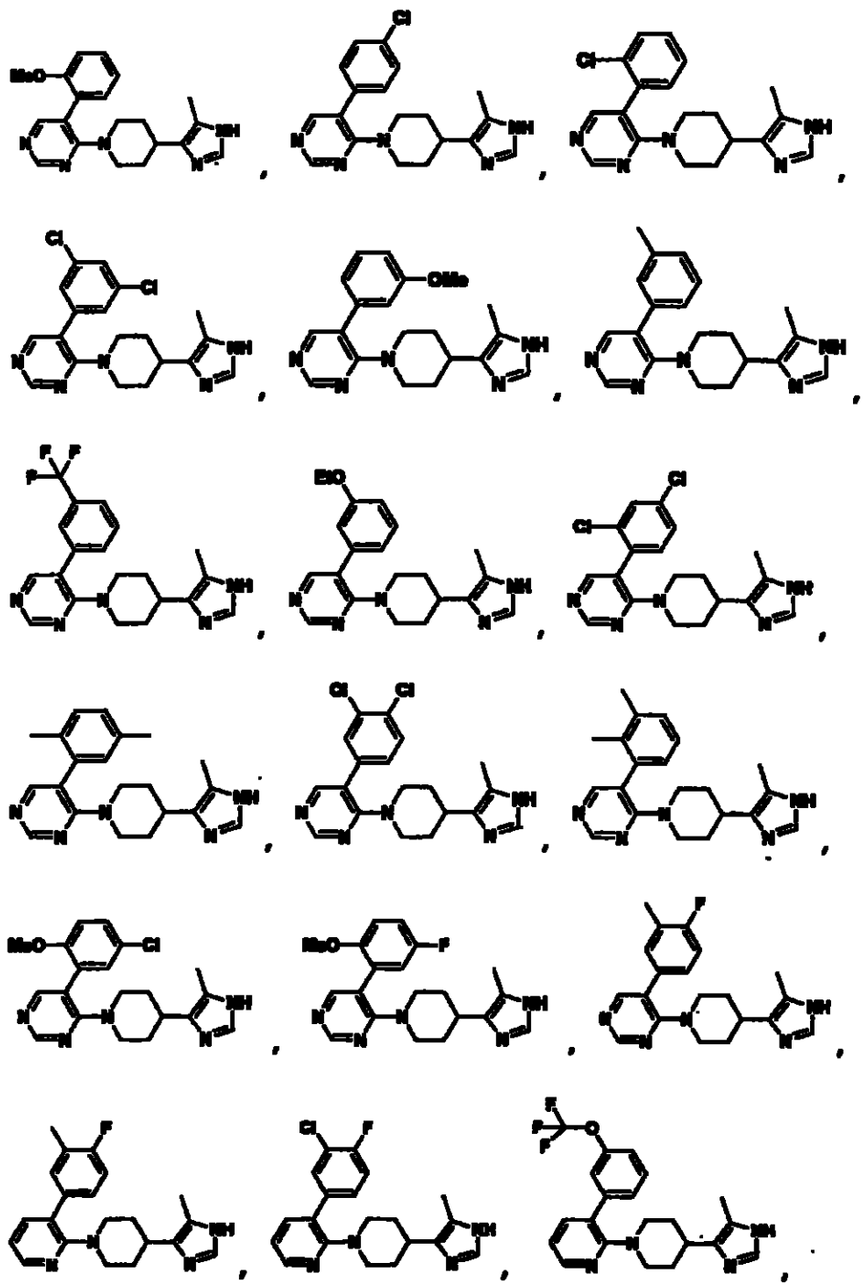
,

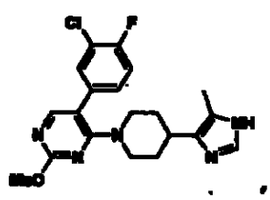
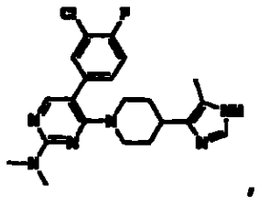
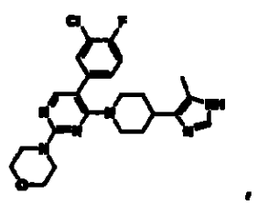
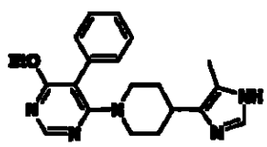
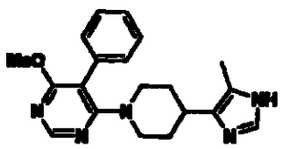
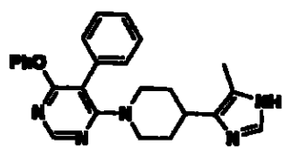
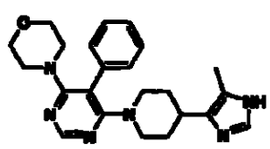
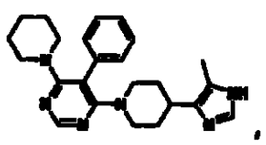
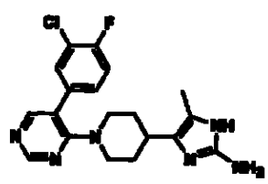
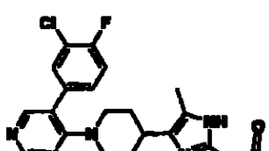
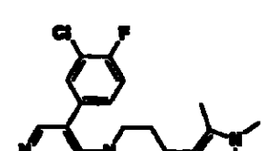
,

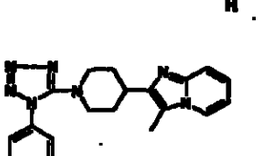
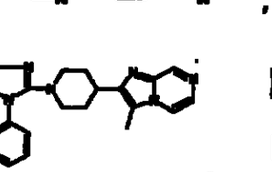
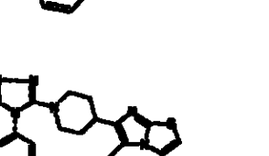
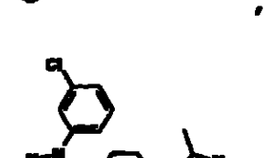
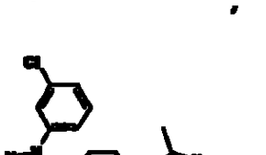
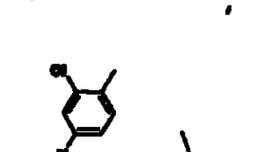
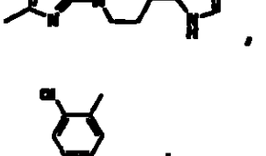
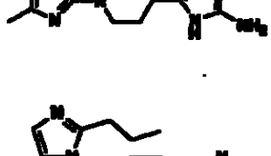
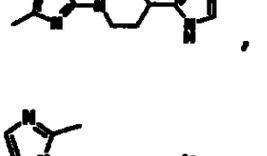
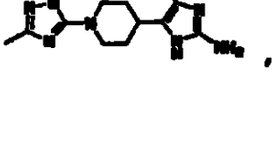
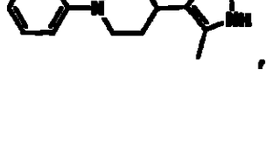
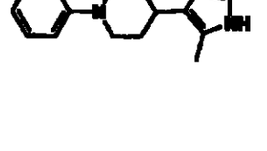
,

