# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T.

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 03-21912

54. **TÍTULO** Derivados de acido 2-Amino-2-Alquil-5-hexenoico y hexinoico utiles como inhibidores de Sintasa de oxido Nitrico

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/155, A61K31/13, C07C257/14

71. **SOLICITANTE** Pharmacia corporación

**DOMICILIO** St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** Emilio Ferrero

Código No. 1092

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# PETITORIO

03 021912 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021912 00000000
Fecha (AMD): 2003-03-14 18:14:01 Folios: 512
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL

**1 SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

**2 SOLICITANTE (71)**

Nombre: **PHARMACIA CORPORATION** sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: Corporate Patent Departament, 800 N. Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167, Estados Unidos de América

Domicilio: St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América

**IDENTIFICACION**

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: _____

**3 REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@carnyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACI N**

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

**4 INVENTOR (ES) (72)**

1- **Donald HANSEN Jr.**
5250 West Brown Street,
Skokie, Illinois 60077,
Estados Unidos de América.

2- **Ronald Keith WEBBER**
5379 Wolfrum Way,
St. Charles, Missouri 63304
Estados Unidos de América.

3- **Barnett PITZELE**
7924 North Tripp Avenue,
Skokie, Illinois 60076,
Estados Unidos de América .

4- **James SIKORSKI**
1400 West Adams Avenue,
Kirkwood, Missouri 63122,
Estados unidos de América.

5- **Mark A. MASSA**
422 Buckhurst Drive,
Baliwin, Missouri 63021,
Estados Unidos de América.

6- **Timothy J. HAGEN**
1029 Madison Avenue,
Gurnee, Illinois 60031,
Estados Unidos de América.

7- **Margaret GRAPPERHAUS**
519 Nancy Court,
Troy, Illinois 62294,
Estados Unidos de América.

8- **Lijuan Jane WANG**
919 Crown Point Est. Drive,
Wildwood, Missouri 63021,
Estados Unidos de América.

9- **Arija A. BERGMANIS**
2149 Westview Drive,
Des Plaines, Illinois 60018,
Estados Unidos de América.

10-**Steven W. KRAMER**
8832 Kenneth Drive # 1A,
Des Plaines, Illinois 60016,
Estados Unidos de América.

11- **Ann HALLINAN, E.**
135 Barton Avenue,
Evanston, Illinois 60202,
Estados Unidos de América.

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US01/28673 Fecha: 15 de septiembre de 2001
Publicación Internacional No. WO 02/22562 A1 Fecha : 21 de marzo de 2002

(6) **Título (54)** DERIVADOS DE ACIDO 2-AMINO-2-ALQUILO 5-HEPTENOICO Y HEPTINOICO UTILES COMO INHIBIDORES DE SINTASA DE OXIDO NÍTRIC

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07C 257/14 ; A61K31/155, A61K31/131

(8)

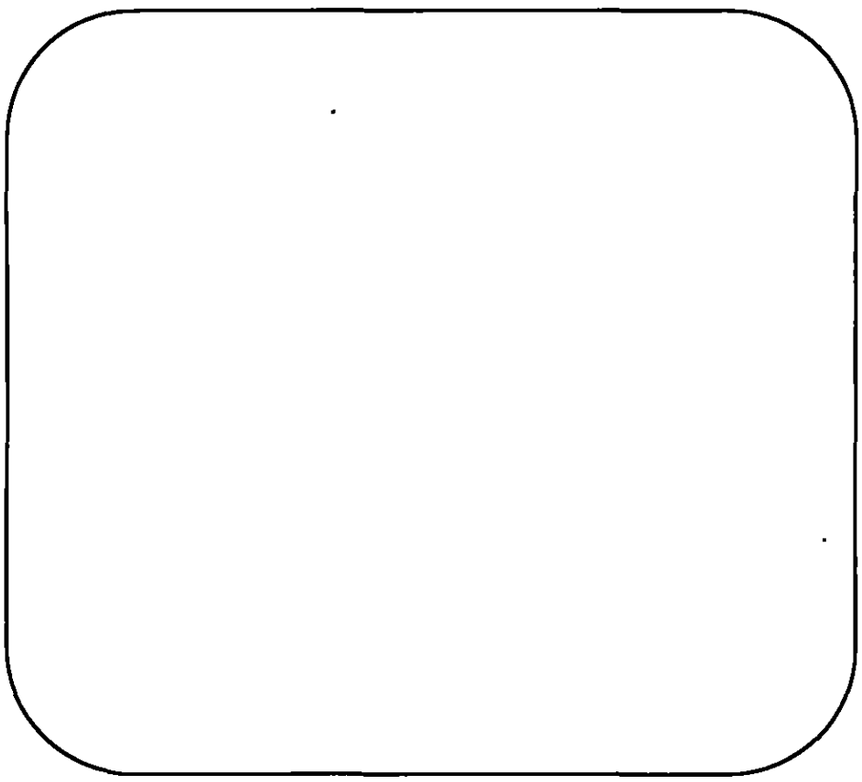
| Prioridad | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|---|
| SI ☒ NO ☐ | US. | 15 de septiembre de 2000 | 60/232.683 |

(9) **Comprobante de pago No.:** 03-15.135 **Fecha:** 3 de marzo de 2003

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



12 Solicito la concesión de la patente,

**NOMBRE:** EMILIO FERRERO

**FIRMA :**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

TRADUCCIÓN No: 0804/01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia
12482
30772

# Apostill

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document
2. has been signed by ~~LINDA HALEY~~
3. acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC~~
4. bears the seal/stamp of ~~LINDA HALEY-NOTARY PUBLIC-STATE OF MISSOURI~~

**Certified**

5. at Jefferson City, Missouri
6. the 5TH day of JANUARY, 2001
7. by Rebecca McDowell Cook, Secretary of State, State of Missouri
8. No. 59640
9. Seal/Stamp
10. Signature:

Rebecca McDowell Cook

Comm. 48 (4-99)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

**For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.**

**Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.**

5

# REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

# REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

**I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)**

PHARMACIA CORPORATION

**of/domiciliado (s) en** P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, United States of America,

**por el presente ratificamos la** solicitudes de patente No. 00.093.233 y No. 00.093.237

**presentada por** EMILIO FERRERO

**como agente oficioso ante** la Superintendencia de Industria y Comercio

**en** Bogotá, Colombia

**el** 6 de diciembre de 2000

y por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

**hereby ratify the** patent applications No. 00.093.233 and No. 00.093.237

**filed without a Power of Attorney by** EMILIO FERRERO

**before** the Superintendency of Industry and Commerce

**in** Bogotá, Colombia

**on** December 6, 2000

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of [illegible] the exercise of the representation by the [illegible] alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a [illegible] power of attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

PRESENTADO PARA TRAMITE ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
17 MAR 2003
FOLIOS

A la vuelta →

Over →

TRADUCCION No.: 08.04.01
MARIA ELVIRA [illegible]
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 5th January 2001

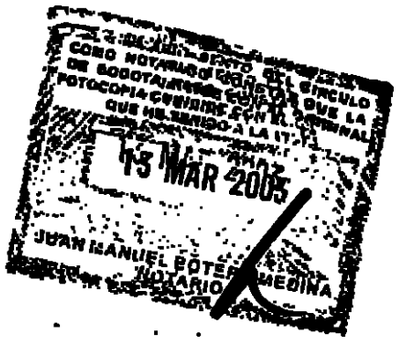
In/en St. Louis, MO. USA

Signature / Firma

María E. Martelo.

TRADUCCION No.: 07.04101

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés – Español – Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



## CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ___ días del mes de _____ de 19_____

ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

## NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ___ day of _____ 19_____

before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ Notario Público — Notary Public _____

## CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 5 de Enero de 19 2001

compareció(eron) ante mí

J. Timothy Keane

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

denominada PHARMACIA CORPORATION

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

Junta de Resoluciones
15 Febrero, 2000

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que PHARMACIA CORPORATION

es una Sociedad/Compañía legalmente constituída y existente

de acuerdo con las leyes de l Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) J. Timothy Keane.

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad St. Louis
Estado Missouri
Hoy 5 Enero de 2001

## NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 5th day of January 2001

appeared before me
J. Timothy Keane

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company

named PHARMACIA CORPORATION

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Board of Resolutions
February 25, 2000

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That PHARMACIA CORPORATION

is a Corporation/Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
P. O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) J. Timothy Keane

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City St. Louis
State Missouri
This 5th day of Jan 25 2001

TRADUCCION No.: 0804/01
MARIA ELVIRA MARTEL
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2079 Min. Justicia

Notario Público — Notary Public

LINDA HALEY
Notary Public - Notary Seal
State of Missouri
St Louis County
My Commission Expires Oct 28, 2004

*Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

*Documents must be identified with date and origin.

## CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

1.1. Que la compañía está legalmente constituída y actualmente existente.

1.2. Su domicilio.

1.3. Que el propósito del poder está incluído en el objeto social de la compañía.

1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y

2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

## NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTHENTICATION

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

1.1. That the company is legally constituted and presently existent.

1.2. Its place of business.

1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.

1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

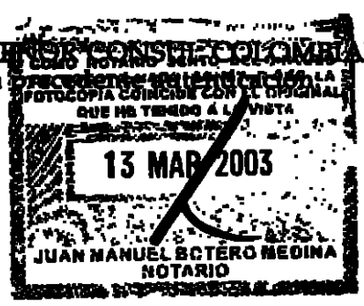
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.

2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última



7 ½

**TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/01** preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

---

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **PHARMACIA CORPORATION** domiciliada en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, Estados Unidos de América, ratifica las solicitudes de patente números 00.093.233 y 00.093.237, presentadas por Emilio FERRERO ante la Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá, Colombia, el 6 de diciembre de 2000. A su vez, otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 5 de enero de 2001 en St. Louis, MO, EUA. (Firma ilegible).

**CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)** en inglés y español referente a la existencia legal de **PHARMACIA CORPORATION**. Dado en la ciudad de St. Louis, Estado de Missouri, el 5 de enero de 2001. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello notarial en inglés) LINDA HALEY, Notario Público - Sello Notarial, Estado de Missouri, Condado de St. Louis, Mi comisión expira el 23 de octubre de 2004.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE HE TENIDO A LA VISTA EL ORIGINAL
13 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

---

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

   Este documento público

2. Ha sido firmado por LINDA HALEY

3. Actuando en su capacidad de NOTARIO PÚBLICO

4. Lleva el sello/timbre de LINDA HALEY, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE MISSOURI

CERTIFICADO

5. En Jefferson City, Missouri.

6. el 5 de enero de 2001

7. Por Rebecca McDowell Cook, Secretario de Estado, Estado de Missouri.

8. No. 59640.

9. Sello: Sello del Secretario de Estado, Missouri.

10. Firma: (Firma) Rebecca McDowell Cook.

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

WPC 12482-801-001-5

ID 17

ABR 06/01

María E. Martelo.

TRADUCCION No.: 08.04/01

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

12502

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2001 APR -9 P 12:12

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 06 ABR. 2001

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COLO 12482-841-003-3 d 8 9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22562 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 257/14, 271/22, 229/30, C07D 271/06

(21) International Application Number: PCT/US01/28673

(22) International Filing Date:
15 September 2001 (15.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,683 15 September 2000 (15.09.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent DepT., 800 North Lindberg Boulevard, Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: HANSEN, Donald, Jr. [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL 60077 (US). WEBBER, Ronald, Keith [US/US]; 5379 Wolfrum Way, St. Charles, MO 63304 (US). PITZELE, Barnett, S. [US/US]; 7924 North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). SIKORSKI, James [US/US]; 1400 West Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). MASSA, Mark, A. [US/US]; 422 Buckhurst Drive, Bullwin, MO 63021 (US). HAGEN, Timothy, J. [US/US]; 1920 Madison Avenue, Gurnee, IL 60031 (US). GRAPPERHAUS, Margaret [US/US]; 519 Nancy Court, Troy, IL 62294 (US). WANG, LiJuan, Jane [US/US]; 919 Crown Point Est. Drive, Wildwood, MO 63021 (US). BERGMANIS, Arija, A. [US/US]; 2149 Westview Drive, Des Plaines, IL 60018 (US). KRAMER, Steven, W. [US/US]; 8832 Kenneth Drive #1A, Des Plaines, IL 60016 (US). HALLINAN, E. Ann [US/US]; 135 Barton Avenue, Evanston, IL 60202 (US).

(74) Agents: POLSTER, Philip, B., II et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Dept., 800 N. Lindbergh Boulevard, Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/22562 A1

(54) Title: 2-AMINO-2-ALKYL-5 HEPTENOIC AND HEPTYNOIC ACID DERIVATIVES USEFUL AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-5 heptenoic and heptynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

# 2-Amino-2-Alkyl-5 Heptenoic and Heptynoic Acid Derivatives Useful as Nitric Oxide Synthase Inhibitors

## Cross Reference to Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/232,683, filed September 15, 2000.

## Field of the Invention

The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-5 heptenoic and heptynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

## Related Art

It has been known since the early 1980's that the vascular relaxation caused by acetylcholine is dependent on the vascular endothelium. The endothelium-derived relaxing factor (EDRF), now known to be nitric oxide (NO) is generated in the vascular endothelium by nitric oxide synthase (NOS). The activity of NO as a vasodilator has been known for well over 100 years. In addition, NO is the active species deriving from amylnitrite, glyceryltrinitrate and other nitrovasodilators. The identification of EDRF as NO has coincided with the discovery of a biochemical pathway by which NO is synthesized from the amino acid L-arginine by the enzyme NO synthase.

Nitric oxide is an endogenous stimulator of the soluble guanylate cyclase. In addition to endothelium-dependent relaxation, NO is involved in a number of biological actions including cytotoxicity of phagocytic cells and cell-to-cell communication in the central nervous system.

There are at least three types of NO synthase as follows:

(i) a constitutive, $Ca^{++}$/calmodulin dependent enzyme, located in the endothelium, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(ii) a constitutive, $Ca^{++}$/calmodulin dependent enzyme, located in the brain, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(iii) a $Ca^{++}$ independent enzyme which is induced after activation of vascular smooth muscle, macrophages, endothelial cells, and a number of other cells by

endotoxin and cytokines. Once expressed, this inducible nitric oxide synthase (hereinafter "iNOS") generates NO continuously for long periods.

The NO released by each of the two constitutive enzymes acts as a transduction mechanism underlying several physiological responses. The NO produced by the inducible enzyme is a cytotoxic molecule for tumor cells and invading microorganisms. It also appears that adverse effects of excess NO production, in particular pathological vasodilation and tissue damage, may result largely from the NO synthesized by iNOS.

There is a growing body of evidence that NO may be involved in the degeneration of cartilage which takes place as a result of certain conditions such as arthritis and it is also known that NO synthesis is increased in rheumatoid arthritis and in osteoarthritis.

Some of the NO synthase inhibitors proposed for therapeutic use are non-selective; they inhibit both the constitutive and the inducible NO synthases. Use of such a non-selective NO synthase inhibitor requires that great care be taken in order to avoid the potentially serious consequences of over-inhibition of the constitutive NO-synthase, such consequences including hypertension and possible thrombosis and tissue damage. In particular, in the case of the therapeutic use of L-NMMA (a non-selective NO synthase inhibitor) for the treatment of toxic shock it has been recommended that the patient must be subject to continuous blood pressure monitoring throughout the treatment. Thus, while non-selective NO synthase inhibitors have therapeutic utility provided that appropriate precautions are taken, NO synthase inhibitors which are selective in the sense that they inhibit the inducible NO synthase to a considerably greater extent than the constitutive isoforms of NO synthase would be of even greater therapeutic benefit and easier to use (S. Moncada and E. Higgs, FASEB J., 9, 1319-1330, 1995).

PCT International Publication No. WO 93/13055 and U. S. Patent No. 5,132,453, the disclosure of which are hereby incorporated by reference in their entirety as if written herein, disclose compounds that inhibit nitric oxide synthesis and preferentially inhibit the inducible isoform of nitric oxide synthase.

PCT International Publication No. WO 95/25717 discloses certain amidino derivatives as being useful in inhibiting inducible nitric oxide synthase.

Various attempts have been made to improve the potency and selectivity of NOS inhibitors by adding one or more rigidifying elements to the inhibitor's structure. Publications by Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) and R. J. Young et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 597 (2000)) teach that imposing conformational rigidity with one or more carbon-carbon double bonds is not a favorable approach to impart selectivity for NOS inhibitors.

Summary of the Invention

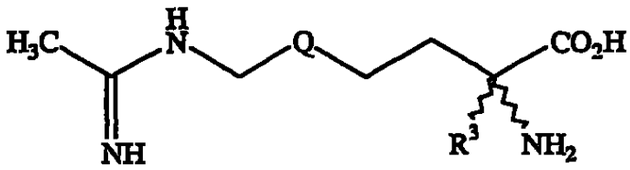
Compounds have now been found which have the advantage of being very efficacious in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis.

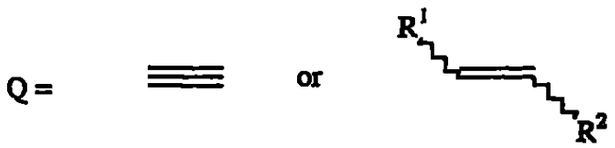
The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond can be used as a rigidifying element, and the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS.

Moreover, the publication by Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) teaches that when a carbon-carbon double bond is used to constrain the arginine backbone, the geometric isomer placing the carbon framework in a cis or Z orientation produces a less favorable interaction with NOS. In contrast, olefinic derivatives of arginine placing the carbon framework in the trans or E configuration are better substrates. The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond imparts a favorable interaction with inducible NOS, such that the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS over the constitutive isoforms.

Further, compounds of the present invention have the advantage of being very efficacious as iNOS inhibitors in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis. At the same time the compounds of the present invention are surprisingly less able to penetrate certain non-target organs in test systems, especially in comparison to the compounds of WO 93/13055. This surprising differentiation in expected access between the target organ (cartilage) and other organs is an unexpected advantage for the compounds of the present invention.

In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:

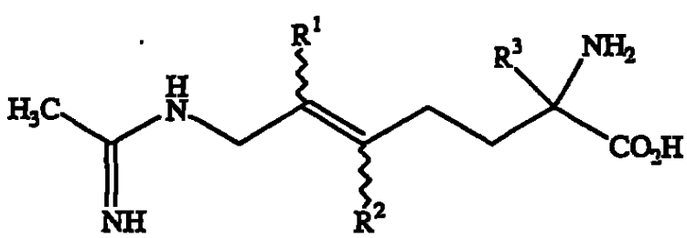




or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is, halo, $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo; $R^2$ is hydrogen, halo, $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula I, the invention is represented to a compound of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

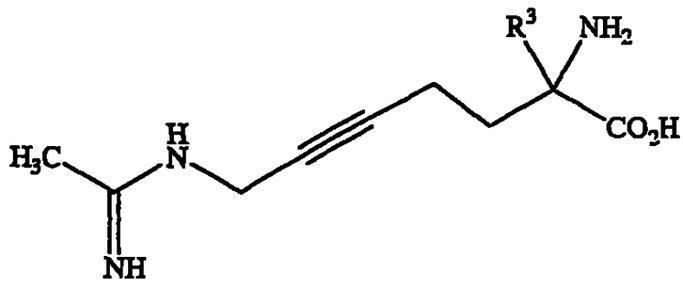
halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:

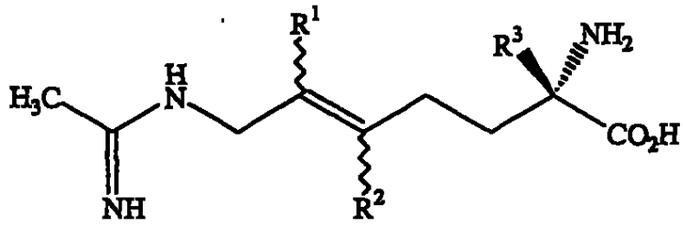


II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

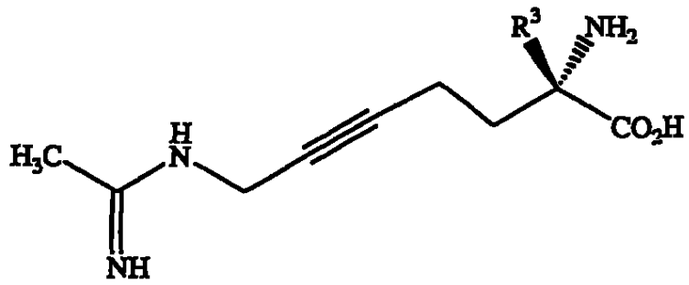
halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:

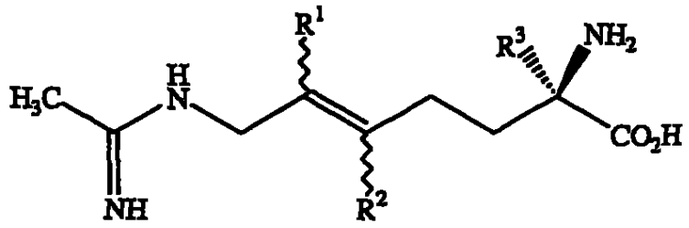


IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

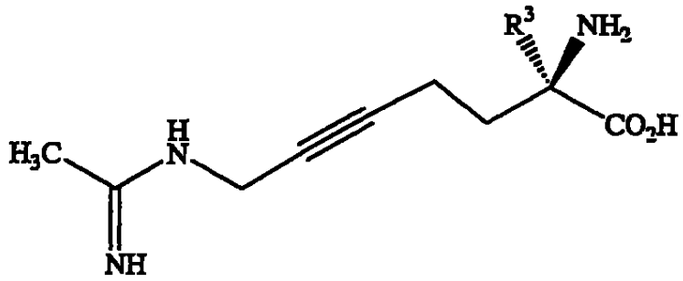
halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:




VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In a broad aspect, the present invention is directed to novel compounds, pharmaceutical compositions, process for preparing novel compounds, process for preparing pharmaceutical compositions, and methods of using said compounds and compositions for inhibiting or modulating nitric oxide synthesis in a subject in need of such inhibition or modulation by administering a compound which preferentially inhibits or modulates the inducible isoform of nitric oxide synthase over the constitutive isoforms of nitric oxide synthase. It is also another object of the present invention to lower nitric oxide levels in a subject in need of such lowering. The present compounds possess useful nitric oxide synthase inhibiting activity, and are expected to be useful in the treatment or prophylaxis of a disease or condition in which the synthesis or over-synthesis of nitric oxide forms a contributory part.