,

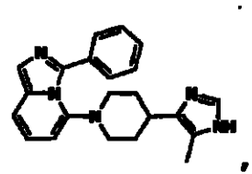
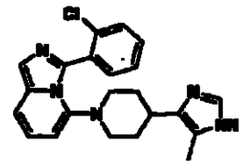
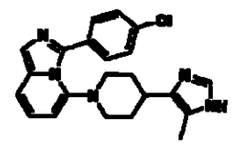
,

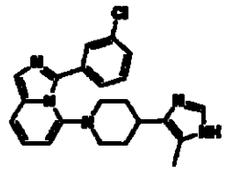
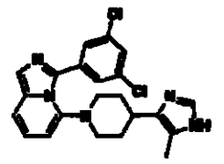
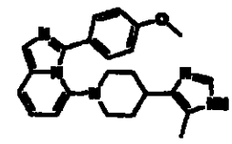


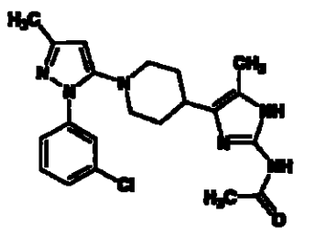
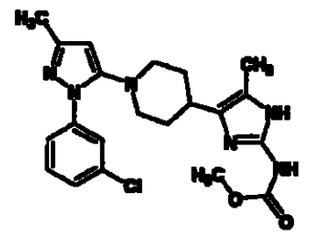












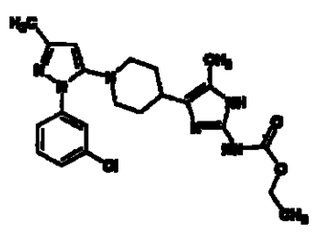
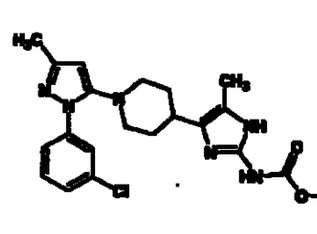













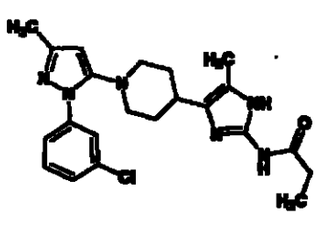
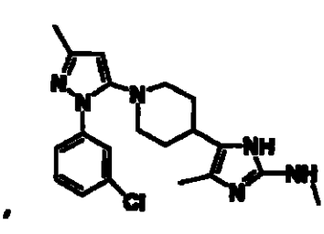
310
309

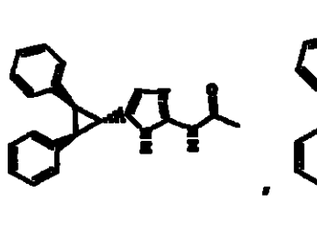
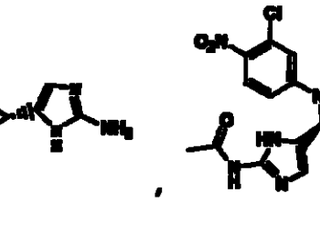




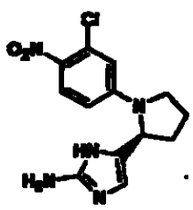
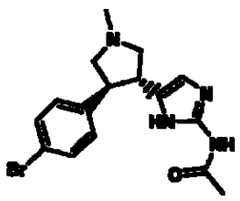
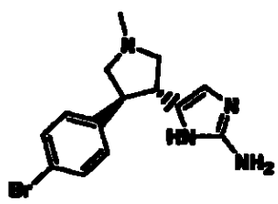




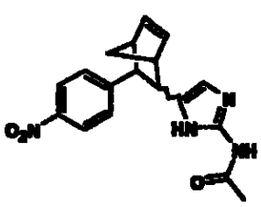
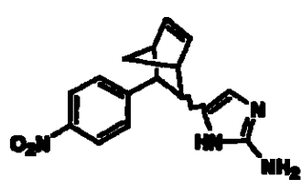



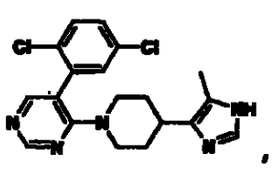
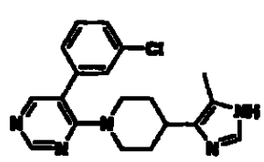
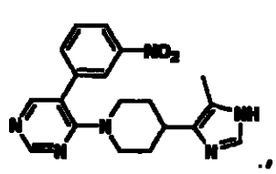



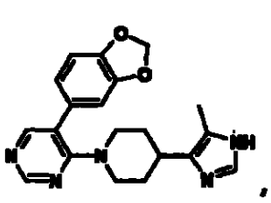
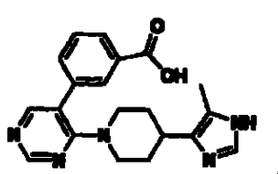
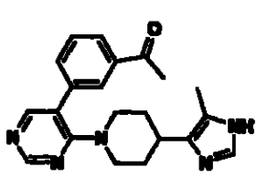



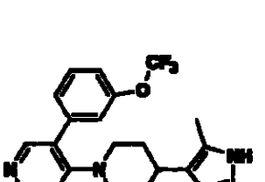
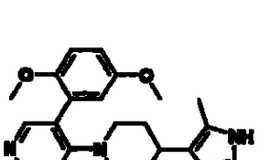
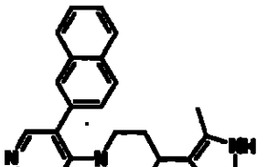



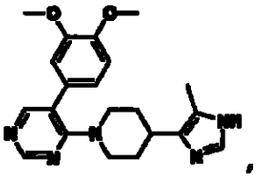
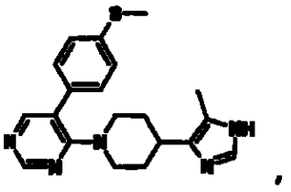
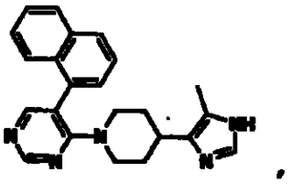