Compounds of the present invention will be useful for treating, among other things, inflammation in a subject, or for treating other nitric oxide synthase-mediated disorders, such as, as an analgesic in the treatment of pain and headaches. The compounds of the present invention will be useful in the treatment of pain including somatogenic (either nociceptive or neuropathic), both acute and chronic, and could be used in a situation including neuropathic pain for which a common NSAID , opioid analgesic or certain anti-convulsants would traditionally be administered.

Conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO production from L-arginine include arthritic conditions. For example, compounds of the present invention will be useful to treat arthritis, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, acute rheumatic arthritis, enteropathic arthritis, neuropathic arthritis, psoriatic arthritis, and pyogenic arthritis.

Compounds of the invention will be further useful in the treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps (e.g., dysmenorrhea), premature labor, tendinitis, bursitis, akin-related conditions such as psoriasis, eczema, burns, sunburn, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, and post-operative inflammation including inflammation from ophthalmic surgery such as cataract surgery and refractive surgery. Compounds of the invention also would be useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.

Compounds of the invention would be useful in treating inflammation and tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like. The compounds would also be useful in the treatment

of ophthalmic diseases, such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Of particular interest among the uses of the present inventive compounds is the treatment of glaucoma, especially where symptoms of glaucoma are caused by the production of nitric oxide, such as in nitric oxide-mediated nerve damage. The compounds would also be useful in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis. The compounds would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. These compounds would also be useful in the treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome, and atherosclerosis. The compounds would also be useful in the treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, pain caused by temperoramandibular joint syndrome, and pain resulting from cancer. The compounds would be useful for the prevention of dementias, such as Alzheimer's disease.

Besides being useful for human treatment, these compounds are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm animals, including mammals and other vertebrates. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

The present compounds may also be used in co-therapies, partially or completely, in place of other conventional antiinflammatory therapies, such as together with steroids, NSAIDs, COX-2 selective inhibitors, matrix metalloproteinase inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors, $LTB_4$ antagonists and $LTA_4$ hydrolase inhibitors.

Other conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO inhibition include cardiovascular ischemia, diabetes (type I or type II), congestive heart failure, myocarditis, atherosclerosis, migraine, glaucoma, aortic aneurysm, reflux esophagitis, diarrhea, irritable bowel

syndrome, cystic fibrosis, emphysema, asthma, bronchiectasis, hyperalgesia (allodynia), cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), multiple sclerosis and other central nervous system disorders mediated by NO, for example Parkinson's disease. Further neurodegenerative disorders in which NO inhibition may be useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia, such as, for example pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Korsakoff's disease, imbecility relating to a cerebral vessel disorder, sleeping disorders, schizophrenia, depression, depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), anxiety and septic shock.

Still other disorders or conditions which will be advantageously treated by the compounds of the present invention include treatment of prevention of opiate tolerance in patients needing protracted opiate analgesics, and benzodiazepine tolerance in patients taking benzodiazepines, and other addictive behavior, for example, nicotine addiction, alcoholism, and eating disorders. The compounds and methods of the present invention will also be useful in the treatment or prevention of drug withdrawal symptoms, for example treatment or prevention of symptoms of withdrawal from opiate, alcohol, or tobacco addiction. The present inventive compounds may also be useful to prevent tissue damage when therapeutically combined with antibacterial or antiviral agents.

The compounds of the present invention will also be useful in inhibiting NO production from L-arginine including systemic hypotension associated with septic and/or toxic hemorrhagic shock induced by a wide variety of agents; therapy with cytokines such as TNF, IL-1 and IL-2; and as an adjuvant to short term immunosuppression in transplant therapy.

Compounds of the invention are useful for the prevention or treatment of cancer, such as colorectal cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. The present invention is further directed to the use of

the compounds of the present invention for the treatment and prevention of neoplasias. The neoplasias that will be treatable or preventable by the compounds and methods of the present invention include brain cancer, bone cancer, a leukemia, such as, for example chronic lymphocytic leukemia, a lymphoma, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophogeal cancer, small bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, urogenital cancers, such as ovary cancer, cervical cancer, vulvar cancer, and lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell, melanoma, and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Compounds of the present invention will be effective as well for treatment of mesenchymal derived neoplasias. Preferably, the neoplasia to be treated is selected from gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, vulvar cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. The present compounds and methods can also be used to treat the fibrosis which occurs with radiation therapy. The present compounds and methods can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, the present compounds and methods can be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

Conjunctive treatment of a compound of the present invention with another antineoplastic agent will produce a synergistic effect or alternatively reduce the toxic side effects associated with chemotherapy by reducing the therapeutic dose of the side effect-causing agent needed for therapeutic efficacy or by directly reducing symptoms of toxic side effects caused by the side effect-causing agent. A compound of the present invention will further be useful as an adjunct to radiation therapy to reduce side effects or enhance efficacy. In the present invention, another agent which can be combined therapeutically with a compound of the present

invention includes any therapeutic agent which is capable of inhibiting the enzyme cyclooxygenase-2 ("COX-2"). Preferably such COX-2 inhibiting agents inhibit COX-2 selectively relative to the enzyme cyclooxygenase-1 ("COX-1"). Such a COX-2 inhibitor is known as a "COX-2 selective inhibitor". More preferably, a compound of the present invention can be therapeutically combined with a COX-2 selective inhibitor wherein the COX-2 selective inhibitor selectively inhibits COX-2 at a ratio of at least 10:1 relative to inhibition of COX-1, more preferably at least 30:1, and still more preferably at least 50:1 in an in vitro test. COX-2 selective inhibitors useful in therapeutic combination with the compounds of the present invention include celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl-3(2H)-pyridazinone; described in PCT Patent Application No. WO 00/24719), or meloxicam. A compound of the present invention can also be advantageously used in therapeutic combination with a prodrug of a COX-2 selective inhibitor, for example parecoxib.

Another chemotherapeutic agent which will be useful in combination with a compound of the present invention can be selected, for example, from the following non-comprehensive and non-limiting list:

Alpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazole, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricytin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim

BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-

7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin,

pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone, polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, uroguanylin, combretastatin, dolastatin, idarubicin, epirubicin, estramustine, cyclophosphamide, 9-amino-2-(S)-camptothecin, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestane, decapeptyl (tryptorelin), or an omega-3 fatty acid.

Examples of radioprotective agents which may be used in a combination therapy with the compounds of this invention include AD-5, adchnon, amifostine analogues, detox, dimesna, l-102, MM-159, N-acylated-dehydroalanines, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostine, WR-151327, FUT-187, ketoprofen transdermal, nabumetone, superoxide dismutase (Chiron) and superoxide dismutase Enzon.

The compounds of the present invention will also be useful in treatment or prevention of angiogenesis-related disorders or conditions, for example, tumor growth, metastasis, macular degeneration, and atherosclerosis.

In a further embodiment, the present invention also provides therapeutic combinations for the treatment or prevention of ophthalmic disorders or conditions such as glaucoma. For example the present inventive compounds advantageously will be used in therapeutic combination with a drug which reduces the intraocular pressure of patients afflicted with glaucoma. Such intraocular pressure-reducing drugs include without limitation; latanoprost, travoprost, bimatoprost, or

unoprostol. The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an intraocular pressure-reducing drug will be useful because each is believed to achieve its effects by affecting a different mechanism.

In another combination of the present invention, the present inventive compounds can be used in therapeutic combination with an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug such as a benzothiepine or a benzothiazepine antihyperlipidemic drug. Examples of benzothiepine antihyperlipidemic drugs useful in the present inventive therapeutic combination can be found in U.S. Patent No. 5,994,391, herein incorporated by reference. Some benzothiazepine antihyperlipidemic drugs are described in WO 93/16055. Alternatively, the antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug useful in combination with a compound of the present invention can be an HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present therapeutic combination include, individually, benfluorex, fluvastatin, lovastatin, provastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-9720 (described in PCT Patent Application No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 for the calcium salt; CAS No. 147098-18-8 for the sodium salt; described in European Patent No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), or NK-104 (CAS No. 141750-63-2). The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug will be useful, for example, in reducing the risk of formation of atherosclerotic lesions in blood vessels. For example, atherosclerotic lesions often initiate at inflamed sites in blood vessels. It is established that antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug reduce risk of formation of atherosclerotic lesions by lowering lipid levels in blood. Without limiting the invention to a single mechanism of action, it is believed that one way the compounds of the present combination will work in concert to provide improved control of atherosclerotic lesions by, for example, reducing inflammation of the blood vessels in concert with lowering blood lipid levels.

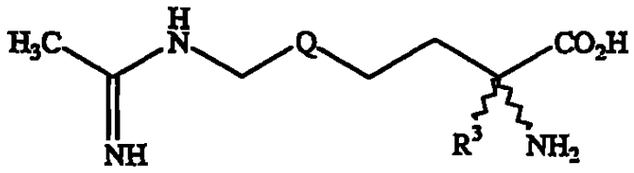
In another embodiment of the invention, the present compounds can be used in combination with other compounds or therapies for the treatment of central nervous conditions or disorders such as migraine. For example, the present

compounds can be used in therapeutic combination with caffeine, a 5-HT-1B/1D agonist (for example, a triptan such as sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, or frovatriptan), a dopamine D4 antagonist (e.g., sonepiprazole), aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen sodium, isometheptene, dichloralphenazone, butalbital, an ergot alkaloid (e.g., ergotamine, dihydroergotamine, bromocriptine, ergonovine, or methyl ergonovine), a tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline or nortriptyline), a serotonergic antagonist (e.g., methysergide or cyproheptadine), a beta-andrenergic antagonist (e.g., propranolol, timolol, atenolol, nadolol, or metprolol), or a monoamine oxidase inhbitor (e.g., phenelzine or isocarboxazid).

A further embodiment provides a therapeutic combination of a compound of the present invention with an opioid compound. Opioid compounds useful in this combination include without limitation morphine, methadone, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, codeine,dihydrocodeine, dihydrohydroxycodeinone, pentazocine, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, etorphine, levorphanol, fentanyl, sufentanil, DAMGO, butorphanol, buprenorphine, naloxone, naltrexone, CTOP, diprenorphine, beta-funaltrexamine, naloxonazine, nalorphine, pentazocine,.nalbuphine, naloxone benzoylhydrazone, bremazocine, ethylketocyclazocine, U50,488, U69,593, spiradoline, nor-binaltorphimine, naltrindole, DPDPE, [D-la$^2$, glu$^4$]deltorphin, DSLET, met-enkephalin, leu-enkaphalin, beta-endorphin, dynorphin A, dynorphin B, and alpha-neoendorphin. An advantage to the combination of the present invention with an opioid compound is that the present inventive compounds will allow a reduction in the dose of the opioid compound, thereby reducing the risk or severity of opioid side effects, such as opioid addiction.

Detailed Description of the Invention

In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:



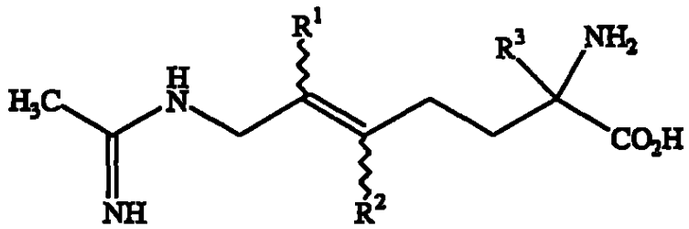


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula I, the invention is represented to a compound of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo

In one embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is halo; $R^2$ is halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is methyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is methyl; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I,: $R^1$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and $R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen or fluorine; $R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is $CH_2F$; and $R^3$ is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is $CH_2F$; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

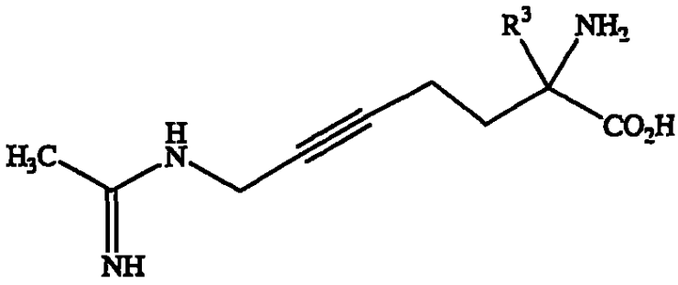
In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methoxymethyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is methoxymethyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is $CH_2F$.

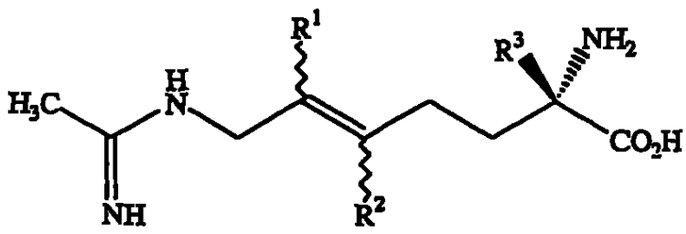
In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, $R^3$ is methyl.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is halo; $R^2$ is halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is methyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is methyl; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III,: $R^1$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and $R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen or fluorine; $R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is $CH_2F$; and $R^3$ is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is $CH_2F$; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

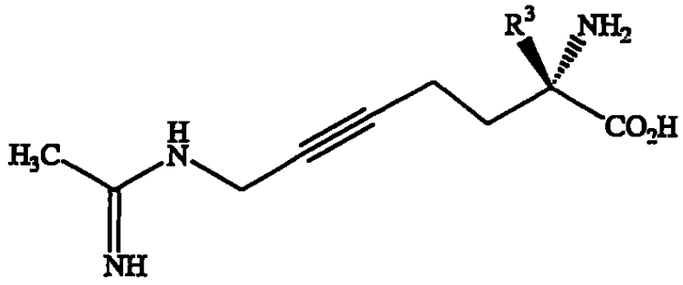
In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methoxymethyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is methoxymethyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is $CH_2F$.

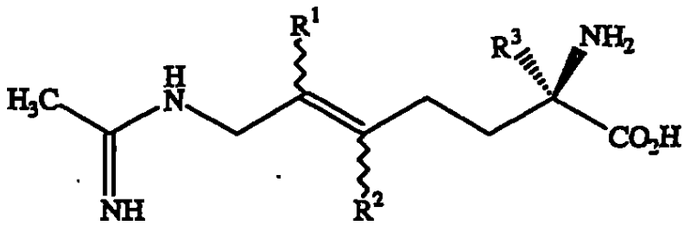
In still another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IV, $R^3$ is methyl.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by

halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or

alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen, halo, or $C_1$-$C_3$ alkyl; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen or fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is halo; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is halo; $R^2$ is halo; and $R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is fluorine; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen or $C_1$-$C_3$ alkyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is fluorine; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is methyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is methyl; $R^2$ is methyl; and $R^3$ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V,: $R^1$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; $R^2$ is hydrogen, halo or $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and $R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen or fluorine; $R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is $CH_2F$; and $R^3$ is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is $CH_2F$; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

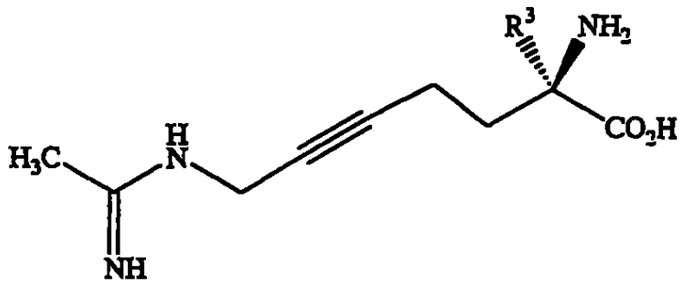
In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is methoxymethyl; and $R^3$ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is methoxymethyl; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, $R^1$ is hydrogen; $R^2$ is hydrogen; and $R^3$ is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl or $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is $CH_2F$.

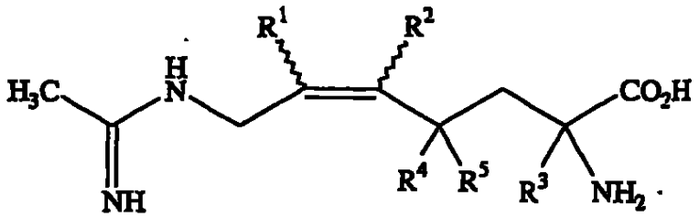
In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, $R^3$ is methyl.

Another embodiment of the present invention resides in a compound of Formula VII:



VII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is halo; and

$R^5$ is halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

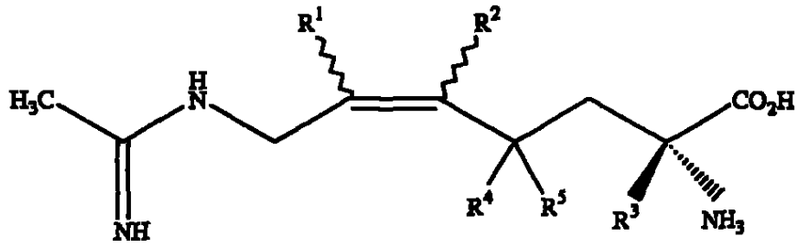
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is methyl.

Another embodiment of the present invention resides in a compound of Formula VIII:




VIII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is halo; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VIII:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

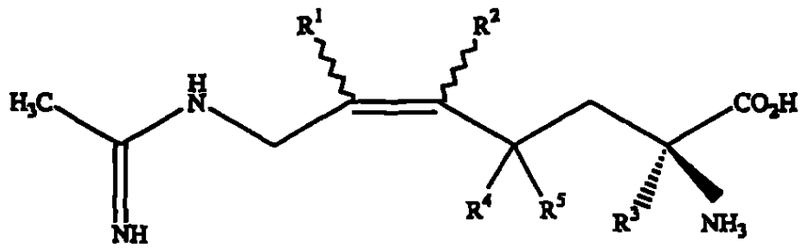
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is methyl.

Another embodiment of the present invention resides in a compound of Formula IX:




IX

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is $CH_2F$.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is halo; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is fluorine; and

$R^5$ is fluorine.

In another embodiment of the present invention represented by Formula IX:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is methyl.

The present invention also includes pharmaceutical compositions that comprise a compound of Formula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX.

Methods of using the compounds of Formula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX include the use of inhibiting nitric oxide synthesis in a subject in need of such inhibition by administering a therapeutically effective amount of the present compound, selectively inhibiting nitric oxide synthesis produced by inducible nitric oxide synthase over nitric oxide produced by the constitutive forms of nitric oxide synthase in a subject in need of such inhibition by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI, lowering nitric oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX, lowering nitric oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula Formula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII or IX

Compounds of the present invention will be useful for treating, among other things, inflammation in a subject, or for treating other nitric oxide synthase-mediated disorders, such as, as an analgesic in the treatment of pain and headaches, or as an antipyretic for the treatment of fever. For example, compounds of the present invention will be useful to treat arthritis, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, acute rheumatic arthritis, enteropathic arthritis, neuropathic arthritis, psoriatic arthritis, and pyogenic arthritis. Conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO production from L-arginine include arthritic conditions.

Compounds of the invention will be further useful in the treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps (e.g., dysmenorrhea), premature labor, tendinitis, bursitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, burns, sunburn, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, and from post-operative inflammation including from ophthalmic surgery such as cataract surgery and refractive surgery. Compounds of the invention also would be useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Compounds of the invention would be useful for the prevention or treatment of cancer,

such as colorectal cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. Compounds of the invention would be useful in treating inflammation and tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like. The compounds would also be useful in the treatment of ophthalmic diseases, such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Of particular interest among the uses of the present inventive compounds is the treatment of glaucoma, especially where symptoms of glaucoma are caused by the production of nitric oxide, such as in nitric oxide-mediated nerve damage. The compounds would also be useful in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis. The compounds would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. The compounds of the invention are useful as anti-inflammatory agents, such as for the treatment of arthritis, with the additional benefit of having significantly less harmful side effects. These compounds would also be useful in the treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome, and atherosclerosis. The compounds would also be useful in the treatment of pain, but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, and pain resulting from cancer. The compounds would be useful for the prevention of dementias, such as Alzheimer's disease.

Besides being useful for human treatment, these compounds are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm

animals, including mammals, rodents, and the like. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

The present compounds may also be used in co-therapies, partially or completely, in place of other conventional antiinflammatory therapies, such as together with steroids, NSAIDs, COX-2 selective inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors, $LTB_4$ antagonists and $LTA_4$ hydrolase inhibitors.

Other conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO inhibition include cardiovascular ischemia, diabetes (type I or type II), congestive heart failure, myocarditis, atherosclerosis, migraine, glaucoma, aortic aneurysm, reflux esophagitis, diarrhea, irritable bowel syndrome, cystic fibrosis, emphysema, asthma, bronchiectasis, hyperalgesia (allodynia), cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), multiple sclerosis and other central nervous system disorders mediated by NO, for example Parkinson's disease. Further neurodegenerative disorders in which NO inhibition may be useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia e.g. pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Korsakoff's disease, imbecility relating to a cerebral vessel disorder, sleeping disorders, schizophrenia, depression, depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), anxiety and septic shock.

The compounds of the present invention will also be useful in the treatment of pain including somatogenic (either nociceptive or neuropathic), both acute and chronic. A nitric oxide inhibitor could be used in any situation including neuropathic pain that a common NSAID or opioid analgesic would traditionally be administered.

Still other disorders or conditions which will be advantageously treated by the compounds of the present invention include treatment of prevention of opiate

tolerance in patients needing protracted opiate analgesics, and benzodiazepine tolerance in patients taking benzodiazepines, and other addictive behavior, for example, nicotine addiction, alcoholism, and eating disorders. The compounds and methods of the present invention will also be useful in the treatment or prevention of drug withdrawal symptoms, for example treatment or prevention of symptoms of withdrawal from opiate, alcohol, or tobacco addiction. The present inventive compounds may also be useful to prevent tissue damage when therapeutically combined with antibacterial or antiviral agents.