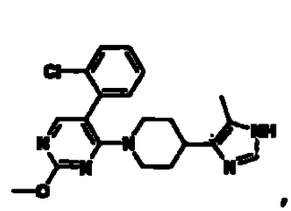
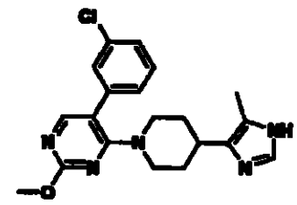
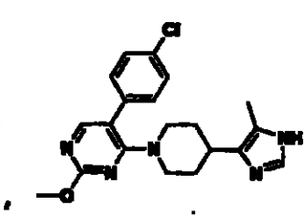
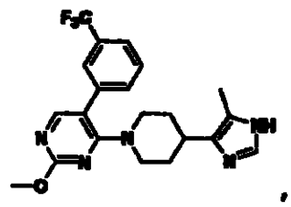
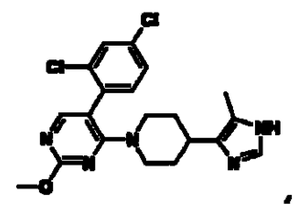
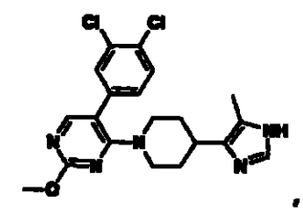
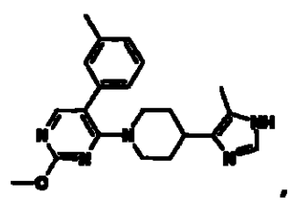
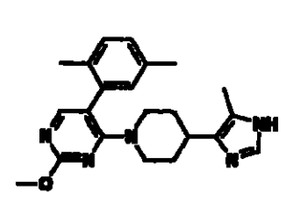
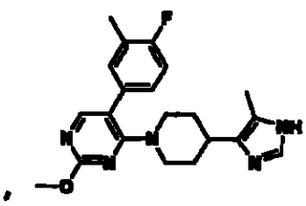
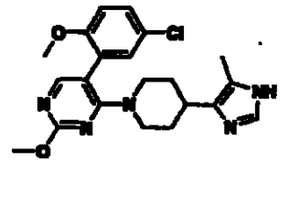



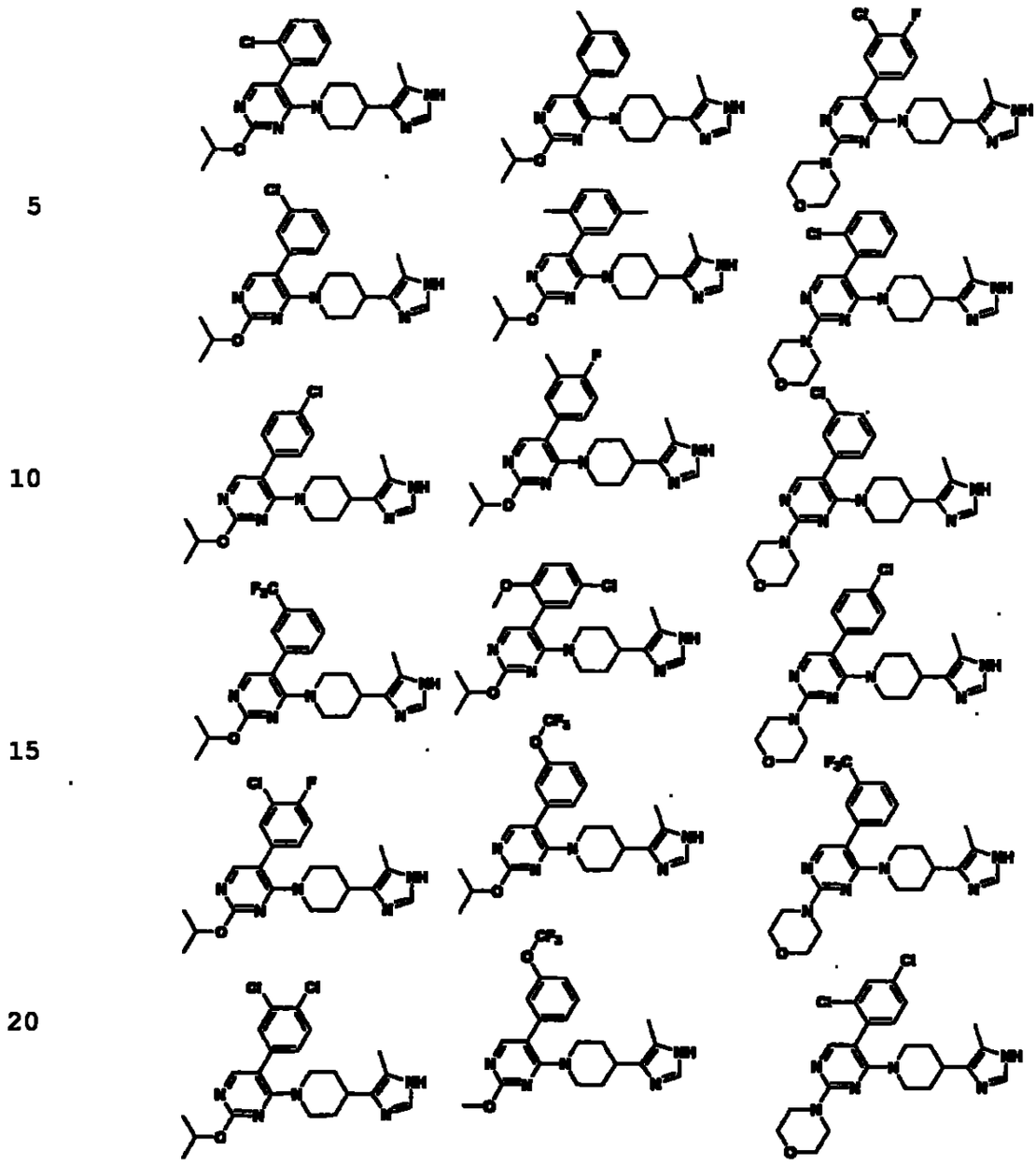




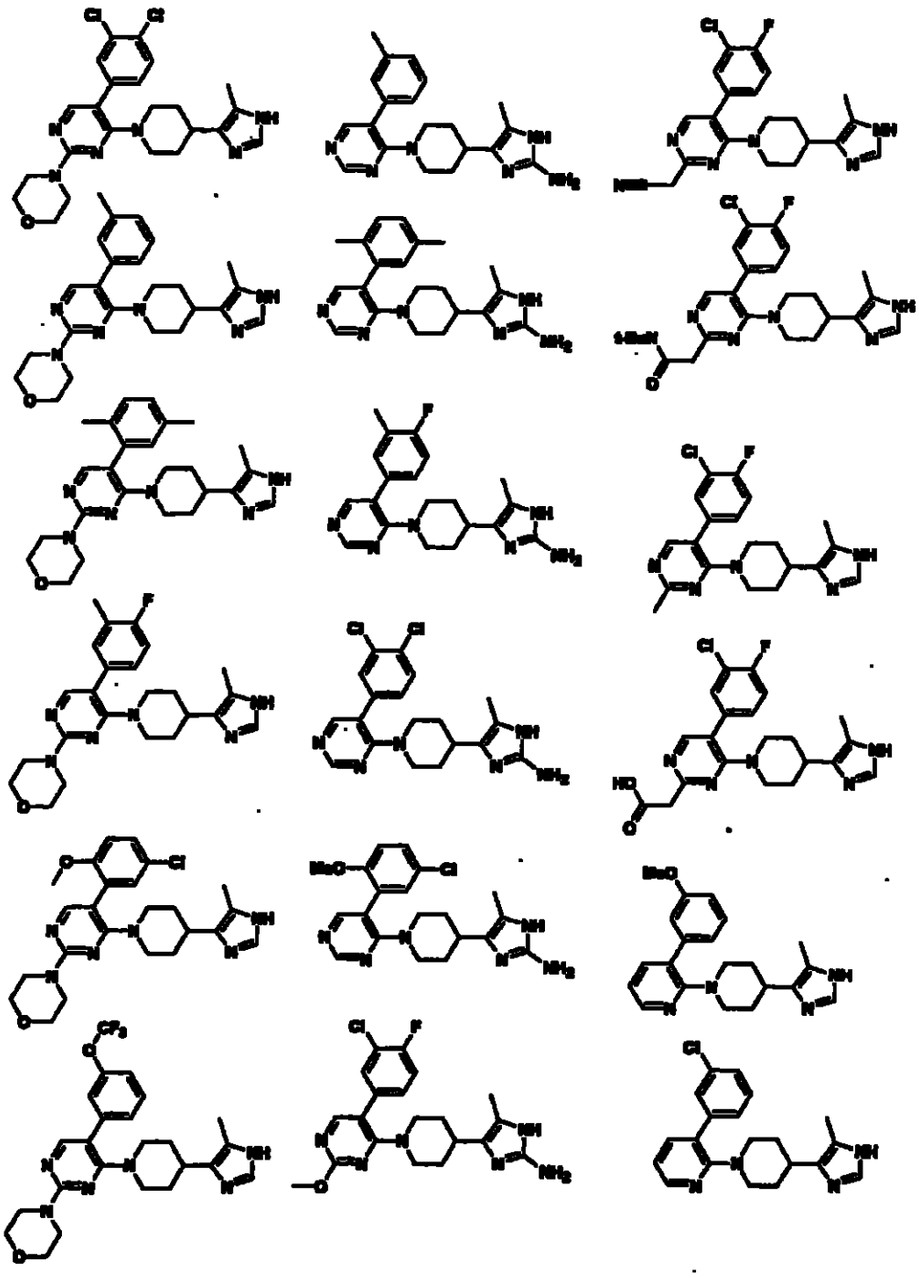




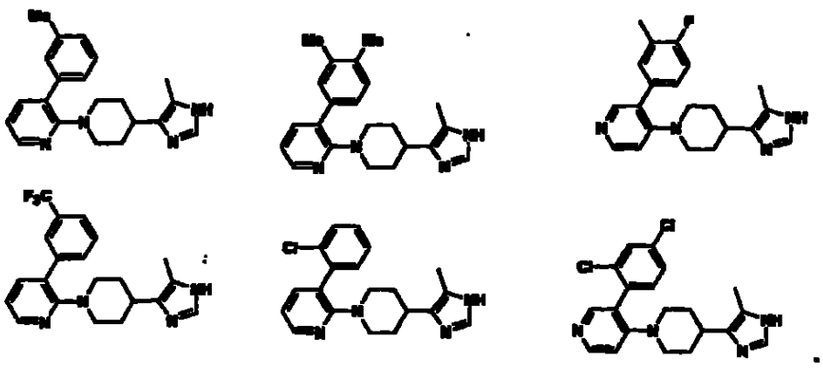




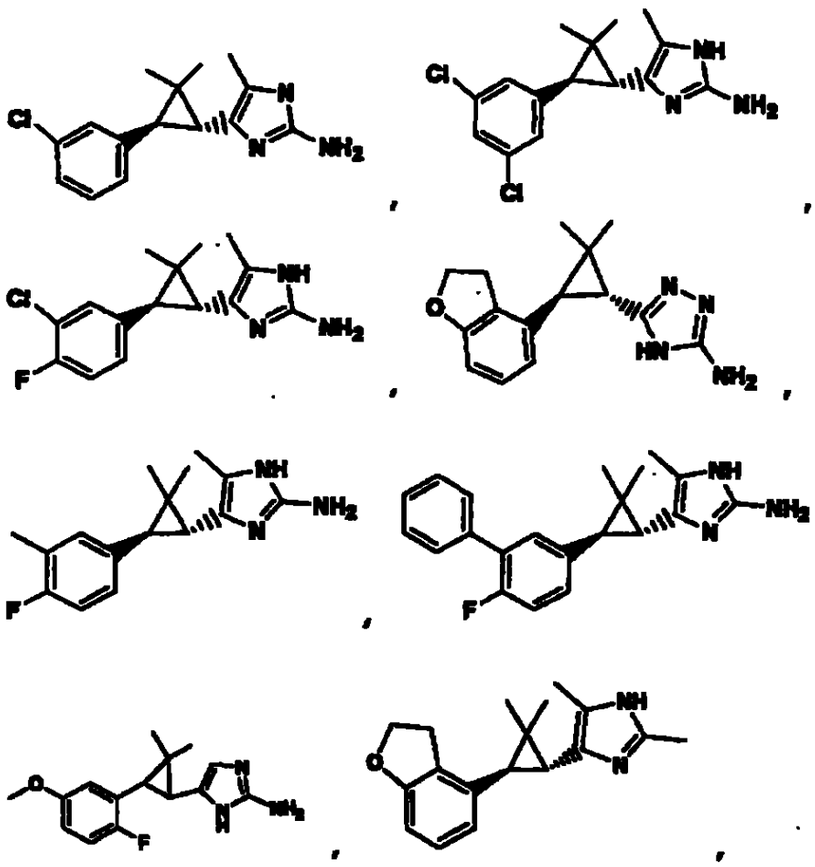











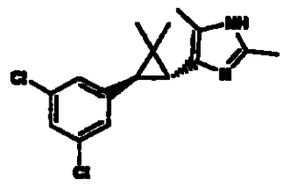
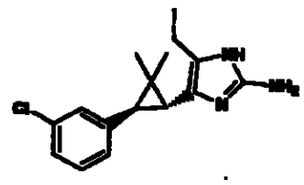
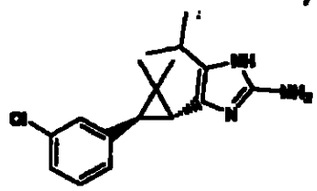
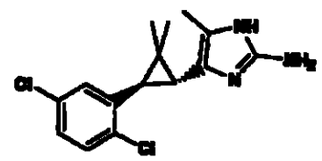
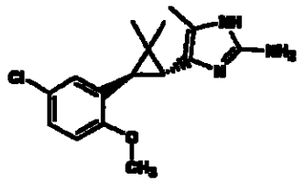
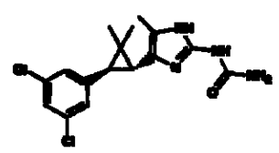
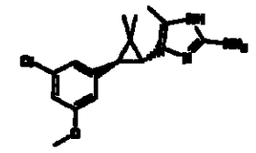
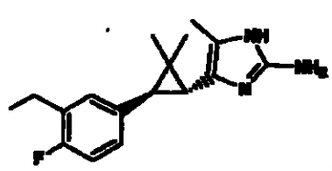
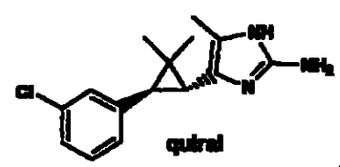
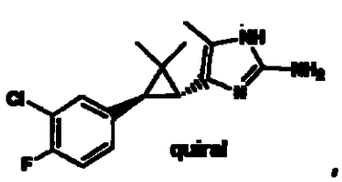
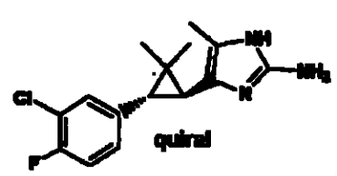
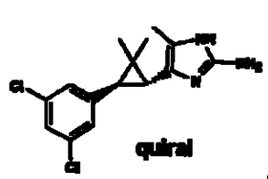
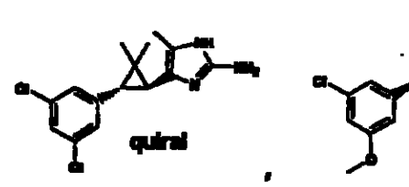
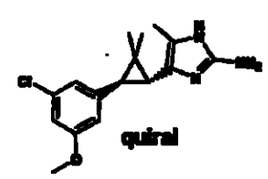
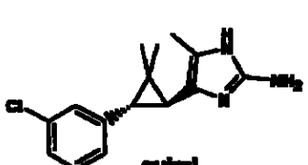
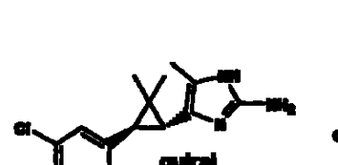
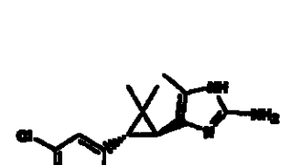






29. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 caracterizados porque tienen la estructura

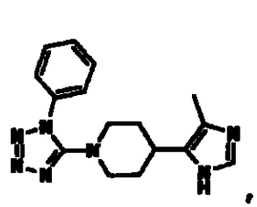
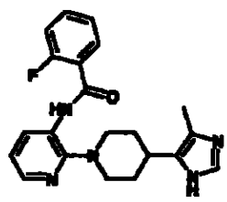
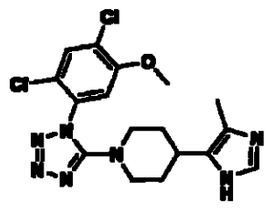
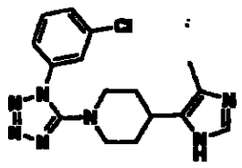
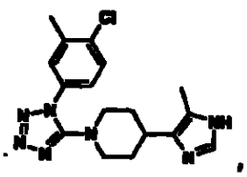
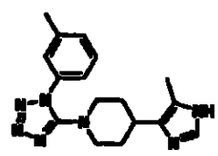
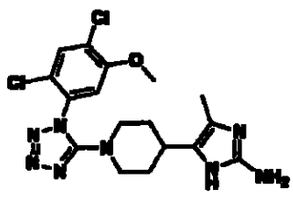
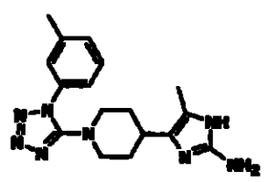
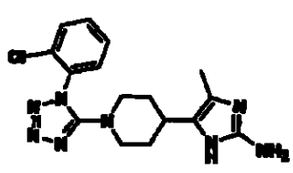
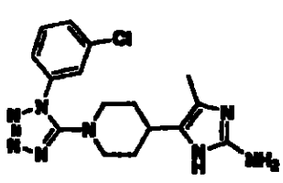
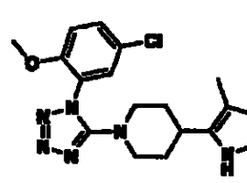
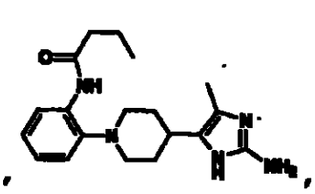
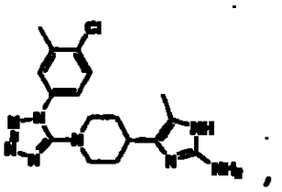
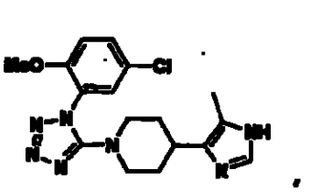
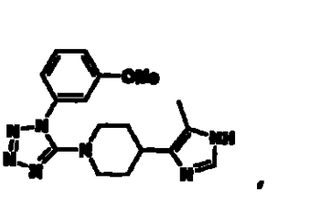
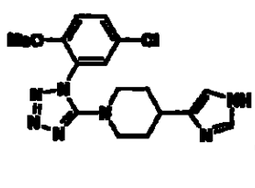
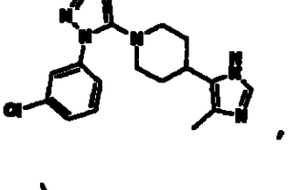
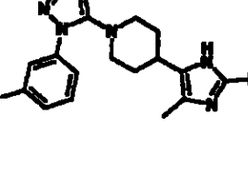
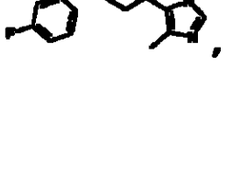
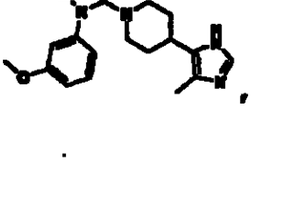
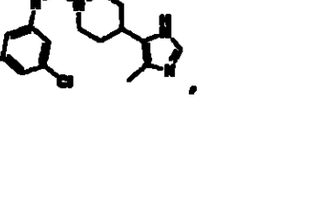