The compounds of the present invention will also be useful in inhibiting NO production from L-arginine including systemic hypotension associated with septic and/or toxic hemorrhagic shock induced by a wide variety of agents; therapy with cytokines such as TNF, IL-1 and IL-2; and as an adjuvant to short term immunosuppression in transplant therapy.

The present invention is further directed to the use of the compounds of the present invention for the treatment and prevention of neoplasias. The neoplasias that will be treatable or preventable by the compounds and methods of the present invention include brain cancer, bone cancer, a leukemia, a lymphoma, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophogeal cancer, small bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Preferably, the neoplasia is selected from gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. The present compounds and methods can also be used to treat the fibrosis which occurs with radiation therapy. The present compounds and methods can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, the present compounds and methods can be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

Conjunctive treatment of a compound of the present invention with another antineoplastic agent will produce a synergistic effect or alternatively reduce the toxic side effects associated with chemotherapy by reducing the therapeutic dose of the side effect-causing agent needed for therapeutic efficacy or by directly reducing symptoms of toxic side effects caused by the side effect-causing agent. A compound of the present invention will further be useful as an adjunct to radiation therapy to reduce side effects or enhance efficacy. In the present invention, another agent which can be combined therapeutically with a compound of the present invention includes any therapeutic agent which is capable of inhibiting the enzyme cyclooxygenase-2 ("COX-2"). Preferably such COX-2 inhibiting agents inhibit COX-2 selectively relative to the enzyme cyclooxygenase-1 ("COX-1"). Such a COX-2 inhibitor is known as a "COX-2 selective inhibitor". More preferably, a compound of the present invention can be therapeutically combined with a COX-2 selective inhibitor wherein the COX-2 selective inhibitor selectively inhibits COX-2 at a ratio of at least 10:1 relative to inhibition of COX-1, more preferably at least 30:1, and still more preferably at least 50:1 in an in vitro test. COX-2 selective inhibitors useful in therapeutic combination with the compounds of the present invention include celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl-3(2H)-pyridazinone; described in PCT Patent Application No. WO 00/24719), or meloxicam. A compound of the present invention can also be advantageously used in therapeutic combination with a prodrug of a COX-2 selective inhibitor, for example parecoxib.

Another chemotherapeutic agent which will be useful in combination with a compound of the present invention can be selected, for example, from the following non-comprehensive and non-limiting list:

Alpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazole, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015,

fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricytin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin

Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623,

leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone, polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, uroguanylin, combretastatin, dolastatin, idarubicin, epirubicin, estramustine, cyclophosphamide, 9-amino-2-(S)-camptothecin, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestane, decapeptyl (tryptorelin), or an omega-3 fatty acid.

Examples of radioprotective agents which may be used in a combination therapy with the compounds of this invention include AD-5, adchnon, amifostine analogues, detox, dimesna, l-102, MM-159, N-acylated-dehydroalanines, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostine, WR-151327, FUT-187, ketoprofen transdermal, nabumetone, superoxide dismutase (Chiron) and superoxide dismutase Enzon.

The compounds of the present invention will also be useful in treatment or prevention of angiogenesis-related disorders or conditions, for example, tumor growth, metastasis, macular degeneration, and atherosclerosis.

In a further embodiment, the present invention also provides therapeutic combinations for the treatment or prevention of ophthalmic disorders or conditions such as glaucoma. For example the present inventive compounds advantageously will be used in therapeutic combination with a drug which reduces the intraocular pressure of patients afflicted with glaucoma. Such intraocular pressure-reducing drugs include without limitation latanoprost, travoprost, bimatoprost, or unoprostol. The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an intraocular pressure-reducing drug will be useful because each is believed to achieve its effects by affecting a different mechanism.

In another combination of the present invention, the present inventive compounds can be used in therapeutic combination with an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug such as a benzothiepine or a benzothiazepine antihyperlipidemic drug. Examples of benzothiepine antihyperlipidemic drugs useful in the present inventive therapeutic combination can be found in U.S. Patent No. 5,994,391, herein incorporated by reference. Some benzothiazepine antihyperlipidemic drugs are described in WO 93/16055. Alternatively, the antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug useful in combination with a compound of the present invention can be an HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present therapeutic combination include, individually, benfluorex, fluvastatin, lovastatin, provastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-9720 (described in PCT Patent Application No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 for the calcium salt; CAS No. 147098-18-8 for the sodium salt; described in European Patent No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), or NK-104 (CAS No. 141750-63-2). The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug will be useful, for example, in reducing the risk of formation of atherosclerotic lesions in blood vessels. For example, atherosclerotic lesions often initiate at inflamed sites in blood

vessels. It is established that antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug reduce risk of formation of atherosclerotic lesions by lowering lipid levels in blood. Without limiting the invention to a single mechanism of action, it is believed that one way the compounds of the present combination will work in concert to provide improved control of atherosclerotic lesions by, for example, reducing inflammation of the blood vessels in concert with lowering blood lipid levels.

In another embodiment of the invention, the present compounds can be used in combination with other compounds or therapies for the treatment of central nervous conditions or disorders such as migraine. For example, the present compounds can be used in therapeutic combination with caffeine, a 5-HT-1B/1D agonist (for example, a triptan such as sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, or frovatriptan), a dopamine D4 antagonist (e.g., sonepiprazole), aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen sodium, isometheptene, dichloralphenazone, butalbital, an ergot alkaloid (e.g., ergotamine, dihydroergotamine, bromocriptine, ergonovine, or methyl ergonovine), a tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline or nortriptyline), a serotonergic antagonist (e.g., methysergide or cyproheptadine), a beta-andrenergic antagonist (e.g., propranolol, timolol, atenolol, nadolol, or metprolol), or a monoamine oxidase inhbitor (e.g., phenelzine or isocarboxazid).

A further embodiment provides a therapeutic combination of a compound of the present invention with an opioid compound. Opioid compounds useful in this combination include without limitation morphine, methadone, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, codeine,dihydrocodeine, dihydrohydroxycodeinone, pentazocine, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, etorphine, levorphanol, fentanyl, sufentanil, DAMGO, butorphanol, buprenorphine, naloxone, naltrexone, CTOP, diprenorphine, beta-funaltrexamine, naloxonazine, nalorphine, pentazocine, nalbuphine, naloxone benzoylhydrazone, bremazocine, ethylketocyclazocine, U50,488, U69,593, spiradoline, nor-binaltorphimine, naltrindole, DPDPE, [D-la$^2$, glu$^4$]deltorphin, DSLET, met-enkephalin, leu-enkaphalin, beta-endorphin, dynorphin A, dynorphin B, and alpha-neoendorphin. An advantage to the combination of the present invention with an opioid compound

is that the present inventive compounds will allow a reduction in the dose of the opioid compound, thereby reducing the risk or severity of opioid side effects, such as opioid addiction.

Definitions

The term "alkyl", alone or in combination, means an acyclic aliphatic radical, linear or branched, preferably containing from 1 to about 10 carbon atoms and more preferably containing from 1 to about 6 carbon atoms. Alkyl radicals can be optionally substituted with groups as defined below. Examples of such radicals include methyl, ethyl, chloroethyl, hydroxyethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, cyanobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, aminopentyl, iso-amyl, hexyl, octyl and the like.

The term "alkenyl" refers to an unsaturated, acyclic hydrocarbon radical, linear or branched, in so much as it contains at least one double bond. Such radicals containing from 2 to about 6 carbon atoms, preferably from 2 to about 4 carbon atoms, more preferably from 2 to about 3 carbon atoms. Alkenyl radicals may be optionally substituted with groups as defined below. Examples of suitable alkenyl radicals include propenyl, 2-chloropropylenyl, buten-1-yl, isobutenyl, penten-1-yl, 2-methylbuten-1-yl, 3-methylbuten-1-yl, hexen-1-yl, 3-hydroxyhexen-1-yl, hepten-1-yl, and octen-1-yl, and the like.

The term "alkynyl" refers to an unsaturated, acyclic hydrocarbon radical, linear or branched, in so much as it contains one or more triple bonds, such radicals containing 2 to about 6 carbon atoms, preferably from 2 to about 4 carbon atoms, more preferably from 2 to about 3 carbon atoms. Alkynyl radicals may be optionally substituted with groups as defined below. Examples of suitable alkynyl radicals include ethynyl, propynyl, hydroxypropynyl, butyn-1-yl, butyn-2-yl, pentyn-1-yl, pentyn-2-yl, 4-methoxypentyn-2-yl, 3-methylbutyn-1-yl, hexyn-1-yl, hexyn-2-yl, hexyn-3-yl, 3,3-dimethylbutyn-1-yl radicals and the like.

The term "oxo" means a doubly bonded oxygen.

The term "alkoxy" means a radical comprising an alkyl radical that is bonded to an oxygen atom, such as a methoxy radical. More preferred alkoxy radicals are "lower alkoxy" radicals having one to about ten carbon atoms. Still

more preferred alkoxy radicals have one to about six carbon atoms. Non-limiting xamples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy and tert-butoxy.

The phrase "optionally substituted" means that the indicated radical may, but need not be substituted for hydrogen. Thus, the phrase "optionally substituted by one or more" means that if a substitution is made at the indicated moiety, more than one substitution is contemplated as well. In this regard, if more than one optional substituent exists, either substituent may be selected, or a combination of substituents may be selected, or more than one of the same substituent may be selected. By way of example, and not limitation, the phrase "$C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy" should be taken to mean, for example, that methyl, ethyl, propyl, butyl, or pentyl may have at all substitutable positions: hydrogen, fluorine, chlorine or other halogen, methoxy, ethoxy, propoxy, *iso* butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy or other alkoxy radicals, and combinations thereof. Non-limiting examples include: propyl, *iso*-propyl, methoxypropyl, fluoromethyl, fluoropropyl, 1-fluoro-methoxymethyl and the like.

Although nitrogen protecting groups are illustratively shown as , *t*-butoxycarbonyl, or *t*-BOC, any suitable nitrogen protecting group could be substituted in the synthesis of the compounds of the present invention. Numerous protected amino groups useful in the present invention for are described by Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). For example NZ can be a 4-chlorobenzylimino group. In one embodiment of the present invention, the protected amino group is any such group resulting from the reaction of an aldehyde with the corresponding amino group to form a Schiff base. A large variety of deprotecting reagents can be advantageously used in the present invention to effect the conversion of the intermediate to the desired compound. Many such deprotecting reagents are described by Greene and Wuts, *supra*. For example, when the protected amino group is a 4-chlorobenzylimino group or a t-butoxycarbonylamino group, preferably the deprotecting reagent is an acid. Some useful acid deprotecting agents include, without limitation, hydrochloric acid,

hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, phosphorus acid, and acetic acid.

When a compound is described by both a structure and a name, the name is intended to correspond to the indicated structure, and similarly the structure is intended to correspond with the indicated name.

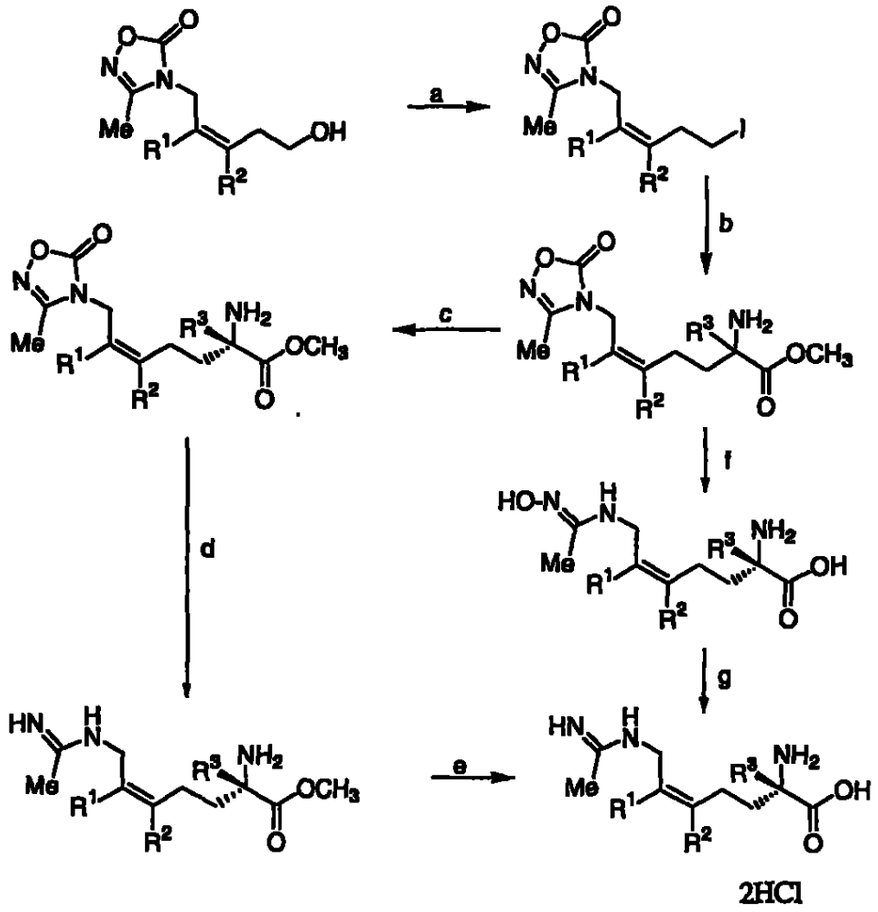
The term "Combination therapy" means the administration of two or more therapeutic agents to treat a therapeutic condition or disorder described in the present disclosure, for example atherosclerosis, pain, inflammation, migraine, neoplasia, angiogenisis-related conditions or disorder, or other indicated conditions. Such administration encompasses co-administration of two or more therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule (or other delivery means) having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules ( or other delivery means) for each active ingredient. In addition, such administration also encompasses use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment regimen will provide beneficial effects of the drug combination in treating the conditions or disorders described herein.

The phrase "therapeutically effective" in the context of combination therapy is intended to qualify the combined amount of active ingredients in the combination therapy. This combined amount will achieve the goal of reducing or eliminating the indicated condition, or alleviating the symptoms of the indicated condition.

Illustrative Examples

The following synthesis schemes and examples are shown for illustrative purposes and in no way intended to limit the scope of the invention. Where isomers are not defined, utilization of appropriate chromatography methods will afford single isomers.

Generic Scheme 1




a) Methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$

b) 1. NMP, BTPP, an appropriate methyl N-[(3,4-dichlorophenyl)methylene]alaninate

2. aqueous HCl

c) Chiral chromatography

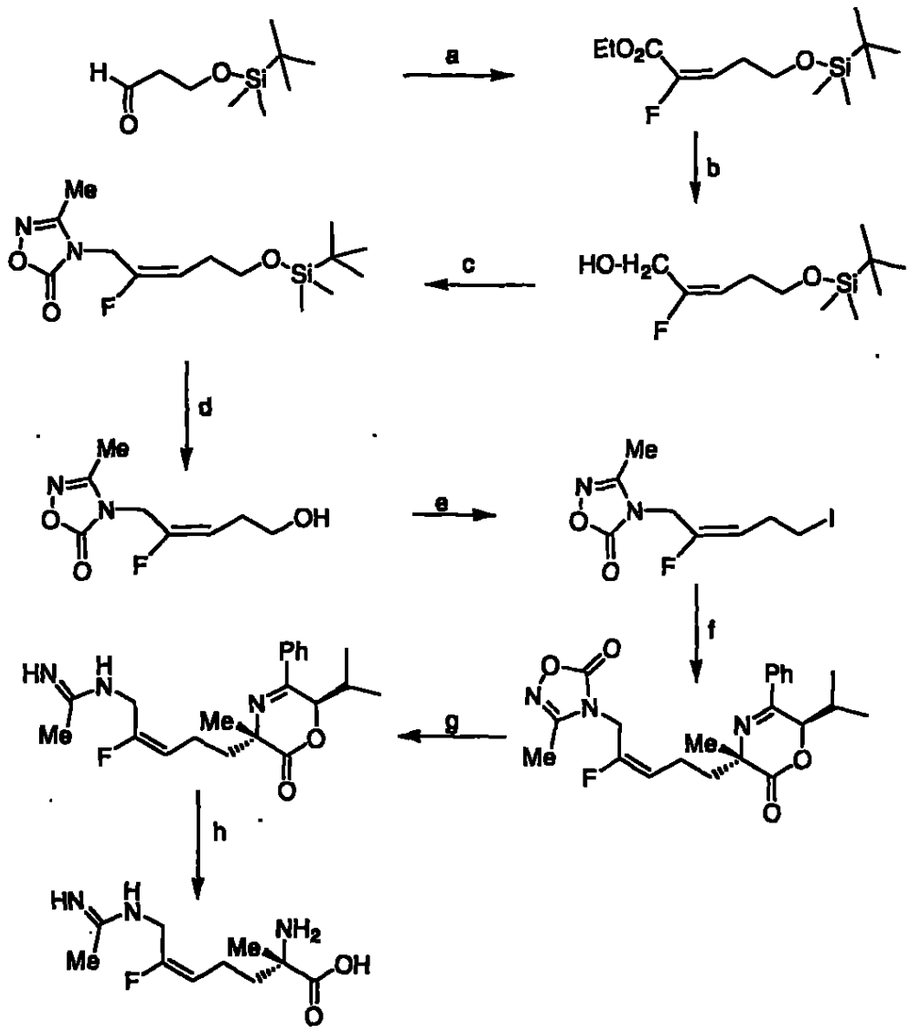
d) Zn dust, acetic acid, water, heat

e) Aqueous HCl, heat

f) Aqueous NaOH

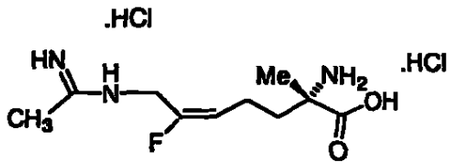
g) Lindlar catalyst with $H_2$ or Lindlar catalyst, MeOH or Pd black, MeOH or Zn, HOAc.

Scheme 2

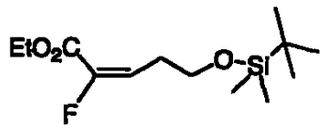



a) triethyl 2-fluorophosphonoacetate, *n*-butyl lithium, THF and hexane
b) $NaBH_4$, methanol, water
c) polymer-supported triphenylphosphine, 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, diethylazodicarboxylate, THF
d) acetic acid:THF:$H_2O$ (3:1:1)
e) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$
f) (3*S*, 6*R*)-6-Isopropyl-3-methyl-5-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-one, BEMP, 1-methyl-2-pyrrolidinone
g) Lindlar catalyst, methanol, heat
h) aqueous HCl, heat

Example 1




**(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

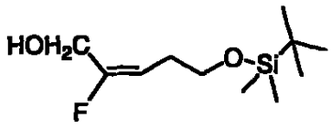



**Example-1A)** To a cold (-78 °C) solution of triethyl 2-fluorophosphonoacetate (25.4 g, 105 mmol) in 100 mL of THF was added *n*-butyl lithium (63 mL of 1.6 M in hexane, 101 mmol). This mixture was stirred at -78 °C for 20 min producing a bright yellow solution. A solution of crude 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propanal (*J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1139-1148) (20.0 g, 105 mmol) in 120 mL of THF was then added dropwise over ten minutes, and the resulting mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C, at which time analysis by thin layer chromatography (5% ethyl acetate in hexane) showed that no starting material remained. The reaction was quenched at -78 °C with sat. aqueous $NH_4Cl$ (150 mL). The organic layer was collected, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (300 mL). The combined organics were washed with brine (200 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude material was filtered through a plug of silica gel (150 g) eluting with hexane (2 L) to give 14.38 g (52%) of the desired (2E)-5-[[(1,1-dimethylethyl)di-methylsilyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenoic acid ethyl ester product as a clear oil. $^1H$ NMR and $^{19}F$ NMR indicated that the isolated product had an approximate E:Z ratio of 95:5.

HRMS calcd. for $C_{13}H_{26}FO_3Si$: $m/z$ = 277.1635 $[M+H]^+$, found: 277.1645.

$^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 0.06 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 6.0 (dt, vinyl, 1H).

$^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -129.78 (d, 0.05 F, $J$ = 35 Hz, 5% Z-isomer), -121.65 (d, 0.95 F, $J$ = 23 Hz, 95% E-isomer).

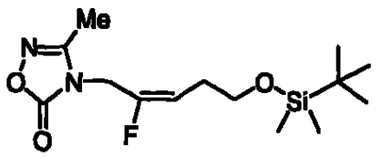



**Example-1B)** To a solution of **Example-1A** (6.76 g, 24.5 mmol) in 100 mL of methanol at room temperature was added solid $NaBH_4$ (4.2 g, 220 mmol) in 1.4 g portions over three hours. After 3.5 hours water was added (10 mL). Additional solid $NaBH_4$ (4.2 g, 220 mmol) was added in 1.4 g portions over three hours. The reaction was quenched with 150 mL of sat. aqueous $NH_4Cl$ and extracted with diethyl ether (2 x 250 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude material, 4.81 g of clear oil, was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in hexane to give 2.39 g (42%) of the desired (2E)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-fluoro-2-penten-1-ol product as a clear oil, that contained an approximate E:Z ratio of 93:7 by $^{19}F$ NMR.

HRMS calcd. for $C_{11}H_{24}FO_2Si$: $m/z$ = 235.1530 $[M+H]^+$, found: 235.1536.

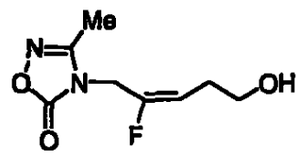
$^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.35 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.19 (dd, 2H), 5.2 (dt, vinyl, 1H).

$^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -120.0 (dt, 0.07F, 7% Z-isomer), -109.82 (q, 0.93 F, $J$ = 21 Hz, 93% E-isomer).



**Example-1C)** To a mixture of **Example-1B** (2.25 g, 9.58 mmol), polymer-supported triphenylphosphine (3 mmol/g, 1.86 g, 15 mmol) and 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (1.25 g, 12.5 mmol) in 60 mL of THF was added dropwise diethylazodicarboxylate (2.35 mL, 14.7 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, and additional 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (0.30 g, 3.0 mmol) was added. After 30 minutes, the mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated. The resulting yellow oil was triturated with diethyl ether (30 mL) and the solid removed by filtration. The filtrate was concentrated, triturated with hexane (30 mL) and filtered. The filtrates was concentrated to an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 15% ethyl acetate in hexane to give 1.83 g (60%) of the desired 4-[(2E)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadi-azol-5(4H)-one product as a clear oil, that contained only the desired E-isomer by $^{19}F$ NMR.

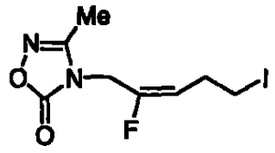
HRMS calcd. for $C_{14}H_{26}FN_2O_3Si$: $m/z$ = 317.1697 $[M+H]^+$, found: 317.1699.
$^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 0.04 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.32 (d, 2H), 5.4 (dt, vinyl, 1H).
$^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -110.20 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).



**Example-1D)** A solution of **Example-1C** (1.83 g, 5.78 mmol) in a mixture of acetic acid (6 mL), THF (2 mL) and water (2 mL) was stirred at room temperature

for 2.5 hours. The resulting solution was concentrated *in vacuo* to an oil which was dissolved in diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 50 mL) and ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give 1.15 g (98%) of the desired 4-[(2E)-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one product as a clear colorless oil.

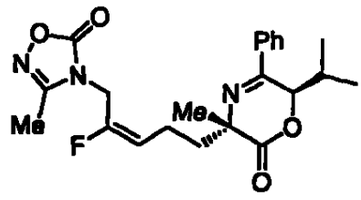
HRMS calcd. for $C_8H_{12}FN_2O_3$: $m/z$ = 203.0832 $[M+H]^+$, found: 203.0822. $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 ( 3H), 2.4 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.37 (d, 2H), 5.42 (dt, vinyl, 1H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -110.20 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).




**Example-1E)** To a $CH_2Cl_2$ (2 mL) solution of triphenylphosphine (238 mg, 0.91 mmol) and imidazole (92 mg) at 0 °C was added solid iodine (230 mg, 0.91 mmol), and the mixture was stirred for 5 minutes. To the resulting yellow slurry was added a $CH_2Cl_2$ (1.5 mL) solution of **Example-1D** (0.15 g, 0.74 mmol). The slurry was allowed to warm to room temperature and stirred 30 minutes. The reaction mixture was diluted with $CH_2Cl_2$ (10 mL), washed with saturated $Na_2S_2O_3$ (5 mL) and brine (5 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to an oil. Addition of diethyl ether (10 mL) to the oil gave a white precipitate that was removed by filtration and the filtrate was concentrated to an oil. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate in hexane to give 0.18 g (78%) of the desired 4-[(2E)-2-fluoro-5-iodo-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one product as a clear oil, which solidified upon standing, mp = 58.1-58.6 °C.

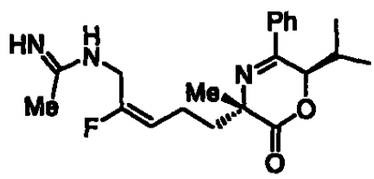
Anal. calcd. for $C_8H_{10}FIN_2O_2$: C, 30.79; H, 3.23; N, 8.98. Found: C, 30.83; H, 3.11; N, 8.85. HRMS calcd. for $C_8H_{11}FIN_2O_2$: *m/z* = 330.0115 $[M+H]^+$, found: 330.0104.

$^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.21 (t, 2H), 4.31 (d, 2H), 5.39 (dt, vinyl, 1H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -108.21 (q, 1F, *J* = 21 Hz).




**Example-1F)** To a 1-methyl-2-pyrrolidinone (12 mL) solution of (3*S*, 6*R*)-6-isopropyl-3-methyl-5-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-1,4-oxazin-2-one (*Synthesis*, **1999**, *4*, 704-717) (1.10 g, 4.76 mmol), LiI (0.63 g, 4.76 mmol) and **Example-1E** (0.85 g, 2.72 mmol) in an ice bath was added 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (1.38 mL, 4.76 mmol). The yellow solution became orange upon addition of the base, and the resulting solution was allowed to stir at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water (2 x 30 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to a yellow oil. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 30% ethyl acetate in hexane to give 0.64 g (57%) of the desired alkylated product as a clear oil.

$^1H$ NMR ($C_6D_6$) δ 0.57 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.88 (dt, vinyl, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.6 (m, 2H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -110.37 (q, 1 F, *J* = 21 Hz).



**Example-1G)** To a methanol (20 mL) solution of **Example-1F** (0.13 g, 0.31 mmol) was added Lindlar catalyst (1.0 g). The stirred slurry was heated to 60 °C for 1 hour, and additional Lindlar catalyst (0.30 g) was added. The slurry was stirred an additional 1 hour at 60 °C, then cooled to room temperature. The catalyst was removed by filtration through celite, and the filtrate was stripped to give 0.58 g (100%) of the desired deprotected amidine product as a pale yellow oil.

*MS*: $m/z = 374.2$ $[M+H]^+$

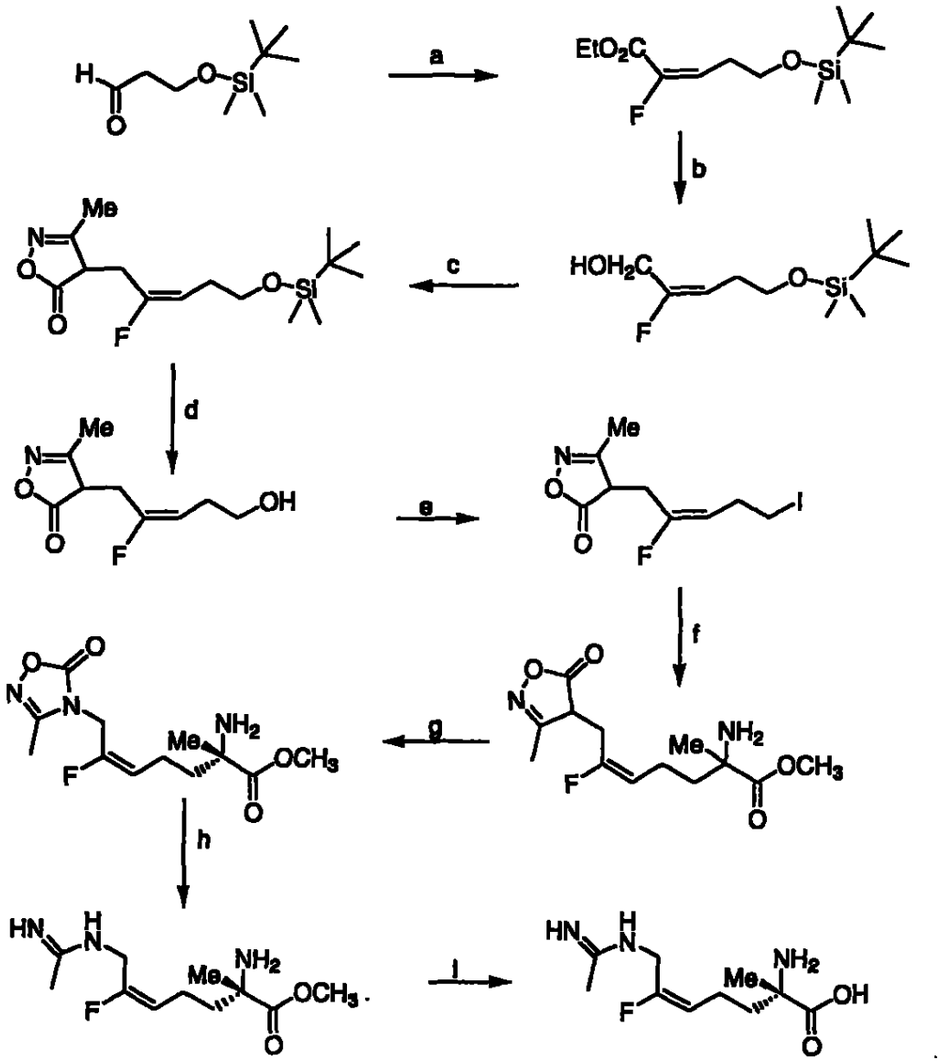
$^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 0.77 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 5H), 3.83 (d, 2H), 5.20 (dt, vinyl, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.7 m, 2H)

$^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -109.4 (m, 1F, $J = 21$ Hz)

**Example-1)** A solution of the product from **Example-1G** (0.58 g, 1.54 mmol) in 1.5 N HCl (25 mL) was washed with diethyl ether (2 x 20 mL) and refluxed for 1 hour. The solvent was stripped and the crude amino acid ester was dissolved in 6 N HCl (15 mL) and heated to reflux. After six hours, the solvent was removed *in vacuo*, and the resulting foam was purified by reverse-phase HPLC eluting with a 30 minute gradient of 0-40% $CH_3CN/H_2O$(0.25% acetic acid). Fractions containing product were combined and concentrated to a foam. The product was dissolved in 1 N HCl and the solvent removed *in vacuo* (2x) to give 0.15 g (29%) of the desired (2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride product.

HRMS calcd. for $C_{10}H_{19}FN_3O_2$: $m/z = 232.1461$ $[M+H]^+$, found: 232.1485.
$^1H$ NMR ($D_2O$) δ 1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 3.98 (d, 2H) 5.29 (dt, vinyl, 1H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -109.97 (q, 1 F, $J = 21$ Hz).

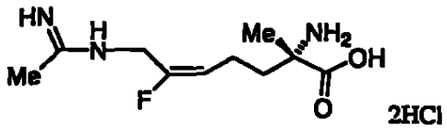
**Scheme 3**



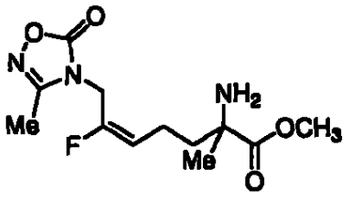

a) triethyl 2-fluorophosphonoacetate, DBU, LiCl, THF, -78 °C
b) RED-AL, THF, -5 °C
c) 1. MsCl, $Et_3N$, 5-10 °C
2. Potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, DMSO, 50 °C
d) acetic acid:THF:$H_2O$ (3:1:1)
e) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$ or 1. MsCl, $Et_3N$ 2. NaI
f) 1. NMP, BTPP, methyl N-[(3,4-dichlorophenyl)methylene]alaninate. 2. aqueous HCl
g) Chiral chromatography (such as ChiralPak-AD, 100% acetonitrile)

h) Zn dust, acetic acid, water, heat or alternatively, Lindlar catalyst, formic acid, methanol
i) aqueous HCl, heat

Example 2



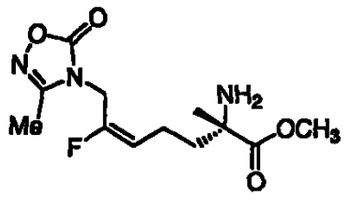
**(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**



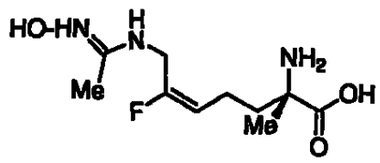
**Example-2A)** To a 1-methyl-2-pyrrolidinone (7500 mL) solution of methyl N-[(3,4-dichlorophenyl)-methylene]-alaninate (748.5 g, 2.88 mol) under nitrogen was added LiI (385.5 g, 2.88 mol) and the resulting slurry stirred approximately 20 minutes to give a clear solution. The solid from **Example-1E** (750 g, 2.40 mol) was then added and the resulting solution cooled in an ice bath to ~0 °C. Neat BTPP (900 g, 2.88 mol) was added dropwise over 25 minutes maintaining the internal temperature below 5 °C. After stirring for an additional 1.5 hour at 5 °C, the reaction was determined to be complete by HPLC. At this time, 7500 mL of methyl t-butyl ether (MTBE) was added followed by addition of 9750 mL of a water/crushed ice mixture. The temperature rose to 20 °C during this operation. After stirring vigorously for 5-10 minutes, the layers were separated and the aqueous layer washed with twice with 6000 mL of MTBE. The MTBE layers were combined and washed two times with 7500 mL of water. The resulting MTBE solution was then concentrated to ~5000 mL, treated with 11625 mL of 1.0 N HCl, and stirred vigorously at room temperature for one hour. The layers were separated and the aqueous layer washed with 7500 ml of MTBE. About 1 kg of sodium chloride was added to the aqueous layer and the resulting mixture stirred until all

the salt had dissolved. At this point, 7500 mL of ethyl acetate was added, the resulting mixture cooled to 10° C, and 2025 mL of 6.0 N sodium hydroxide added with good agitation. The resulting pH should be about 9. The layers were separated and the aqueous layer was saturated with sodium chloride and extracted again with 7500 mL of ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated to a light oil. It should be noted that the ethyl acetate was not complete removed. With agitation, 3000 ml of hexane then is added to generate a slurry that was cooled to 10 °C. The granular solid was collected by filtration and washed with 1500 mL of hexane. About 564 g (82% yield) of the desired pure aminoester (>95% pure by HPLC) was obtained as a white solid, m.p. 82.9-83.0 °C. LCMS: $m/z = 288.2$ $[M+H]^+$. Chiral HPLC (Chiralpak-AD normal phase column, 100% acetonitrile, 210 nm, 1 mL/min): Two major peaks at 4.71 and 5.36 min (1:1).

$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0 (br s, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (dd, 2H), 5.33 (dt, 1H).




**Example-2B)** Separation of the individual enantiomers of the product from **Example-2A** was accomplished on preparative scale using chiral HPLC chromatography (ChiralPak-AD, normal phase column, 100% acetonitrile) to give the desired pure (2S)-2-methyl amino ester product title product. ChiralPak-AD, normal phase column, 100% acetonitrile, 210 nm, 1 mL/min): 5.14 min (99%).

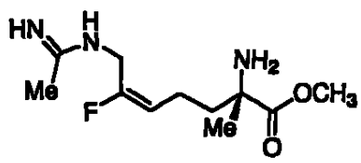


**Example-2C)** A slurry of the product of **Example-2B** (2.30 g, 8.01 mmol) in 0.993 M NaOH (30.0 ml, 29.79 mmol) was stirred 2 hours at room temperature. To the resulting clear colorless solution was added 1.023 M HCl (29.10 mL, 29.76 mmol). The resulting clear solution was concentrated until a precipitate began to form (approx. 30 mL). The slurry was warmed to give a clear solution that was allowed to stand at room temperature overnight. The precipitate was isolated by filtration. The solid was washed with cold water (2x10 mL), cold methanol (2x10 mL) and $Et_2O$ (2x20 mL). The white solid was dried *in vacuo* at 40 °C 4 hours to give 1.04 g (53 %) of the desired N-hydroxy illustrated product. mp = 247.2 °C.

Anal. calcd. for $C_{10}H_{18}FN_3O_3$: C, 48.57; H, 7.34; N, 16.99; Cl, 0.0. Found: C, 48.49; H, 7.37; N, 16.91; Cl, 0.0.

HRMS calcd. for $C_{10}H_{19}FN_3O_3$: $m/z$ = 248.1410 $[M+H]^+$, found: 248.1390. $^1H$ NMR ($D_2O$) δ 1.35 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 3.87 (d, 2H) 5.29 (dt, vinyl, 1H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -112.51 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).

**Example-2)** To a solution of **Example-2C** in methanol is added Lindlar catalyst. The stirred slurry is refluxed for 2 hours, then cooled to room temperature. The catalyst is removed by filtration through celite, and the filtrate is stripped. The resulting solid is dissolved in water and concentrated repeatedly from 1.0 N HCl to give the desired (2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride product.



**Example-2D)** A solution of 73.5 g (0.3 mol) of the product from **Example-2B** was dissolved in 300 mL of methanol and added dropwise to a preformed mixture of 13.7 g of Lindlar catalyst and 73.5 g of formic acid (1.53 mol) in 312 mL of methanol while maintaining the reaction temperature between 22 °C and 26 °C. After stirring at room temperature for an additional ~15 hrs, the reaction was determined to be complete by $F^{19}$ NMR. The resulting reaction mixture was filtered through celite and the celite washed 3 times with 125 mL of methanol. The methanol filtrates were combined and concentrated to generate 115 g of the desired amidine title product as a viscous oil.

MS: m/z = 246 $(M+H)^+$.

$^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ1.6 (s, 3H) 2.0–2.2 (m, 4H) 2.3 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.4 (dt,vinyl), 8.4 (s, 3H).

$F^{19}$ NMR ($CD_3OD$) δ –110.4 (q, J= 21 Hz) –111.7 (q, J=21 Hz).

In order to remove trace levels of lead, the crude product was dissolved in 750 mL of methanol and 150 g of a thiol-based resin (Deloxan THP 11) was added. After stirring 3 hrs at room temperature, the resin was filtered off and washed 2 times with 500 mL methanol. The filtrates were collected and concentrated to 99 g of the desired amidine title product as a viscous oil.

**Alternatively:**

A total of 5.0 g of the product from **Example-2B** (0.0174 mole, 1.0 equiv) was mixed with 5.0 g of zinc dust (0.0765 moles, 4.39 equiv) in 40 mL of 1-butanol and 10 mL of acetic acid. After stirring for 5 hrs at 50 °C, LC analyses indicated the reaction to be complete. The solids were readily filtered off. The filtrate, after cooling in ice water to 7 °C, was treated with 30 mL of 6 N NaOH (0.180 moles) in one portion with vigorous stirring. After cooling the reaction mixture from 33 °C to 20 °C, the clear butanol layer was separated off and the aqueous layer extracted

again with 40 mL of 1-butanol. The butanol extracts were combined, washed with 30 mL of brine followed by approx 10 mL of 6N HCl. After concentration at 70 °C, a clear glass resulted which was identified as the desired amidine title product.

Example-2) A solution of 99 g of the product from Example-2D in 6 N HCl was refluxed for 1 hr at which time LC analyses indicated the reaction to be complete. The solvent was removed *in vacuo* to yield 89.2 g of a glassy oil which was dissolved in a mixture of 1466 mL ethanol and 7.5 ml of deionized water. THF was added to this agitated solution at ambient temperature until the cloud point was reached (5.5 liters). An additional 30 ml of deionized water was added and the solution agitated overnight at room temperature. The resulting slurry was filtered and washed with 200 mL of THF to yield 65 g of a white solid identified as the desired title product.

$[\alpha]_D^{25}$ = +7.2 (c=0.9, $H_2O$)

mp = 126-130° C.

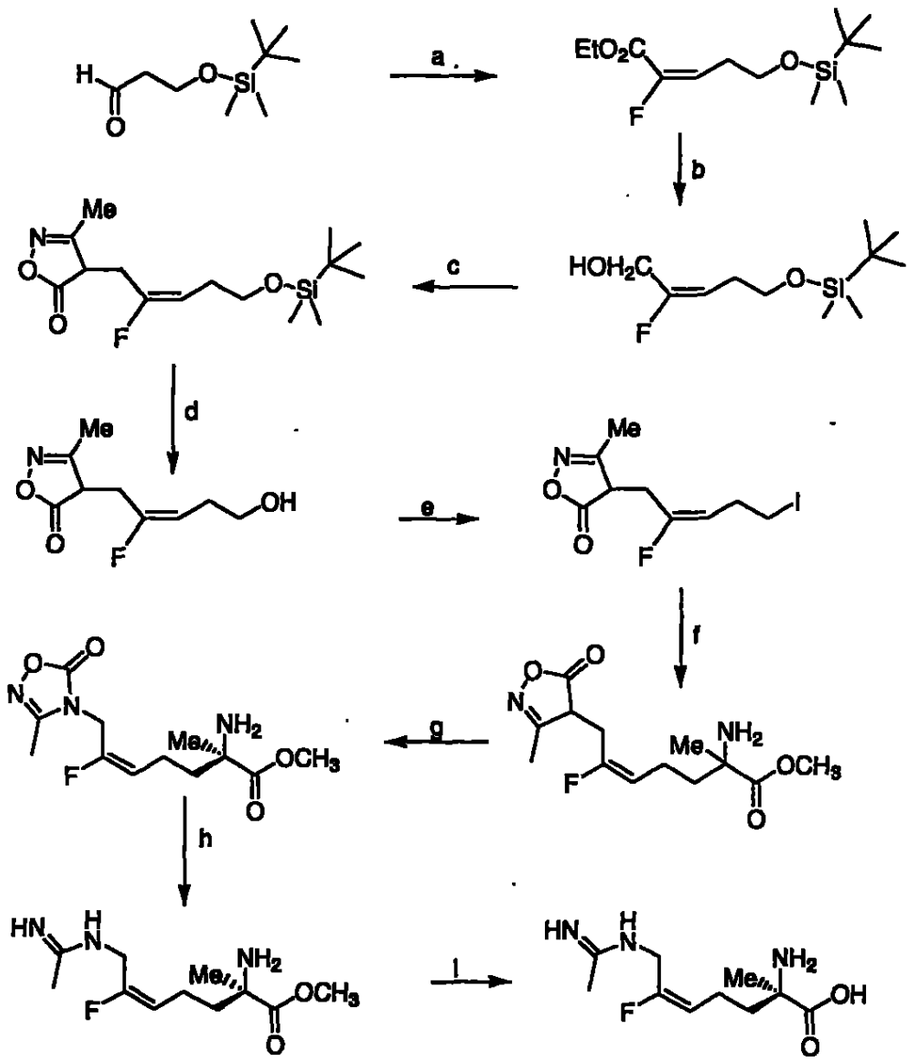
MS: m/z = 232 $(M+H)^+$.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{22}N_3F_1O_3Cl_2$: C, 37.28; H, 6.88; N, 13.04; Cl, 22.01. Found: C, 37.52, H, 6.84, N, 13.21, Cl, 21.81.

$^1H$ NMR ($D_2O$) δ 1.4 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.9 (s,3H), 4.0(d, 2H), 5.3(dt, vinyl, 1H).

$F^{19}$ NMR ($D_2O$) δ −109.6 (q, J=21 Hz) −112.1 (q, J- 21 Hz).

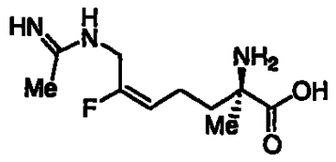
**Scheme 4**




a) triethyl 2-fluorophosphonoacetate, DBU, LiCl, THF, -78 °C
b) RED-AL, THF, -5 °C
c) 1. MsCl, $Et_3N$, 5-10 °C .
2. Potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, DMSO, 50 °C
d) acetic acid:THF:$H_2O$ (3:1:1)
e) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$ or 1. MsCl, $Et_3N$ 2. NaI
f) 1. NMP, BTPP, methyl N-[(3,4-dichlorophenyl)methylene]alaninate. 2. aqueous HCl
g) Chiral chromatography (such as ChiralPak-AD, 100% acetonitrile)

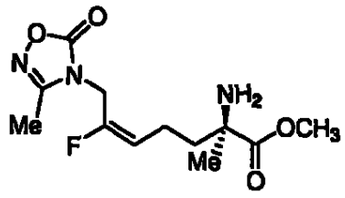
h) Zn dust, acetic acid, water, heat or alternatively, Lindlar catalyst, formic acid, methanol
i) aqueous HCl, heat

**Example 3**

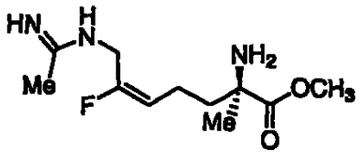


2HCl

**(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**



**Example-3A)** Separation of the individual enantiomers of the product from **Example-2A** was accomplished on preparative scale using chiral HPLC chromatography to give the desired pure (2*R*)-2-methyl amino ester product.



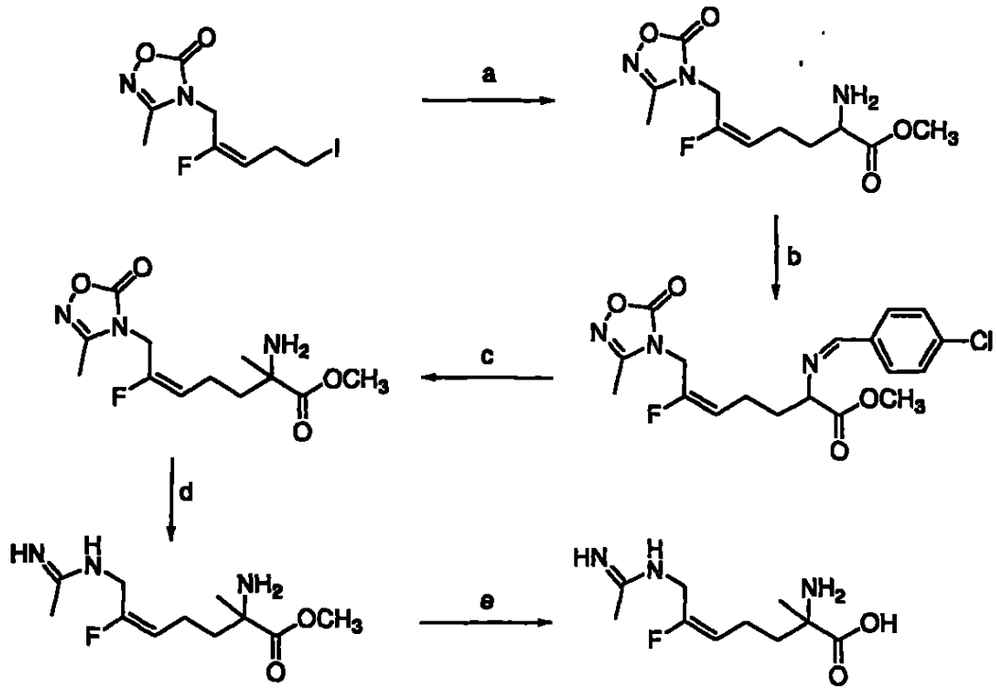
**Example-3B)** The product from **Example-3A** is dissolved in water and acetic acid. Zinc dust is added, and the mixture is heated at 60 °C until HPLC analysis shows that little of the starting material remains. The Zn is filtered through celite from the reaction mixture, and the filtrate is concentrated. The crude material is purified by reverse-phase HPLC column chromatography. Fractions containing product are combined and concentrated affording the desired (2*R*)-2-methyl acetamidine product.

**Example-3)** A solution of **Example-3B** in 2.0 N HCl is refluxed for 2 h. The solvent is removed *in vacuo*. The resulting solid is dissolved in water and

concentrated repeatedly from 1.0 N HCl to give the desired (2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride product.

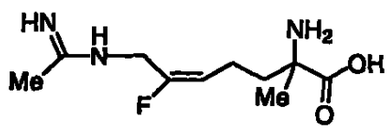
5

**Scheme 5**



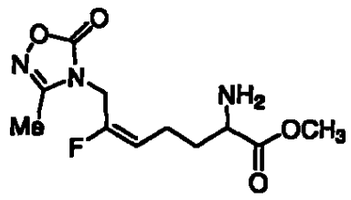

a) 1. NMP, BEMP, methyl N-[(4-chlorophenyl)methylene]glycinate 2. aqueous HCl
b) 4-chlorobenzaldehyde, $CH_2Cl_2$, $MgSO_4$
c) 1. NMP, BTPP, methyl iodide, O(9)-allyl-N-(9-anthracenylmethyl)-cinchonidinium bromide
2. aqueous HCl
d) Zn dust, acetic acid, water, heat
e) aqueous HCl, heat

Example 4



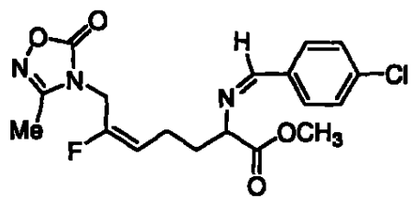
2HCl

**(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**



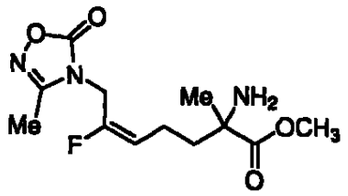
**Example-4A)** To an 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 mL) solution of methyl N-[(4-chlorophenyl)methylene]-glycinate (0.33 g, 1.6 mmol), LiI (0.20 g, 1.0 mmol) and a sample of the product of **Example-1E** (0.30 g, 0.96 mmol) in an ice bath was added 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (0.433 mL, 1.5 mmol). The solution was allowed to stir at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (30 mL), washed with water (2 x 20 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and evaporated to give the crude desired racemic alkylated imine as a yellow oil.

The crude material was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and 1N HCl (10 mL) was added. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature, and the organic layer was separated. The aqueous layer was neutralized with solid $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give 0.13 g of the desired title racemic amino ester product as a yellow oil. This product was used in the next step without further purification. LCMS: $m/z = 288.2$ $[M+H]^+$.



**Example-4B)** To a $CH_2Cl_2$ (15 mL) solution of **Example-4A** (1.36 g, 4.98 mmol) was added 4-chlorobenzaldehyde (0.70 g, 5.0 mmol) and $MgSO_4$ (~5 g). The slurry was stirred at room temperature for 18 hours. The slurry was filtered, and the filtrate stripped to give 1.98 g (100 %) of the desired title imine product as a pale yellow oil. This product was used in the next step without further purification.

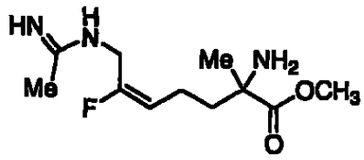
$^1H$ NMR ($C_6D_6$) δ 1.34 (s, 3H), 2.0 (br m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.98 (dt, vinyl, 1H).



**Example-4C)** To a $CH_2Cl_2$ (2 mL) solution of the product of **Example-4B** (0.25 g, 0.63 mmol) was added methyl iodide (0.200 mL, 3.23 mmol) and O(9)-allyl-N-(9-anthracenylmethyl)-cinchonidinium bromide (40 mg, 0.066 mmol). The solution was cooled to -78 °C and neat BTPP (0.289 mL, 0.95 mmol) was added. The resulting orange solution was stirred at -78 °C for 2 hours and allowed to reach -50 °C. After 2 hours at -50 °C, the solution was diluted with $CH_2Cl_2$ (10 mL), washed with water (10 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and evaporated to give the crude desired racemic alkylated imine as a yellow oil.

The crude material was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and 1N HCl (10 mL) was added. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature, and the organic layer was separated. The aqueous layer was neutralized with solid $NaHCO_3$ and

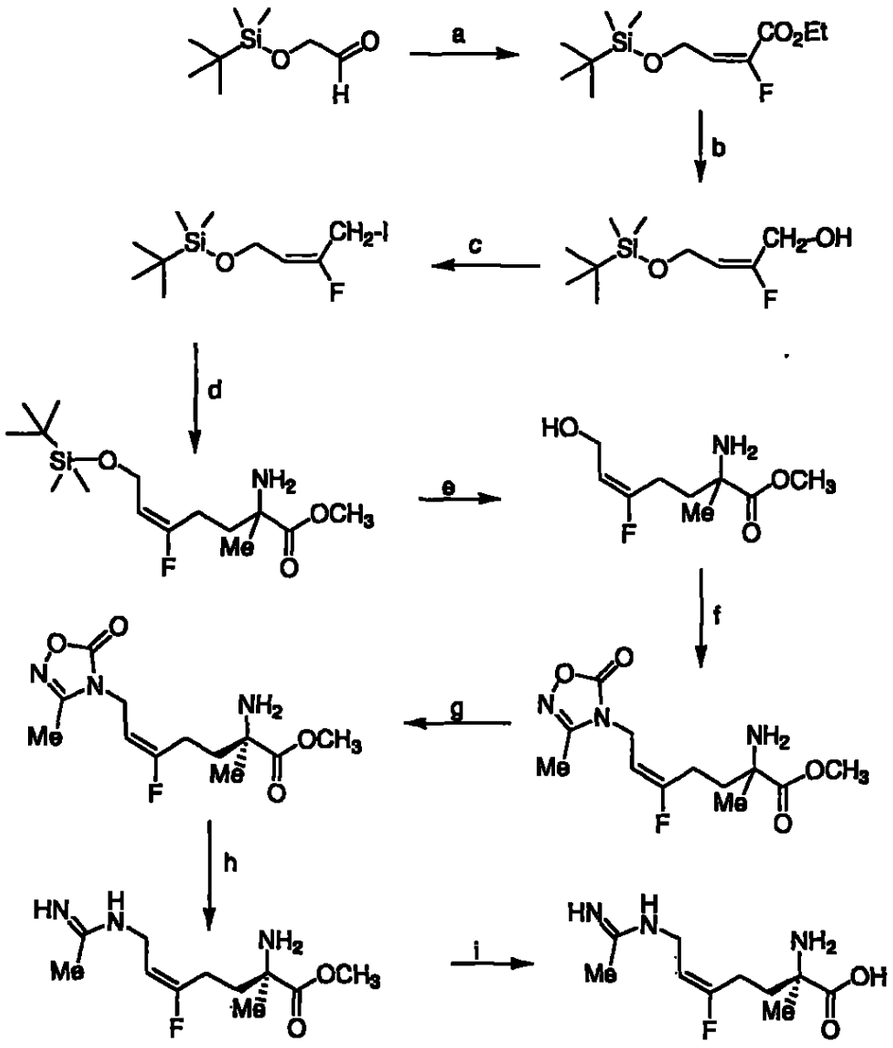
extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give 0.16 g of the desired racemic 2-methylamino ester product as a yellow oil. The product was used in the next step without further purification. LCMS: *m/z* = 288.2 $[M+H]^+$.




**Example-4D)** The racemic product from **Example-4C** is dissolved in water and acetic acid. Zinc dust is added, and the mixture is heated at 60 °C until HPLC analysis shows that little of the starting material remains. The Zn dust is filtered through celite from the reaction mixture, and the filtrate is concentrated. The crude material is purified by reverse-phase HPLC column chromatography. Fractions containing product are combined and concentrated affording the desired acetamidine product.

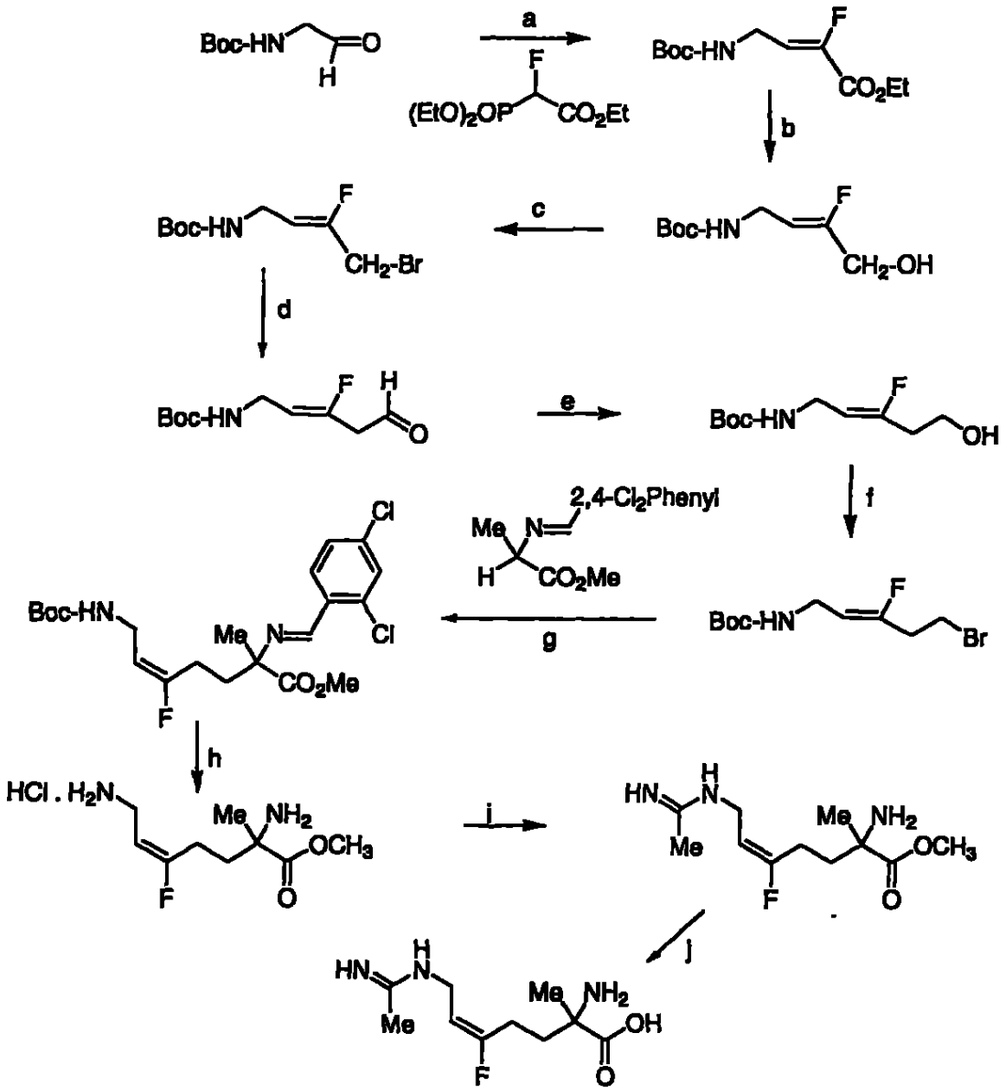
**Example-4)** A solution of racemic **Example-4D** in 2.0 N HCl is refluxed for 1 h. The solvent is removed *in vacuo*. The resulting solid is dissolved in water and concentrated repeatedly from 1.0 N HCl to give the desired title (2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride product.

**Scheme 6**




a) triethyl 2-fluorophosphonoacetate, *n*-butyl lithium, THF and hexane
b) DIBAL-H, THF
c) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$
d) Zn/CuI/CuCN, THF; methyl (S)-2-iodomethyl-N-Boc-alaninate
e) acetic acid:THF:$H_2O$ (3:1:1)
f) polymer-supported triphenylphosphine, 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, diethylazodicarboxylate, THF
g) chiral chromatography
h) Zn dust, acetic acid, methanol, water, heat
i) aqueous HCl, heat

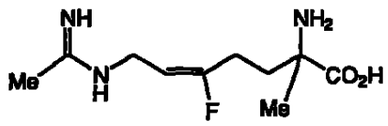
Scheme 7




2HCl

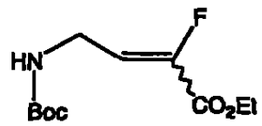
a) DBU, $CH_2Cl_2$
b) $LiBH_4$ (2M in THF)
c) $PPh_3Br_2$, pyridine
d) Mg, DMF
e) $LiBH_4$ (2M in THF)
f) $PPh_3Br_2$, pyridine
g) NaH, THF
h) 1N HCl
i) Ethylacetamidate, $CuCO_3$
j) 1N HCl, reflux

**Example 5**



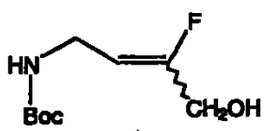
2HCl

**(2*R*/*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**



**Example-5A)** Phosphono fluoroacetate (10.75 mL, 53 mmol) was dissolved in 90 mL methylene chloride and cooled to 0 °C under Argon. DBU (8 mL, 53 mmol) was added. An exotherm was observed raising the temperature to 5 °C. The reaction was stirred between 5-10 °C for 10 min. It was then cooled back down to –5 °C. N-tertiary butyloxycarbonyl glycinal (7 g, 44 mmol) dissolved in 90 mL of methylene chloride was added drop-wise to the aforementioned anionic solution. The temperature was maintained between 0-5 °C during the addition. The reaction mixture slowly raised to room temperature and was stirred for 12 hours. The resulting mixture was extracted with 175 mL of 0.5 N aqueous potassium bisulfate solution. The organic layer was washed with 50% sodium chloride solution, dried (sodium sulfate), filtered and stripped in vacuo to yield a dark oil which was the title material (10 g, 92% crude yield).

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.3-1.4 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.95-4.0 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.0-6.2 (m, 1H)



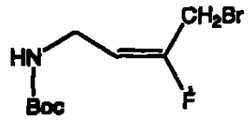
**Example-5B)** The title material from Example 5A (8.1g, 33mmol) dissolved in tetrahydrofuran under Argon was cooled down to 0°C. Lithium borohydride in tetrahydrofuran (20mL, 39.6mmol) was then added to this solution dropwise maintaining the temperature between 0-5°C. The reaction mixture slowly rose to room temperature and was stirred for 12 hours. The solvent was removed in vacuo. The residue was then dissolved in 150 mL of methylene chloride and this solution was extracted with 100 mL of 0.5N aqueous potassium bisulfate solution. The organic layer was dried (sodium sulfate), filtered and stripped in vacuo to yield 13 g of a dark oil which was purified on silica gel to give both the Z and E isomer of the title material in a 60/40 ratio and an overall yield (including overlap) of 97%.

Z-isomer:

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.4-1.5 (s, 9H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.15-5.25 (m, 1H)

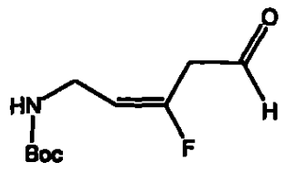
E-isomer:

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.4-1.5 (s, 9H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.1-4.15 (m, 2H), 4.95-5.1 (m, 1H)

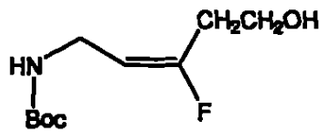



**Example-5C)** The E-isomer from Example-5B was dissolved in acetonitrile and cooled to 0 °C. Pyridine (1.5eqv) was then added followed by solid dibromotriphenylphosphorane (1.3 eqv) added portion-wise over 10 min. The reaction mixture was stirred under Argon for 24 hours at room temperature. The

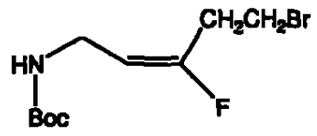
precipitate formed was filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo to give an oil that was purified on silica gel to give the title material.



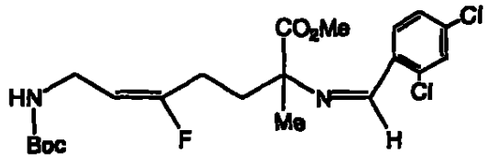

**Example-5D)** The compound from **Example-5B** is dissolved in dry Tetrahydrofuran. Magnesium turnings are then added (2 eqv) to the reaction vessel. The reaction mixture is then heated to a reflux and maintained for 1 hour. N,N-Dimethylformamide (2 eqv) is added. The reaction mixture is refluxed for an additional two hours before it is cooled to room temperature. The mixture is filtered and the filtrate is stripped in vacuo to give the title material.



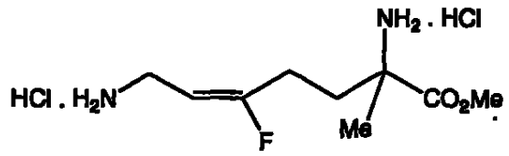

**Example-5E)** The product from **Example-5D** is dissolved in Tetrahydrofuran and cooled to 0 °C under nitrogen. Lithium borohydride in THF (1.05 eqv) is then added slowly keeping the temperature between 0-5 °C. The temperature of the reaction mixture is then raised to room temperature and the mix is stirred overnight. The solvent is removed in vacuo. The residue is dissolved in methylene chloride and extracted with a 0.5 N aqueous potassium bisulfate solution. The organic layer is washed with 50% sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and stripped to give the title material.




**Example-5F)** The product of **Example-5E** is dissolved in acetonitrile. This solution is cooled to 0 °C before pyridine (1.5 eqv) is added. Solid dibromotriphenylphosphorane (1.3 eqv) is then added portion-wise over 10 min. The reaction mixture is stirred under Argon for 24 hours at room temperature. The precipitate formed is filtered off and the filtrate concentrated in vacuo to give an oil that is purified on silica gel to give the desired bromo derivative.

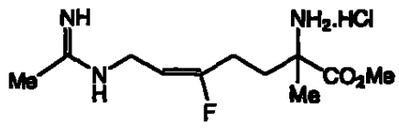



**Example-5G)** N-p-chloro phenylimine alanine methyl ester is dissolved in tetrahydrofuran and this solution is purged with Argon. NaH (1.2 eqv) is then added whereupon the solution turns bright orange and subsequently a deep red. A solution of the title material from **Example-5F** in tetrahydrofuran is added to the above anionic solution. An exotherm is expected raising the temperature to near 40 °C. The reaction mixture is maintained between 48-52 °C for 2 hours before it is cooled to room temperature and filtered. The filtrate is stripped in vacuo to yield the title material.




**Example-5H)** The product of **Example-5G** is treated with 1N hydrochloric acid and the solution is stirred for an hour at room temperature. This solution is

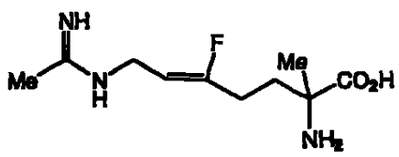
extracted with ethylacetate and the aqueous layer is stripped in vacuo at 56 °C to yield the title material.




**Example-5I)** The product of **Example-5H** is dissolved in distilled water and copper carbonate (0.5 eqv) is then added after the pH is adjusted to 7 with 1N NaOH. The reaction mixture is refluxed for 2 hours and then cooled to room temperature and filtered. Ethyl acetamidate hydrochloride (1.1 eqv) is then added portion-wise to this filtrate with stirring and adjusting the pH to 8.5 after each portion is added. The reaction mixture is then stirred for an hour before it is applied to a cation exchange resin column and eluted with 0.8 N aqueous ammonia. The ammonia is removed from eluant in vacuo. The eluant is subsequently acidified with 2N Hydrochloric acid to pH 2 and concentrated to dryness. The residue is then purified on reverse phase HPLC to yield the title material.

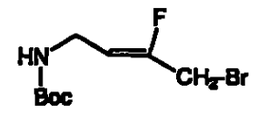
**Example-5)** The product of **Example-5I** is dissolved in 2N hydrochloric acid. This reaction mixture is heated to a reflux and stirred for 6 hours before it is cooled to room temperature. The solvent is then removed in vacuo. The residue is dissolved in water and subsequently stripped on the rotary evaporator to remove excess hydrochloric acid. The residue is again dissolved in water and lyophilized to give the title E-isomer product.

## Example 6

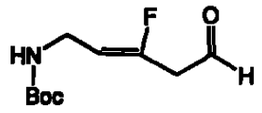


2HCl

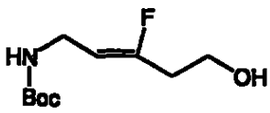
**(2R/*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**




**Example 6A)** The Z-isomer from **Example 5B** is dissolved in acetonitrile and this solution was cooled to 0 °C. Pyridine (1.5eqv) is then added followed by the addition of solid dibromotriphenylphosphorane (1.3 eqv) added portion-wise over 10 min. The reaction mixture is stirred under Argon for 24 hours at room temperature. A precipitate formed is filtered off. The filtrate is then concentrated in vacuo to give an oil that is purified on silica gel to give the title material.

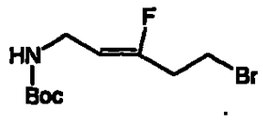



**Example 6B)** The product of **Example 6A** is dissolved in dry tetrahydrofuran. Magnesium turnings are then added (2 eqv) to the solution. The reaction mixture heated to a reflux and maintained for 1 hour. N,N-Dimethylformamide (2 eqv) is then added. The reaction mixture is refluxed for an additional two hours, cooled to room temperature and filtered. The filtrate is stripped in vacuo to give the title material.

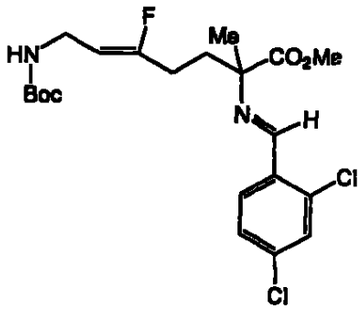



**Example 6C)** The product of **Example 6B** is dissolved in tetrahydrofuran and this solution cooled to 0°C under nitrogen. Lithium borohydride in THF (1.05 eqv) is

added slowly keeping the temperature between 0-5 °C. The temperature of the reaction mixture is raised to room temperature and the mix is stirred overnight. The solvent is removed in vacuo. The residue is dissolved in methylene chloride and extracted with 0.5 N aqueous potassium bisulfate solution. The organic layer is washed with 50% sodium chloride solution, dried (sodium sulfate) and stripped to give the title material.

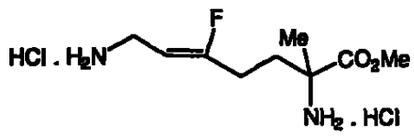



**Example 6D)** The product of **Example 6C** is dissolved in acetonitrile and the solution cooled to 0 °C. Pyridine (1.5eqv) is then added followed by solid dibromotriphenylphosphorane (1.3 eqv) added portion-wise. The reaction mixture is stirred under Argon for 24 hours at room temperature. A precipitate formed is filtered off. The filtrate is concentrated in vacuo to give an oil that is purified on silica gel to give the desired title bromo derivative.

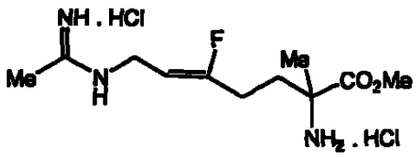



**Example 6E)** N-p-chloro phenylimine alanine methyl ester is dissolved in tetrahydrofuran and this solution is purged with Argon. NaH (1.2 eqv) is added whereupon the solution turns bright orange and subsequently a deep red. A solution of the product of **Example 6D** dissolved in tetrahydrofuran is added to the above anionic solution. An exotherm is observed and the reaction mixture is maintained

between 48-52°C for 2 hours. The reaction is cooled to room temperature and filtered. The filtrate is stripped in vacuo to yield the title material.




Example 6F) The product of Example 6E is treated with 1N hydrochloric acid and the solution is stirred for an hour at room temperature before it is extracted with ethylacetate. The aqueous layer is stripped in vacuo at 56 °C to yield the title material.

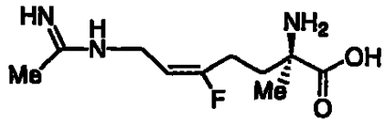



Example 6G) The product of Example 6F is dissolved in distilled water. Copper carbonate (0.5 eqv) is added after the pH was adjusted to 7 with 1N NaOH. The reaction mixture is refluxed for 2 hours and then cooled to room temperature and filtered. Ethyl acetamidate hydrochloride (1.1 eqv) is added portion-wise to this filtrate with stirring and adjusting the pH to 8.5 after every portion added. The reaction mixture is stirred for an hour before it is applied to a cation exchange resin column, eluting with 0.8 N aqueous ammonia. The ammonia is removed from eluant in vacuo. The eluant is subsequently acidified with 2N Hydrochloric acid to pH 2 and concentrated to dryness. The residue is purified on reverse phase HPLC to yield the title material.

Example 6) A solution the product of Example 6G dissolved in 15 mL of 2N hydrochloric acid is heated to a reflux and stirred for 6 hours. After cooling this solution to room temperature, solvent is removed in vacuo. The residue is dissolved in 25 mL of water and stripped on the rotary evaporator to remove excess

hydrochloric acid. The residue is dissolved in water and lyophilized to give the title Z-isomer.

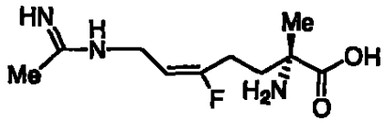
Example 7



2HCl

**(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

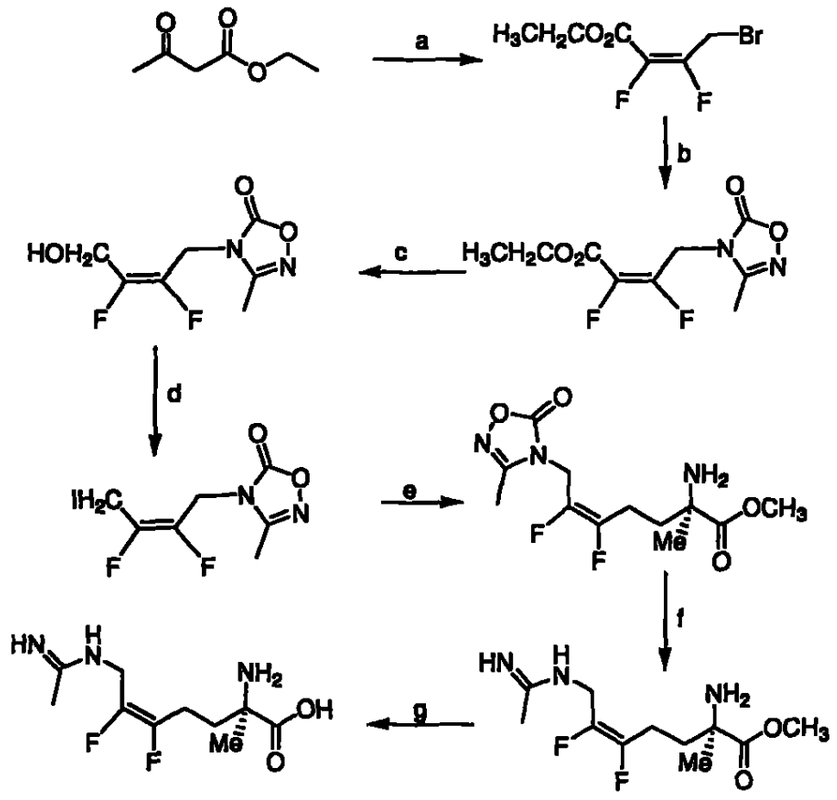
Example 8



2HCl

**(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

Scheme 8




a) 1. DAST

2. NBS, benzoylperoxide

b) Potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, DMSO, heat

c) DIBAL-H, THF

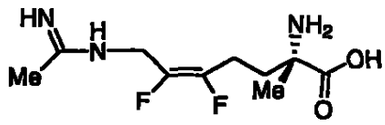
d) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$

e) Zn/CuI/CuCN, THF; methyl (S)-2-iodomethyl-N-Boc-alaninate

f) Zn dust, acetic acid, water, heat

g) aqueous HCl, heat

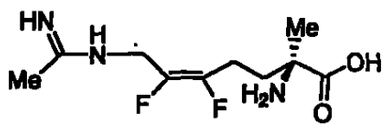
Example 9



2HCl

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

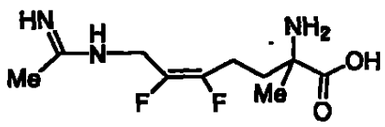
Example 10



2HCl

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

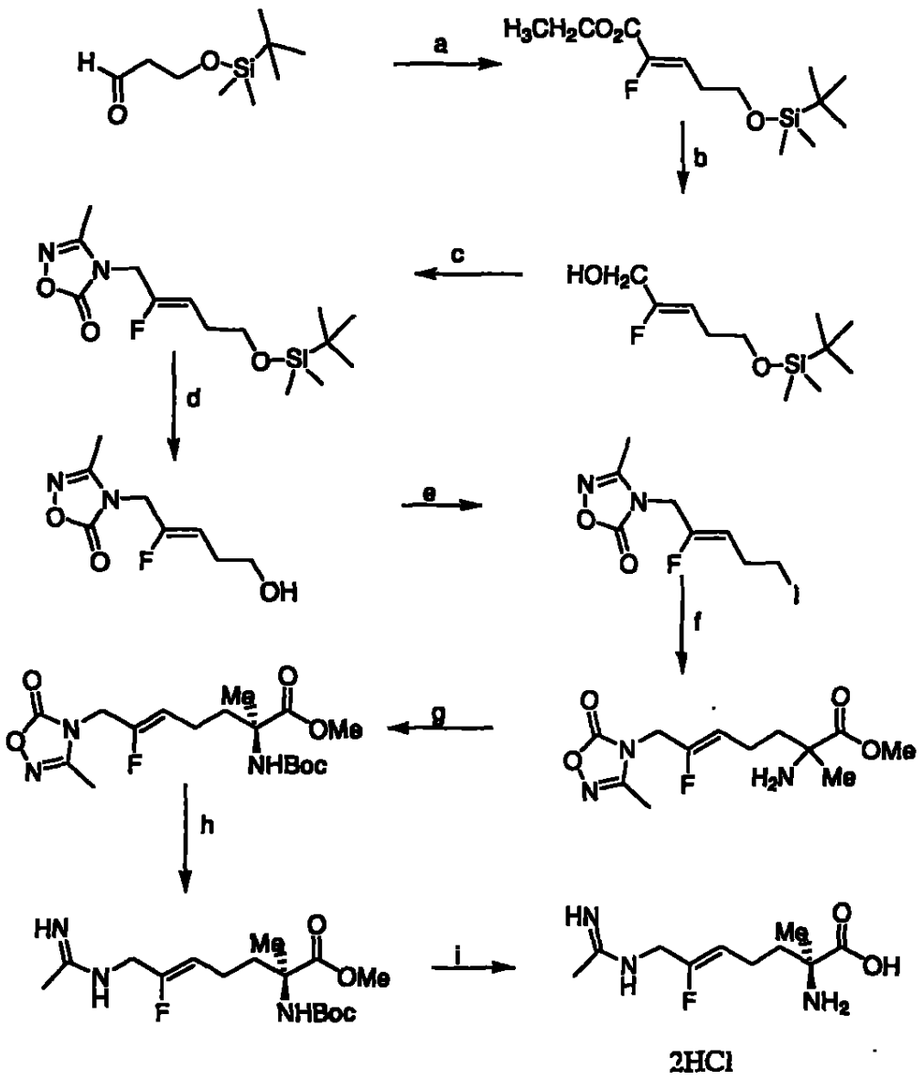
Example 11



2HCl

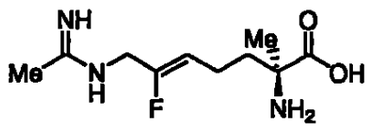
(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

Scheme 9




a) triethyl 2-fluorophosphonoacetate, DBU, THF and hexane
b) $NaBH_4$, methanol, water
c) polymer-supported triphenylphosphine, 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, diethylazodicarboxylate, THF
d) acetic Acid:THF:$H_2O$ (3:1:1)
e) methylene chloride, $PPh_3$, imidazole, $I_2$
f) 1. NMP, BEMP, methyl N-[(4-chlorophenyl)methylene]alaninate. 2. aqueous HCl
g) 1. $CH_2Cl_2$, di-*t*-butyl carbonate, triethylamine
2. Chiral chromatography
h) Zn dust, acetic acid, methanol, heat
i) aqueous HCl, heat

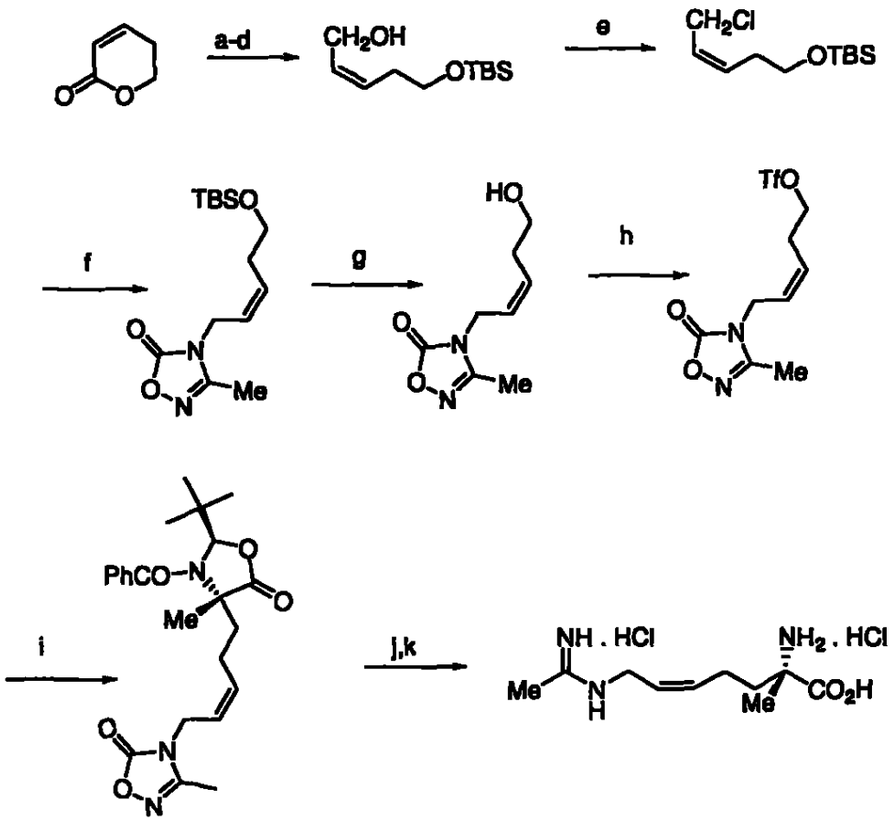
## Example 12




2HCl

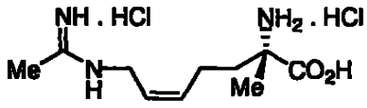
**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

Scheme 10

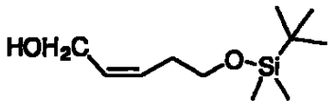



a) KOH
b) MeI
c) TBSCl
d) DIBAL
e) MsCl
f) 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one potassium salt
g) AcOH
h) $Tf_2O$
i) KHMDS / (2S,4S)-3-benzoyl-2-t-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one
j) Lindlar catalyst
k) 6 N HCl

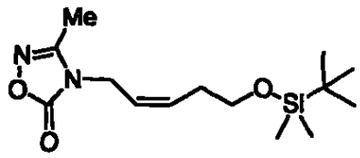
Example 13




**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

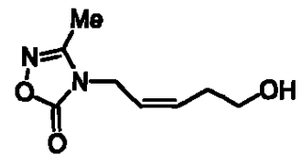



**Example-13A)** The title compound, (Z)-5-t-butyldimethylsilyloxy-2-penten-1-ol, was prepared from 5,5-dihydro-2-pyrone (Aldrich) by the method of Harold, Mohr and Tamm *Helvetica Chimica Acta* 66,2, 1983 744-754.

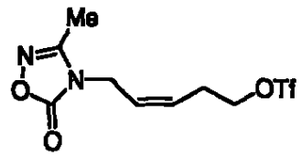



**Example-13B)** To a solution of **Example-13A** (720 mg, 3.3 mmol) in $CH_2Cl_2$ (25 mL) was added $Et_3N$ (525 mg, 5.3 mmol) and methanesulfonyl chloride (561 mg, 4.90 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C then at room temperature for 16 h. Additional $CH_2Cl_2$ was added. The solution was extracted with $NaHCO_3$ and brine before it was dried to yield 790 mg of a yellow oil. The oil was dissolved in DMF (20 mL) and Na salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (513 mg, 3.7 mmol) was added to the reaction mix. The resulting solution was stirred at 50 °C for 16 h. The solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was dried ($Na_2SO_4$) and concentrated to yield an oil which was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with ether:hexane (1:1) to give 780 mg (79%) of the desired

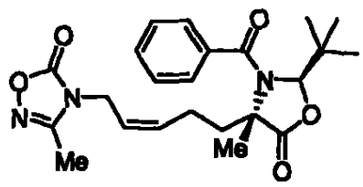
protected Z-allylic cyclic amidine product as a clear oil that contained only the desired Z-isomer by $^1$HNMR.



**Example-13C)** A solution of **Example-13B** (100 mg, 0.34 mmol) in a mixture of acetic acid (1 mL), THF (3 mL) and water (1 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting solution was concentrated *in vacuo* to an oil which was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$, dried ($Na_2SO_4$), filtered and evaporated to give 80 mg (quant.) of the desired alcohol title product as a clear colorless oil.



**Example-13D)** To a $CH_2Cl_2$ (3 mL) solution of **Example-13C** (80 mg, 0.43 mmol) was added $Et_3N$ (44 mg) and triflic anhydride (146 mg, 0.52 mmol) at 0 °C, the mixture was stirred for 1.5 h. The solution was concentrated in vacuo. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with EtOAc:hexane (1:1) to give 62 mg (44%) of the desired triflate product as a clear oil.



Example-13E) To a THF (10 mL) solution of (2S,4S)-3-benzoyl-2-t-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one (Ref.) (532 mg, 2.04 mmol) at –78 °C was added KHMDS (4.48 mL, 2.2 mmol, 0.5 M in THF). The resulting orange colored solution was stirred for 15 min. followed by the addition of the product of Example 13D (580 mg, 1.8 mmol). The resulting solution was allowed to warm to room temperature followed by the addition of $KHSO_4$ (10%, 1.5 mL) brine and EtOAc. The organic layer was separated, dried and concentrated in vacuo to yield 960 mg of a yellow oil. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with EtOAc:hexane (1:1) to give 138 mg (18%) of the desired alkylated title product as a clear oil.

Example-13) To a methanol (10 mL) solution of the product of Example-13E (138 mg, 0.32 mmol) was added Lindlar catalyst (260 mg). The stirred slurry was refluxed for 2 hours and then cooled to room temperature. The catalyst was removed by filtration through celite, and the filtrate was stripped to give the desired deprotected amidine product as a pale yellow oil. A solution of the yellow oil in HCl (6N, 10 mL) was refluxed for 1.75 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the resulting foam was purified by reverse-phase HPLC eluting with a 30 minute gradient of 0-40% $CH_3CN/H_2O$(0.25% acetic acid). Fractions containing product were combined and concentrated to a foam. To give 34 mg (20%) of the title product.

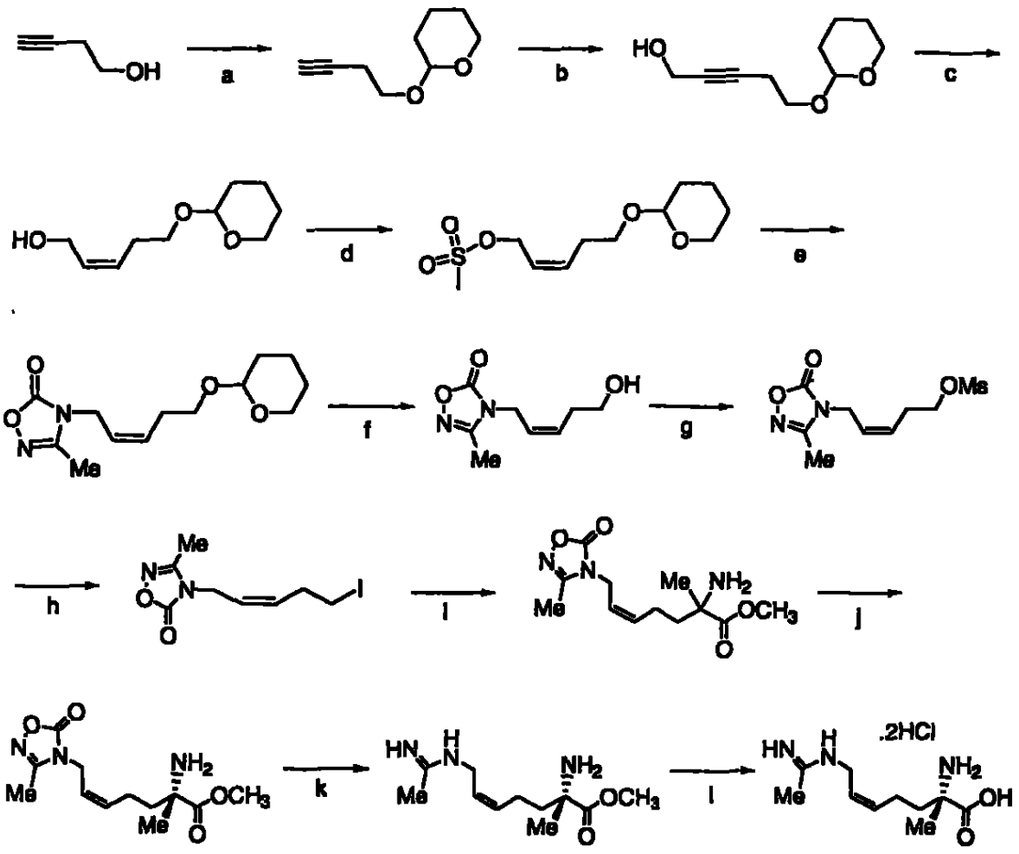
MS calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2$: *m/z* = 214 [M+H]+, found: 214. (100 %)

The monhydrochloride product was dissolved in 1 N HCl and the solvent removed *in vacuo* (2x) to give the desired (2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride product.

MS calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2$: *m/z* = 214 [M+H]+, found: 214 (100 %)

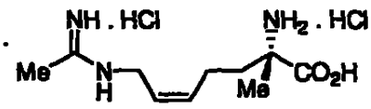
$^1$H NMR ($D_2O$) δ 1.40 (s, 3H), 1.5-2.0 (m, 4H) 1.90 (s, 3H), 3.55 (m, 2H) 5.15-5.25 (m, vinyl, 1H), 5.30-5.45 (m, vinyl, 1H).

Scheme 11

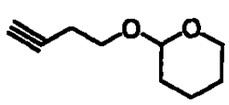



(a) 3,4–dihydro-2-H-pyran, conc. HCl
(b) EtMgCl, $(CH_2O)n$, THF
(c) Lindlar / $H_2$
(d) MsCl, $Et_3N$, THF
(e) Na salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one, DMF
(f) PTSA, MeOH
(g) MsCl, $NEt_3$, THF
(h) NaI, Acetone
(i) 2-[(3,4-Dichloro-benzylidene)-amino]-propionic acid methyl ester, $Cs_2CO_3$, DMF, 2-PTSA
(j) Chiral separation
(k) Lindlar catalyst, formic acid
(l) HCl

Example 14

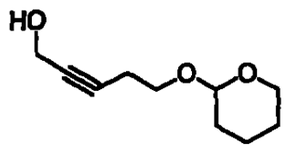



**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**




**4-[(Tetrahydropyranyl)oxy]butyne**

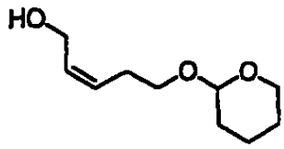
**Example 14A)** A mixture of 4-dihydro-2H-pyridine (293.2 g 3.5 mol) and concentrated HCl (1.1 mL) was cooled to 5 °C. While continuing to cool externally, 3-butyn-1-ol (231.5 g, 3.3 mol) was added over a period of 30 minutes allowing the temperature to reach 50 °C. Reaction was held with mixing at room temperature for 2.5 hours before it was diluted with MTBE (1.0 L). The resulting mixture was washed with saturated sodium bicarbonate (2x150 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford 500 g (98% crude yield) of product; GC area% of 96%.




**5-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-yn-1-ol**

**Example 14B)** To a solution of the 4-[(tetrahydropyranyl)oxy]butyne product of Example 14A (50.0 g, 0.33 mol) in THF (125 mL) was added a solution of 2N EtMgCl in THF (242 mL, 0.48 mol) under a nitrogen atmosphere over a 30 minute

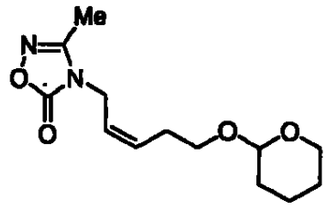
period, allowing the temperature to rise to 48 °C. Mixture was further heated to 66 °C and was held at this temperature for 2 hours before cooling to ambient temperature. Paraformaldehyde (14.5 g, 0.48 mol) was added (small exotherm was observed) and the resulting mixture was heated to 45 °C. After 1 hour of controlling the temperature between 45-55 °C, the mixture turned clear. At this point, the mixture was heated up to 66 °C and stirred for 2.5 hours. Mixture was cooled to room temperature and saturated ammonium chloride (125 mL) was added slowly over 30 minutes (strong exotherm was observed) keeping the temperature below 40 °C. The liquid phase was separated by decantation; ethyl acetate (250 mL) and brine (50 mL) were added. The organic phase was separated and washed with brine (2x50 mL) and water (1x50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford 51 g of a lightly yellow colored oil (85% crude yield); GC area% = 88% title product, 6% starting material.




**5-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-en-1-ol**

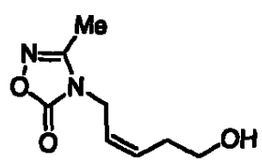
**Example 14C)** To a 500 mL Parr bottle, under a nitrogen atmosphere, was charged the 5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-yn-1-ol product of **Example 14B** (40.2 g, 0.22 mol), Lindlar catalyst (2.0 g), ethanol (120 mL), hexane (120 mL), and 2,6-lutidine (457 mg). Reaction mixture was purged five times each with nitrogen and hydrogen gas. Parr bottle was pressurized with hydrogen to 5 psi and shaken until 98% of the theoretical hydrogen was consumed. Hydrogen was released from the vessel and the reaction was purged with nitrogen five times. Mixture was filtered through a pad of Solka Floc and the catalyst was rinsed with ethanol (2x50 mL). The filtrate and rinses were combined and concentrated under reduced pressure to

afford 40.3 g (99% yield) of the title material as a yellow colored oil (GC area % = 96%).



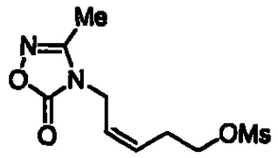
**3-Methyl-4-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-enyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one**

**Example 14D)** To a solution of the 5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-en-1-ol product of **Example 14C** (11.8 g, 0.063 mol) in toluene (42 mL) was added) triethylamine (6.4 g, 0.063 mol). The mixture was cooled to –5 °C and methanesulfonyl chloride (7.3 g, 0.63 mol) was added via syringe at such rate as to keep the pot temperature below 10 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for two hours. The mixture was filtered by suction and rinsed on the filter with toluene (2x20 mL). The filtrate and washes were added to a mixture of the sodium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (8.6 g, 0.063 mol) in DMF (10 mL). The mixture was stirred with a mechanical stirrer and heated at 45 °C for 5 hours. Water (40 mL) was added and the mixture was stirred for 5 minutes and then the layers were separated. The toluene layer was washed with water (3x20 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to afford 16.5 g (97.3%) of an orange colored crude product (area% GC consisted of 71% title product, 18% toluene, and 4% of an impurity).



**4-(5-Hydroxy-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one**

**Example 14E)** To a solution the 3-methyl-4-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-enyl]-4H-[1,2,4]oxadi-az-ol-5-one product of **Example 14D** (16 g, 0.06 mol) in methanol (48 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (0.34 g, 2.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for four hours. Sodium bicarbonate (0.27 g, 3.0 mmol) was added and the mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was diluted with saturated $NaHCO_3$ (20 mL) and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2x60 mL). Extracts were combined and washed with water (2x25 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to afford 8.4 g of the crude, orange colored oil title product (area% GC= 80%).




**Methanesulfonic acid 5-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-pent-3-enyl ester**

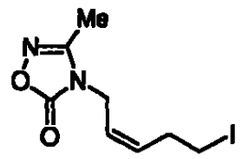
**Example 14F)** To a solution of the 4-(5-Hydroxy-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one product of **Example 14E** (8.27 g, 0.045 mol) in methylene chloride (33 mL) was added triethylamine (5.0 g, 0.49 mol). The mixture was cooled to –5 °C and methanesulfonyl chloride (5.5 g, 0.048 mol) was added at such rate as to keep the temperature below 8 °C. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for 3 hours as it warmed up to room temperature. Water (15 mL) was added and the mixture was stirred for 5 minutes and then the layers were separated. The organic phase was washed with water (10 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to give a light amber colored residue. The residue was dissolved in ethyl acetate (8 mL) and kept at 5 °C overnight. Precipitated solids were filtered off by suction and rinsed on the filter with minimum volume of ethyl acetate and then air-dried on the filter to afford 6.8 g (58% yield) of the title product.

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 5.76 (dtt, J=10.9, 7.5, 1.5 Hz, 1H), δ 5.59 (dtt, J=10.9, 7.0, 1.5 Hz, 1H), δ 4.31 (t, J=6.3 Hz, 2H), δ 4.27 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, 2H), δ 3.04 (s, 3H), δ 2.67 (q, J=6.7 Hz, 2H), δ 2.28 (s, 3H)

$^{13}$C ($CDCl_3$) δ 159.0, 156.3, 129.9, 125.1, 68.4, 38.9, 37.2, 27.5, 10.2.

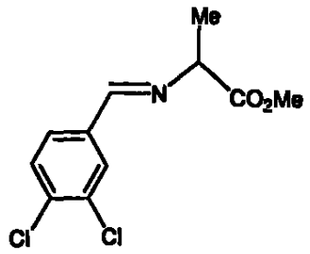
IR ($cm^{-1}$) 1758, 1605, 1342,1320,1170.

Anal. Calcd. for $C_9H_{14}N_2O_5S$: C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68. Found: C, 41.15; H, 5.41; N, 10.51.




**4-(5-Iodo-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one**

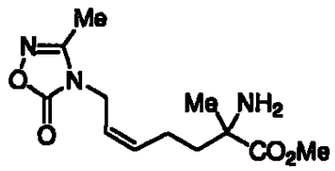
**Example 14G)** To a solution of the methanesulfonic acid 5-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-pent-3-enyl ester product of Example 14F (20.0 g, 0.076 mol) in acetone (160 ml) was added sodium iodide (17.15 g, 0.114 mol). The mixture was heated to reflux and was stirred for 3 hours. External heating was stopped and the mixture was held at room temperature overnight. Solids were removed by filtration and rinsed on the filter. The filtrate and washes were combined and concentrated and the heterogeneous residue was extracted with ethyl acetate (120 mL). The organic layer was washed with water (60 mL), 15% aqueous solution of sodium thiosulfate (60 mL) and water (60 mL); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford 22.1 g (98% yield) of the title oil product.




**2-[(3,4-Dichloro-benzylidene)-amino]-propionic acid methyl ester**

**Example 14H)** To a mechanically stirred slurry of L-alanine methyl ester hydrochloride (200.0 g, 1.43 mol) in methylene chloride (2.1 L) under a nitrogen atmosphere was added triethylamine (199.7 mL, 1.43 mol) over 12 min (during the addition solids partially dissolved and then reprecipitated). After 10 min, 3,4-dichlorobenzaldehyde (227.5 g, 1.30 mol) and magnesium sulfate (173.0 g, 1.43 mol) were added (temperature increased 6 °C over 30 min). After 2.5 h, the mixture was filtered. The filtrate was washed with water (1 x 1 L) and brine (1 x 500 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give 313.3 g, 92.4% yield of oil product.

$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (d, 3H). Anal. Calcd for $C_{11}H_{11}Cl_2NO_2$: C, 50.79; H, 4.26; Cl, 27.26; N, 5.38. Found: C, 50.37; H, 4.10; Cl, 26.87; N, 5.38.




***Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester**

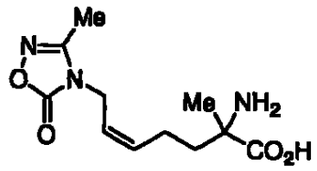
**Example 14I) Method A.** A solution of the product of **Example 14G** (114.2 g, 0.39 mol) and the product of **Example 14H** (151.5 g, 0.58 mol) in dimethylformamide (1.4 L) under nitrogen atmosphere was cooled to –8 °C. Lithium iodide (78.1 g, 0.58 mol) was then added in 3 equal portions over 19 min. The mixture was stirred for 20 min at –7 °C and then (tert-butylimino)-tris(pyrrolidino)phosphorane (194.0 mL, 0.62) was added over 36 min (maximum temperature = -2.6 °C). After 10 min, the cooling bath was removed and the solution was stirred at ambient temperature for 1h. The mixture was then poured into cold water (1.4 L) and extracted with ethyl acetate (2 x 1.0 L). The combined organic layers were washed with water (2 x 400 mL) and brine. The ethyl acetate layer was treated with 1 N HCl (780 mL) and stirred for 1 h. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2 x 400 mL) and then neutralized with sodium bicarbonate (110 g). The mixture was extracted with ethyl acetate (1 x 500 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and then treated with methyl t-butyl ether to give a crystalline product: first crop 14.4 g; second crop 6.6g (GC purity = 96.2 and 91.9%, respectively). The aqueous phase was saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate (4 x 500 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and then treated with methyl t-butyl ether to give a crystalline product: first crop 33.4 g; second crop 10.8 g (GC purity = 89.6 and 88.8%, respectively. Total crude yield 65.2 g, 62.4%.

**Method B.** To a solution of the product of **Example 14G** (20.7 g, 0.070 mol) and the product of **Example 14H** (22.9 g, 0.088 mol) in dimethylformamide (207 mL) under a nitrogen atmosphere was added cesium carbonate (29.8 g, 0.092). The mixture was stirred at rt for 16 h and then diluted with water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined ethyl acetate layers were washed with water (3 x 100 mL) and brine and then treated with 1 N HCl (184 mL). After 1 h, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and then neutralized with sodium bicarbonate (15.5 g). The mixture was extracted with ethyl acetate (1 x 150 mL). The aqueous layer was

saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give a yellow solid, 11.9 g, 62.9%; GC purity = 96.6%. The crude product was recrystallized from warm methyl t-butyl ether or ethyl acetate.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, br, 2H), 1.66 (m, 1H), (1.36, 3H)

$^{13}$C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 177.60, 159.01, 156.10, 135.12, 121.82, 57.48, 52.29, 40.12, 39.00, 26.62, 22.56, 10.41

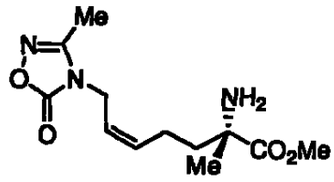



***Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid**

**Example 14J)** The product of **Example 14J** (0.269g, 1 mmol) was dissolved in 5mL 2 N HCl and heated to reflux under argon. After refluxing for 6 hrs followed by stirring at room temperature for 72 hours, an aliquot was removed and checked by $^1$H NMR. Approximately 6% of unreacted starting ester remained along with the desired product (verified by LC-MS). The aqueous portion was removed *in vacuo*, leaving 0.38g of a thick, amber oil. After purification via reverse phase chromatography, followed by lyophilization, one obtained 0.23g, 90.2% of the title compound as white, non-deliquescent solids.

Anal. Calcd. for $C_{11}H_{17}N_3O_4.0.77H_2O$: C, 49.09; H, 6.94; N, 15.61. Found: C, 48.71; H, 6.94; N, 15.98

Mass spec: M+1 = 256.



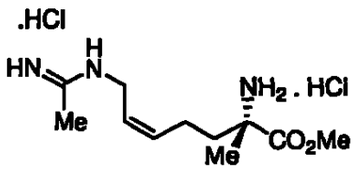
**(2S,5Z)-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester**

**Example 14K)** The title compound (827.3g) was separated from its R enantiomer by preparative chiral chromatography using Novaprep 200 instrument with steady state recycling option. The material was dissolved in absolute ethanol at a concentration of 40 mg/ml and loaded on a 50x500 mm prepacked Chiral Technologies stainless steel column. The adsorbent was 20μ ChiralPak AD. The mobile phase was ethanol/triethylamine 100/0.1; the flow rate equaled 125 ml per min. The crude solution (25 mL) was loaded on the column every 12 mins. A steady state recycling technique was used. Solvent was removed using a rotovap. The final product was isolated as gold oil which solidified on standing; 399.0 g (96.4% recovery).

$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5.68 (dtt, 1H, $J_{olefinic}$=10.7 Hz), 5.43 (dtt, 1H, $J_{olefinic}$=10.7 Hz), 4.82 (s, br, 2H), 4.28 (d, 2H, *J*=5.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m,1H), 1.82 (ddd, 1H, *J*=13.6,11.3, 5.4 Hz), 1.67 (ddd, 1H, *J*=13.6, 11.2, 5.5 Hz), 1.34 (s, 3H)

$^{13}$C NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 178.49, 161.13, 158.70, 135.92, 123.47, 58.55, 52.77, 41.38, 39.96, 26.23, 23.47, 10.23

Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}N_3O_4$: C, 53.52; H, 7.11; N, 15.60. Found: C 52.35; H, 7.20; N, 15.60.




**(2S,5Z)-7-Acetimidoylamino-2-amino-2-methyl-hept-5-enoic acid methyl ester, dihydrochloride hydrate**

**Example 14L)** To a solution of the product of **Example 14K** (114.5 g, 0.425 mol) in methanol (2.4 L) was added the solid dibenzoyl-L-tartaric acid (152.5 g, 0.425 mol) and 88% formic acid (147 mL, 3.428 mol) at ambient temperature. A slurry of Lindlar catalyst, 5 wt% palladium on calcium carbonate poisoned with lead acetate (37.9 g), in methanol (200 mL) was prepared under nitrogen. The solution of starting material was then added at ambient temperature to the light grey catalyst slurry followed by a methanol rinse (200 mL). The heterogeneous reaction mixture was heated at 45 °C for 1 ½ hours. Steady gas evolution was observed starting at about 40 °C, which indicated the ongoing reaction. The mixture was cooled in an ice/water bath and then filtered through a plug of Supercell HyFlo. The yellow solution was concentrated *in vacuo* to give a viscous oil, which was dissolved and partitioned between 2 N aqueous HCl (2 L) and ethyl acetate (0.8 L). Layers were separated and the aqueous layer was washed once with ethyl acetate (0.8 L). Solvent and volatiles were removed in vacuo at elevated temperatures (= 70 °C). The intermediate product was used in next the step without further purification or characterization. LC-MS $[M+H]^+ = 228$.

**Example 14)** The crude product of **Example 14L** (170 g) was dissolved in 2 N aqueous HCl (1 L). The resulting orange solution was refluxed overnight before it was allowed to cool back to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated to about 1/3 of its volume, and the acidic solution was passed through a solid phase extraction cartridge (25 g of C18 silica) to remove color and other

impurities. Solvent was removed *in vacuo* (= 70 °C) to give 208 g of crude product as yellowish gum.

The crude gum (31.3 g) was taken up in water (250 mL) and the material was loaded onto a pretreated ion exchange column packed with the acidic resin Dowex 50WX4-400 (about 600 g). The resin was first washed with water (1 L), then with dilute aqueous HCl (1 L of 10/90 v/v conc. HCl/water). The product was eluted off the resin with higher ion strength aqueous HCl (1.5 L of 20/90 v/v to 25/75 v/v conc. HCl/water). The aqueous solvent was removed *in vacuo* (= 70 °C), and the gummy residue was taken up in 4 vol% aqueous trifluoroacetic acid (100 mL). The aqueous solvent was removed *in vacuo* (= 70 °C), and the procedure was repeated once more. The residue was then dried under high vacuum to give 32.2 g of gum as the trifluoroacetic acid salt.

Crude (2S,5Z)-7-acetimidoylamino-2-amino-2-methyl-hept-5-enoic acid, ditrifluoroace-tic acid salt hydrate (32.2 g) was purified by reverse-phase preparative chromatography. The crude was dissolved in 0.1% aqueous TFA (50 ml) and loaded onto a 2-inch ID x 1 meter stainless steel column packed with adsorbent (BHK polar W/S, 50 μ, 1.16 kg). The product was eluted at a flow rate of 120 mL/min with a step gradient from 0.1% aqueous TFA to 25/75/0.1 acetonitrile/water/TFA. The loading ratio was 36:1 w/w silica to sample. Solvent was removed *in vacuo*, and the material was converted into the HCl salt by repeated rinses with dilute aqueous HCl and solvent removals *in vacuo*. Drying under high vacuum gave 27.4 g of the title dihydrochloride hydrate as yellowish gum.

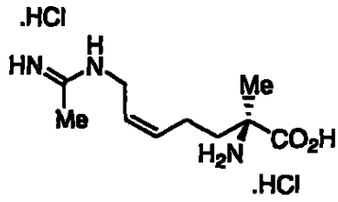
LC-MS $[M+H]^+ = 214.16$ Da

$^1$H NMR ($D_2O$, δ): 1.48 (s, 3H), 1.8-1.9 (AB, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01/2.12 (AB, 2H), 3.78 (d, 2H), rotamere 3.87 (d, 2H), 5.6/5.5 (dt, 2H, 11 Hz)

$^{13}$C NMR ($D_2O$) δ: 18.7, 21.5, 21.6, 36.4, 39.1, 59.8, 122.6, 134.3, 164.5, 173.7

Elemental Anal. Calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2 \cdot 2.2HCl \cdot 2H_2O$: C, 36.21; H, 8.33; N, 12.67; Cl 23.51. Found: C, 36.03; H, 7.72; N, 12.67; Cl, 23.60.

## Example 15

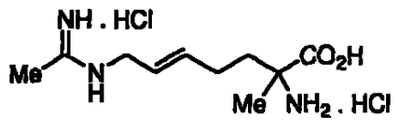



**(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

The R-enantiomer isolated during the separation described in Example 14K (1.13g, 4.2 mmol) was dissolved in 11 mL 25% aqueous acetic acid and heated to 60 °C. Zinc dust (1.10g) was then added in 4 equal portions at 30-minute intervals. After heating for a total of 3 hours, an aliquot was removed and checked by LC-MS, which indicated only a trace of unreacted starting material remaining, along with desired product. The mixture was cooled to room temperature, filtered and stripped *in vacuo*, leaving 2.31 g of a slushy white solid. The methyl ester was hydrolysed with dilute hot HCl to the title compound. After purification by reverse phase chromatography followed by lyophilization, 0.31g of the title compound as a glassy solid was obtained.

Anal. Calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2$.1.22 HCl.1.15 $H_2O$: C, 46.13; H, 8.15; N, 15.09; Cl, 15.53.
Found: C, 46.38; H, 8.51; N, 15.13; Cl, 15.80
Mass spec: M+1 = 214

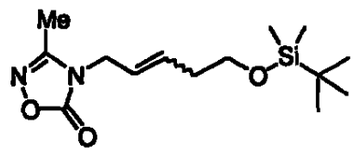
## Example 16



**(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

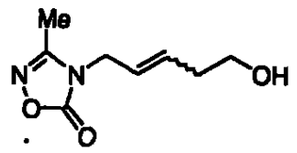


**Example 16A)** A sample of (E/Z)-5-t-butyldimethylsilyloxy-2-penten-1-ol was prepared from 5,5-dihydro-2-pyrone (Aldrich) by the method of Harold, Mohr and Tamm *Helvetica Chimica Acta* 66,2, 1983 744-754.

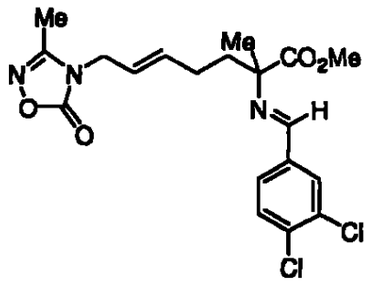


**Example 16B)** To a solution of the product of **Example 16A** (17.7gm, 81.8mmol) in THF (230mL), at 0 °C was added $Et_3N$ (12.4gm, 122.7mmol), followed by methanesulfonyl chloride (11.25 gm, 98.2mmol), so that $\Delta T < +10°C$ (~30 minutes). The reaction mixture was stirred for an additional 1hour at 0 °C. A 25mL aliquot of saturated $KHCO_3$ was then added followed by 25mL DI $H_2O$. The layers were separated, and the organic was washed with 25mL 5% citric acid solution followed by 25mL brine. The organic layer was then dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated in vacuo to yield 23.3gm (79.1mmol) of a yellow oil. $^1$HNMR indicated the mesylated alcohol in a 2:1 ratio (E:Z). This oil was dissolved in DMF (225mL) and to this solution was added the sodium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (17.7gm, 118.6mmol) and the mixture was stirred for 48hr. The mixture was then concentrated and partitioned between EA and water. The organic layer was separated and then washed with brine, and dried over $MgSO_4$. The

suspension was filtered and concentrated in vacuo to yield 23gm of desired alkylated product (2:1, E:Z, by $^1$HNMR). This material was purified by column chromatography (5% IPA:Heptane) to yield 3 gram pure desired title E isomer by $^1$HNMR.

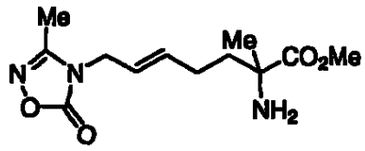



**Example 16C)** To a solution of the product of **Example 16B** (3gm) in THF (6mL), was added glacial acetic acid (6mL) and 5mL $H_2O$. The reaction was stirred at room temperature for 5hr before being concentrated in vacuo to yield 2.25g of the desired material as indicated by $^1$HNMR. The crude mixture was then carried on without purification.



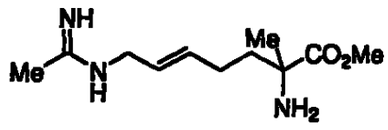

**Example 16D)** To a –10 °C solution of imidazole (1.49gm, 21.96 mmol) and triphenyl phosphine (3.84 g, 14.65 mmol), in $CH_2Cl_2$ (25 mL) was added Iodine (3.71 g, 14.65 mmol). To this mixture was added, dropwise, a solution of **Example 16C** (2.25 g, 12.2 mmol) in $CH_2Cl_2$. This mixture was then stirred at room temperature for 5hr. The crude mixture was poured onto a 5 X 10 cm bed of silica, and the product was eluted with 20% EA:Hexanes. The organics were then concentrated to yield 3.6gm oily iodo derivative. Lithium Iodide (2.46gm, 18.36mmol) was then dissolved in DMF (30 mL) and cooled to –10 °C. To this solution was added the product of **Example 14H** (4.8 g, 18.36 mmol), followed by

the iodo compound (3.6gm, 12.2mmol). The BTTP (6.1gm, 19.5 mmol) was then added dropwise. After stirring for 18hr from –10 °C to room temperature, the reaction mixture was transferred to a separatory funnel and diluted with 120 mL of EA. The organic layer was washed with 80ml of $H_2O$, dried over $MgSO_4$, filtered and CIV to yield 4.1g of product. $^1$HNMR indicated that this was the desired compound that was used in the subsequent reaction.




**Example 16E)** The product of **Example 16D** (4.1 g) was dissolved in 15mL of EA. To this was added 50 mL of 1N HCl and the mixture was stirred at room temperature for 4.5hrs. The reaction was transferred to seperatory funnel and the acidic layer was separated. The organic layer was washed with 15mL 1N HCl and the combined aqueous layers were adjusted pH to ~ 7.5 with $KHCO_3$. The free base was isolated by washing aqueous layer 3 times with 50mL of methylene chloride. This was dried over $MgSO_4$, filtered, and CIV to yield 3.2 g. The residue was purified via reverse phase HPLC to obtained 1 g of pure desired E title compound.

$^1$HNMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (s, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95-2.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.12 (d, 2H, J = 6Hz), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H)




**Example 16F)** To a reaction tube was added 180mg of the product of Example **16E** in 10 mL methanol. To this solution was charged 360 mg of Lindlar catalyst (200 mol%) and 300 μL of formic acid. The tube was sealed and heated to 60 °C for 18hrs. The reaction was allowed to cool and filtered through celite. To the

filtrate was added 2 mL of 1N HCl and CIV to yield 150 mg of the title product. $^1$HNMR indicates desired conversion to amidine. This material was carried into the next reaction without purification.

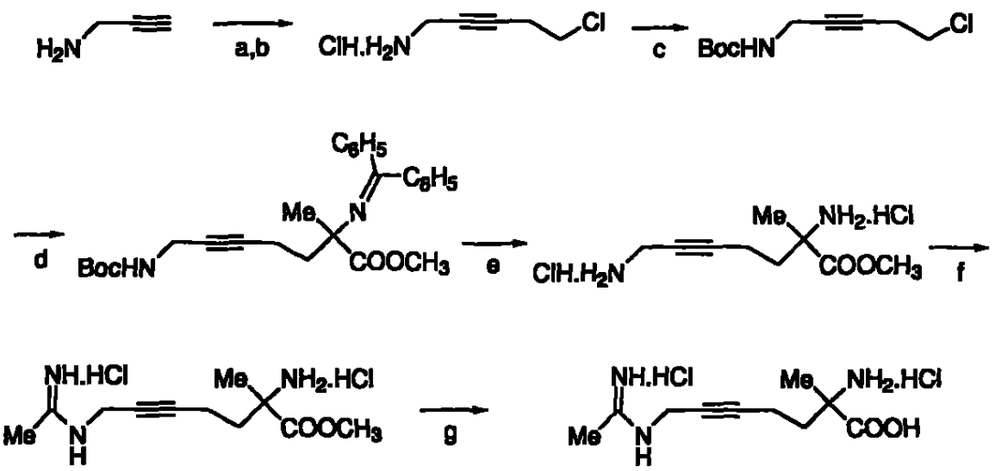
$^1$HNMR ($D_2O$) δ 1.5 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.9(d, 2H, J = 6Hz), 5.55-5.65 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H).

**Example 16)** The product of **Example 16F** (100mg) was dissolved in 10 mL 2N HCl and reluxed for 24hrs. $^1$HNMR of aliquot indicated complete hydrolysis. Therefore, CIV to yield 90 mg of crude amino acid. This material was purified on reversed phase HPLC to give 78mg pure desired title E isomer.

$^1$HNMR ($D_2O$) δ 1.5 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.95(d, 2H, J = 6Hz), 5.55-5.65 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H)

Elemental analysis (for desired containing 2.3mol HCl and 0.5mol H20); C%(calc.) 39.23, (found) 39.21, H%(calc.) 7.34 (found) 7.51, N%(calc.) 13.73 (found) 13.48.

Scheme 13




(a) $Li/NH_3$
(b) $BrCH_2CH_2Cl$
(c) $Boc_2O$
(d) methyl N-(diphenylmethylene)-L-alaninate
(e) HCl
(f) ethylacetimidate hydrochloride
(g) HCl

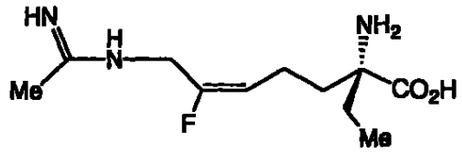
Example 17




2HCl

**(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride**

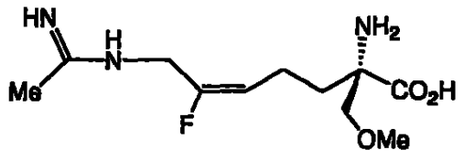
Example 18




2HCl

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-ethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

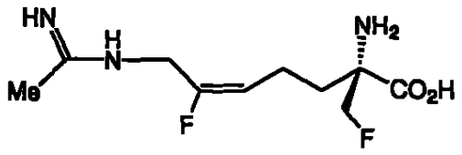
Example 19




2HCl

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methoxymethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

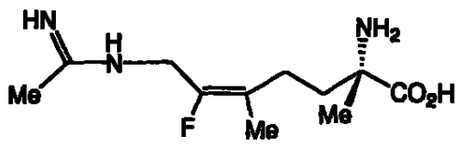
Example 20




2HCl

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-fluoromethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

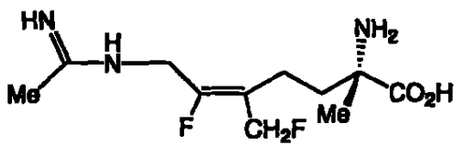
Example 21



2HCl

**(2*S*,5*E*)-2-amino-2,5-dimethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

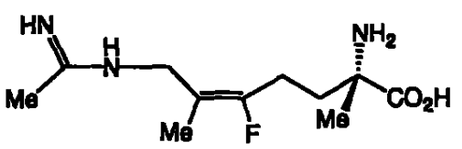
Example 22



2HCl

**(2*S*,5*Z*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

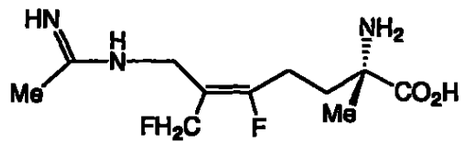
Example 23



2HCl

**(2*S*,5*E*)-2-amino-2,6-dimethyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

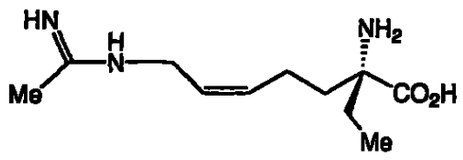
Example 24



2HCl

(2*S*,5*Z*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

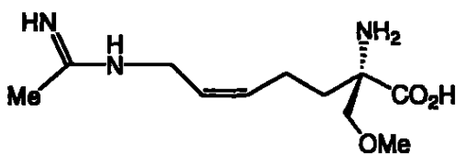
Example 25



2HCl

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

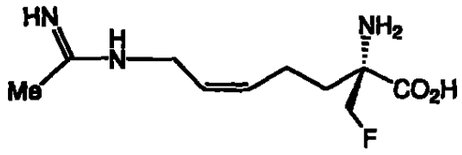
Example 26



2HCl

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride

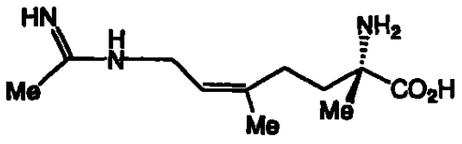
Example 27



2HCl

**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

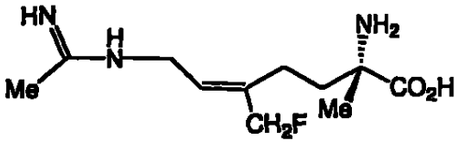
Example 28



2HCl

**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

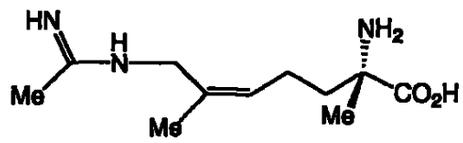
Example 29



2HCl

**(2*S*,5*E*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

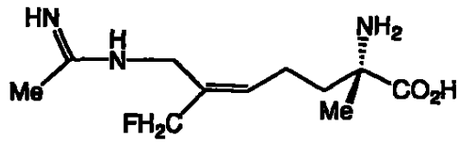
Example 30



2HCl

**(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,6-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

Example 31



2HCl

**(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride**

Example 32



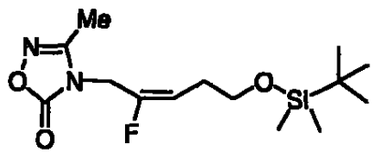
2HCl

**(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride**

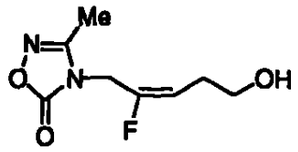
Novel Intermediates

Novel intermediates useful in synthesizing compounds of the present invention include:

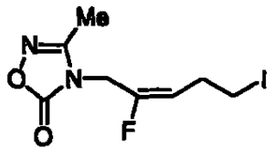
4-[(2*E*)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



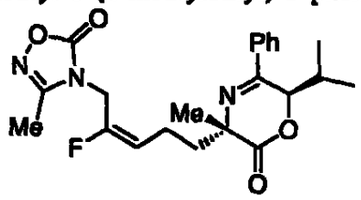
4-[(2*E*)-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



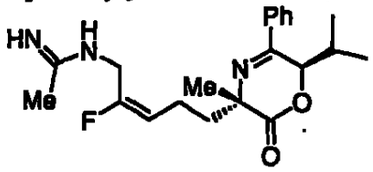
4-[(2*E*)-2-fluoro-5-iodo-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



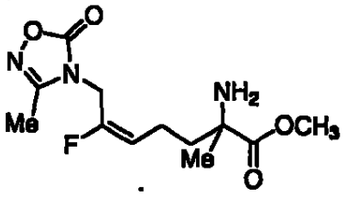
(3*S*,6*R*)-3-[(3*E*)-4-fluoro-5-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-3-pentenyl]-3,6-dihydro-3-methyl-6-(1-methylethyl)-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one;



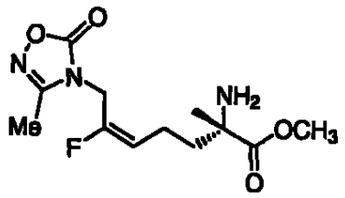
*N*-[(2*E*)-5-[(3*S*,6*R*)-3,6-dihydro-3-methyl-6-(1-methylethyl)-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-3-yl]-2-fluoro-2-pentenyl]ethanimidamide;



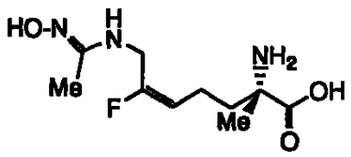
(5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



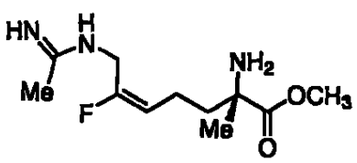
(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



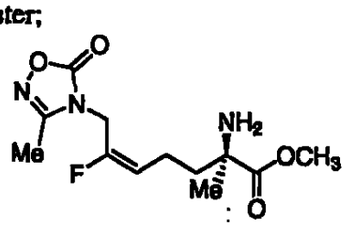
(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[[(1*E*)-1-(hydroxyimino)ethyl]amino]-2-methyl-5-heptenoic acid;



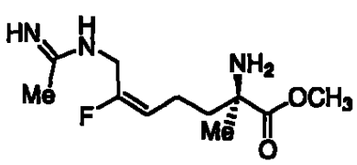
(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;



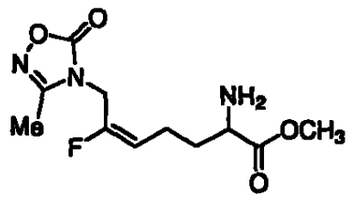
(2*R*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



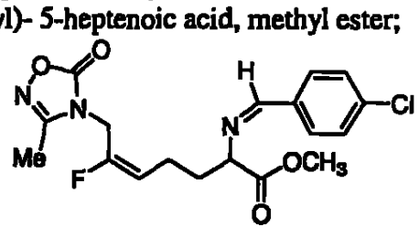
(2*R*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, ethyl ester;



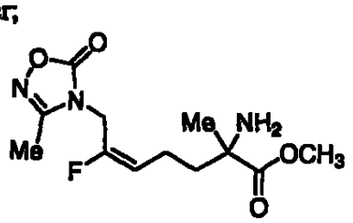
(5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



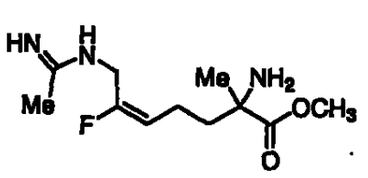
(5*E*)-2-[[(1*Z*)-(4-chlorophenyl)methylidene]amino]-6-fluoro-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)- 5-heptenoic acid, methyl ester;



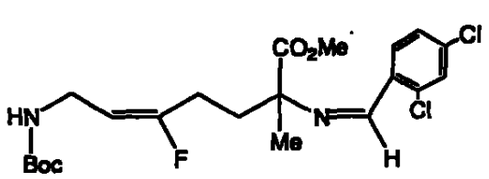
(5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



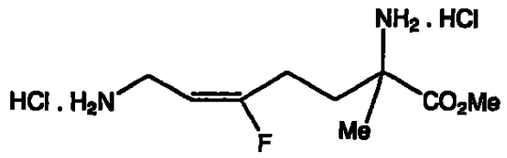
(5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;



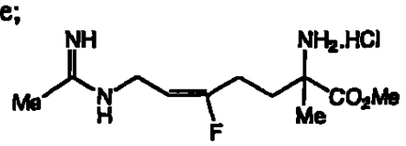
Methyl (5E)-7-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[(1Z)-(2,4-dichlorophenyl)methylidene]amino}-5-fluoro-2-methylhept-5-enoate;



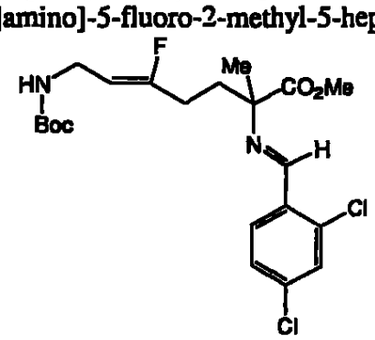
(5*E*)-2,7-diamino-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;



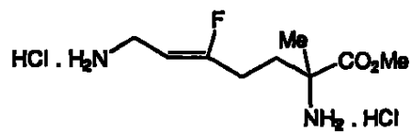

(5*E*)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, monohydrochloride;



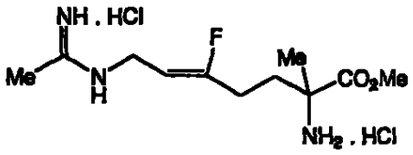

(5*Z*)-2-[[(1*E*)-(2,4-dichlorophenyl)methylidene]amino]-7-[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;



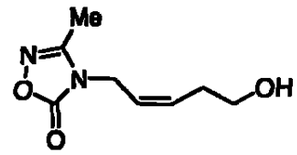

(5*Z*)-2,7-diamino-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;



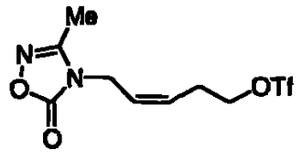

(5*Z*)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;



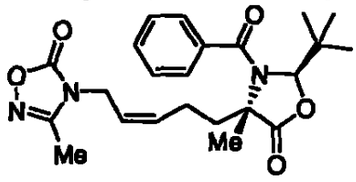
4-[(2*Z*)-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



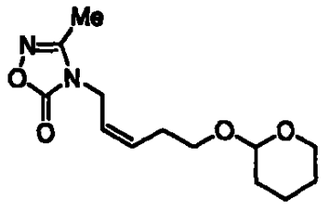
(3Z)-5-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-3-pentenyl ester, acetic acid, trifluoro-;



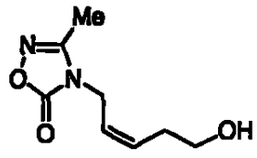
4-[(2*Z*)-5-[(2*R*,4*S*)-3-benzoyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-methyl-5-oxo-4-oxazolidinyl]-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