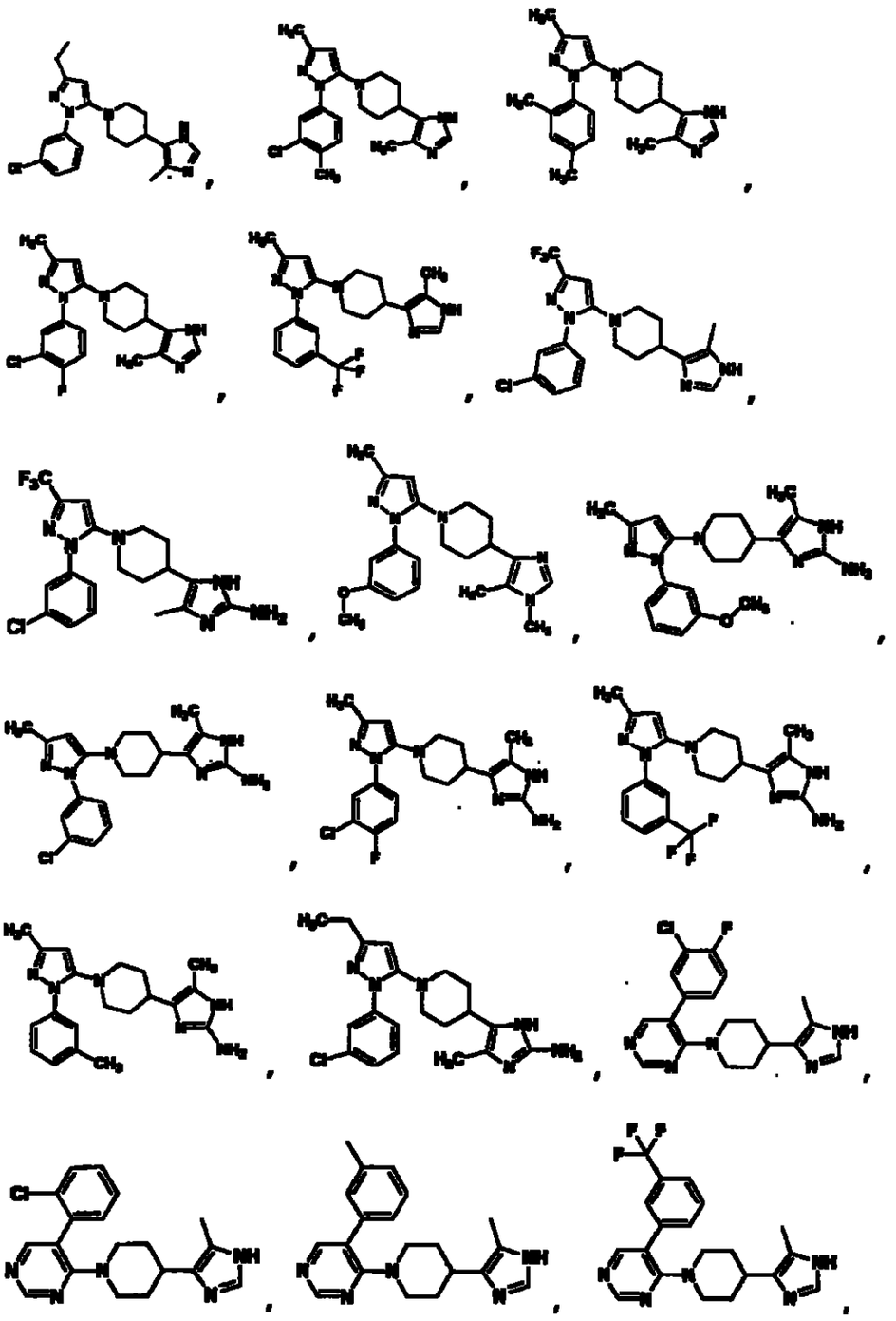









quinal

quinal

quinal

quinal

quinal

quinal

quinal

quinal

quinal

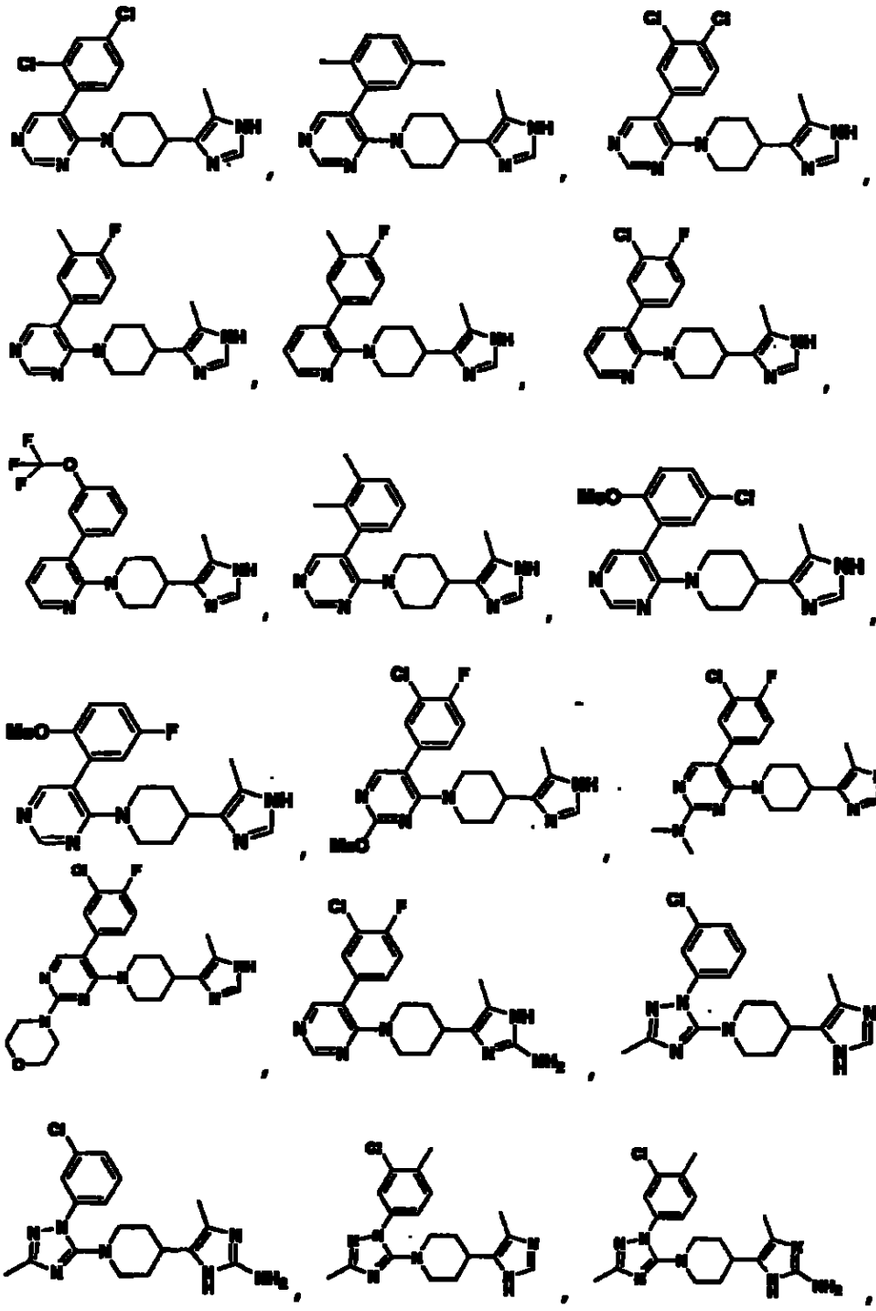
quinal

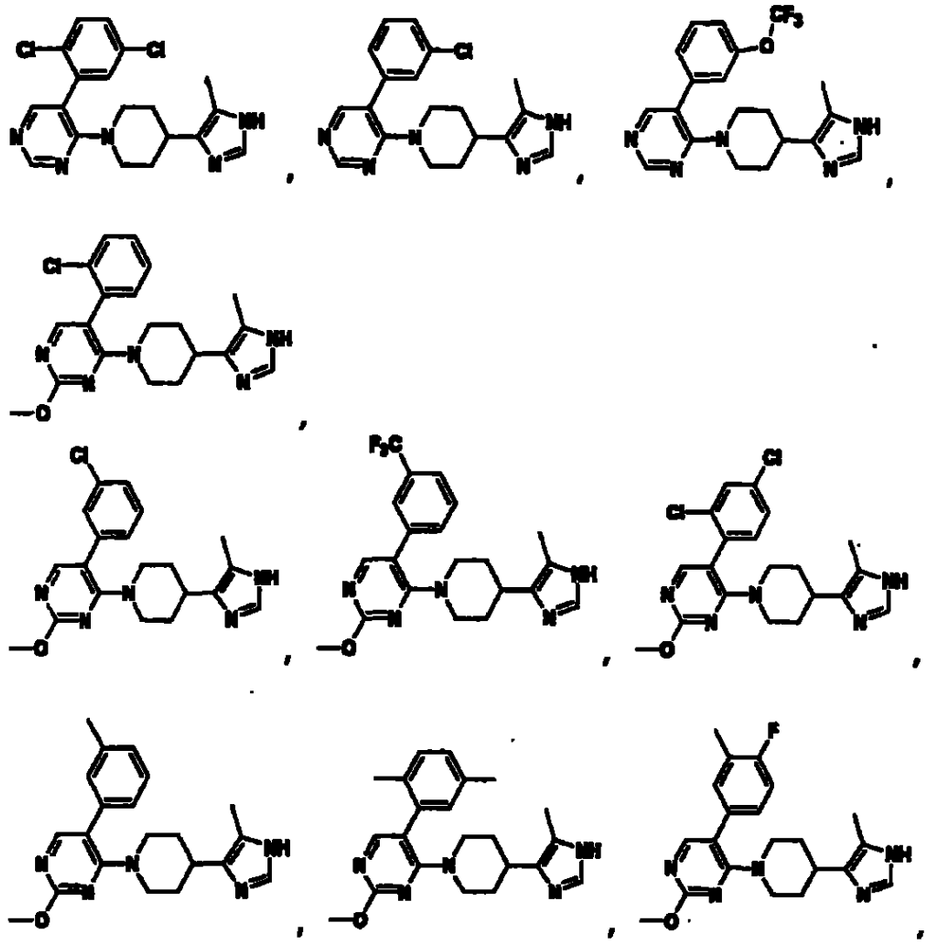
quinal

quinal

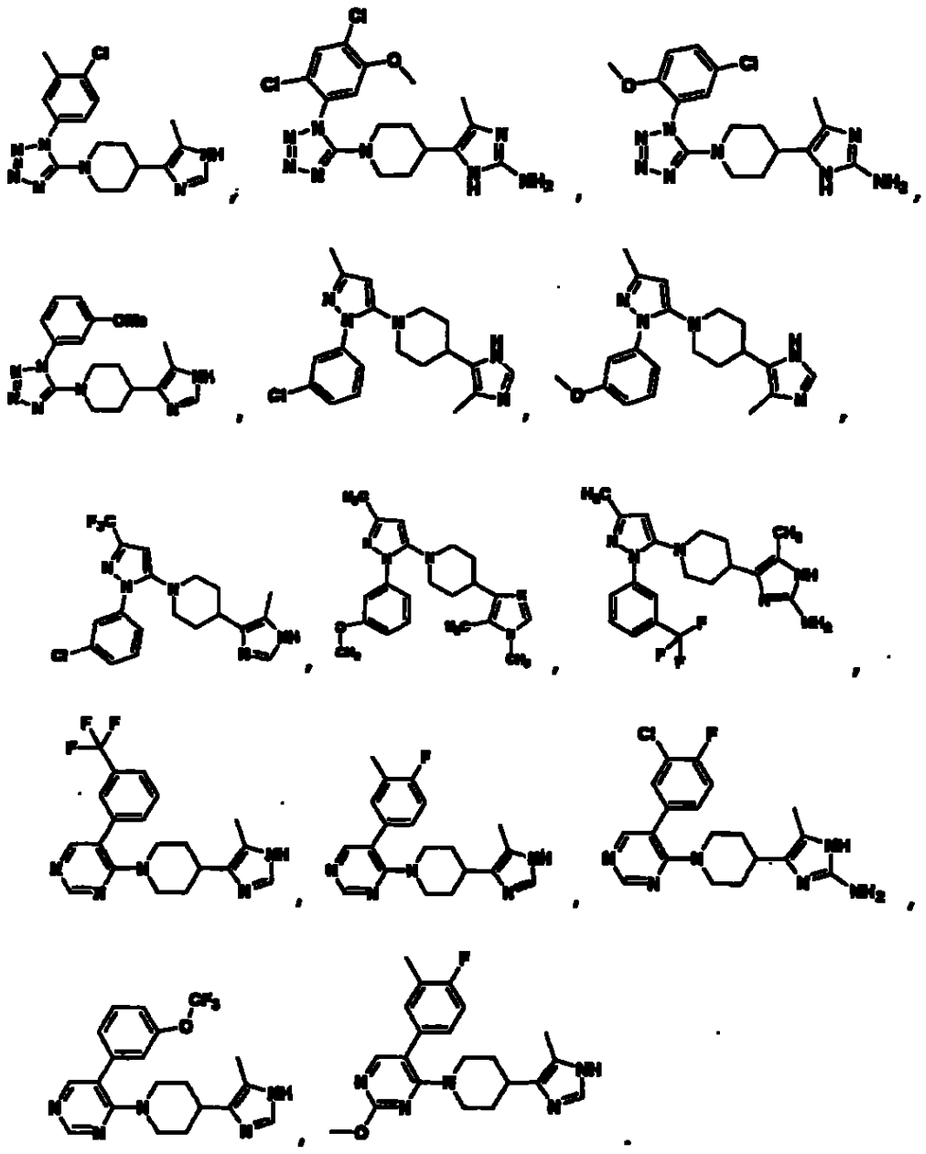




























30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



31. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de

conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable para ésta.

32. 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, caracterizado porque 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.

33. Un método para prevenir o tratar la isquemia miocardiaca, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

322

34. Un método para prevenir o tratar una condición isquémica, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiisquémico el cual es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

35. Un método para prevenir o tratar un desorden vascular periférico, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiisquémico el cual es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

36. Un método para prevenir o tratar la isquemia del limbo inferior, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiisquémico el cual es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

37. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el desorden varcular periférico es una condición isquémica.

38. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la condición isquémica es isquemia del limbo inferior.

39. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la condición isquémica es la enfermedad aterosclerótica periférica.

40. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la enfermedad aterosclerótica periférica involucra la claudicación intermitente.

41. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el desorden vascular periférico es la enfermedad de Raynaud o Síndrome de LeRiches.

42. 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, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero con necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

43. Un método para prevenir o tratar la claudicación intermitente, caracterizado porque comprende administrar a un paciente con necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

44. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en combinación con activador plasminógeno del tejido (natural o recombinante), estreptocinasa, reteplasa, activasa, lanoteplasa, urocinasa, prourocinasa, complejo del activador plasminógeno de estreptocinasa anisolada (por sus siglas en inglés, ASPAC), o activadores plasminógenos de la glándula salival de animal.

45. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en combinación con un inhibidor de agregación de plaquetas, un inhibidor de α-2-antiplasmina, un antagonista receptor de tromboxano, una prostaciclina mimética, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), un inhibidor de sintetasa de tromboxano A, un antagonista de serotonina-2-receptor, un antagonista del receptor fibrinógeno, aspirina, un agente hipolipidémico, un agente antidiabético, un agente antihipertensivo, un agonista β-adrenérgico, un agente

anticolinérgico, un corticoesteroide antiinflamatorio o un agente anti-inflamatorio o un agente antiarrítmico y/o un agente antiosteoporosis.

46. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque el inhibidor de agregación de plaquetas es clopidogrel, ticolopidina, o CS-747, o ifetroban o aspirina. ticlopidina

47. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque el agente antihipertensivo es omapatrilat, gemopatrilat, lisinopril, fosinopril, irbesartan, losartan, valsartan, carvedilol o besilato de amlodipina.

48. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque el agonista β-adrenérgico es albuterol, terbutalina, formoterol,

fenoterol, salmeterol, bitolterol, o pilbuterol, y los agentes anti-inflamatorios es beclometasona, triamcinolona, flurisolida, dexametasona, budesonida, fluticasona, cromolin, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirleukast, montelekast y pranleukast.

49. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque el agente hipolipidémico es pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522 o itavastatina.

50. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente reductor de lípidos, un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un agente antihipertensivo, un inhibidor de agregación de plaquetas, y/o un agente antiosteoporosis.

51. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque comprende el compuesto y un agente antidiabético.

52. La combinación de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de glucosidasa, un agonista PPAR γ, un agonista dual de PPAR α/γ, un inhibidor de SGLT2, un inhibidor DP4, un inhibidor aP2, un sensibilizador de insulina, un péptido-1 semejante a glucagon (GLP-1), una insulina y/o una meglitinida.

53. La combinación de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440,

330
329

R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A.

54. La combinación de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada porque el compuesto está presente en una relación en peso al agente antidiabético dentro del rango desde aproximadamente 0.001 a en forma aproximada 100:1.

55. La combinación de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque el agente antiobesidad es un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina), un compuesto beta receptor de tiroides, un inhibidor aP2 y/o un agente anoréctico. (?inglés) anoexiante

56. La combinación de conformidad con la reivindicación 55, caracterizada porque el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962,

330

AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axocina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol.

57. La combinación de conformidad con la reivindicación 51, caracterizada porque el agente reductor de lípidos es un inhibidor de MTP, un inhibidor de reductasa de HMG CoA, un inhibidor de sintetasa escualeno, un derivado del ácido fíbrico, un sobre-regulador de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, o un inhibidor de ACAT.

58. La combinación de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada porque el agente reductor de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427.

59. La combinación de conformidad con la reivindicación 57, caracterizada porque el compuesto está presente en una relación en peso al agente reductor de lípidos dentro del rango desde aproximadamente 0.001:1 a en forma aproximada 100:1.

60. La combinación de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de NEP/ACE, bloqueador del canal de calcio y/o bloqueador β-adrenérgico.

61. La combinación de conformidad con la reivindicación 60, caracterizada porque el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE el cual es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril;

un inhibidor de NEP/ACE el cual es omapatrilat, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-

7-oxo-1H-azepin-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440;

un antagonista del receptor de angiotensina II la cual es irbesartan, losartan o valsartan;

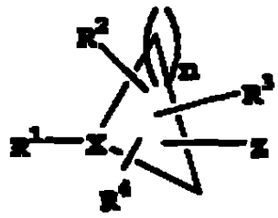
besilato de amlodipina, HCl de prazosin, verapamil, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol, o HCl de clonidina.

62. La combinación de conformidad con la reivindicación 50, caracterizada porque el inhibidor de la agregación de plaquetas es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetroban.

'71 333

RESUMEN DE LA INVENCION

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



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

334

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante / [ ]
- Nombre e identificación del Inventor / [ ]
- Título o nombre de la Invención ([ ]
- Descripción 6 [ ]
- Reivindicaciones 270 [ ]
- Resumen 334 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]
- Poder, cuado proceda [ ]
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente [ ]
- Firma del solicitante o apoderado 7 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]
- Poder, cuado proceda [ ]
- Firma del solicitante o apoderado [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fecl Radicacion : 00077054 00000000 Folios: 334
Fecha (AMD): 2000-10-10 17:35:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

356
335

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-77054.

Fecha: 11 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de mayo de 1999, **del folio** 106.177 **al folio** 106.186 **del libro de Protocolo Nº** 370, **obra el poder Nº** 19358 **conferido por** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(a) en Princeton, New Jersey, E.U.A.

al doctor Ramiro Castro Duque y/o Hector Gòmez Meila.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

(507
336

Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES SUPERINTENDENCIA

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-77054
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** **Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,**

SI [ ] **NO [X]** **Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.**

Bogotá, D.C., 11 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

formade344

Folio 338 337

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1932
EXPEDIENTE 00079.054
IPC A61K 31/4164 // 31/34

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones.

SI [ ] NO [X] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 22 de 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

338

Folio 339

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1932
EXPEDIENTE	00 077.054
IPC	A 61 K 31/4164 // 31/34

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Si los inhibidores inventados son heterocíclicos, esta palabra debe ir a continuación de aquella para que el título sea claro. Hacer la corrección necesaria.

2. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los inhibidores heterocíclicos inventados.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático. Tener en cuenta la modificación hecha en el título.

4. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen. Tener en cuenta la modificación hecha en el título.

5. Y adjuntar también una nueva tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada, teniendo en cuenta la modificación hecha en el título.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 22 del 2000

339

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES SUPERINTENDENCIA

340

EXPEDIENTE 00-77054

AUTO 3686

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Bogotá D.C., a los 28 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 29 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia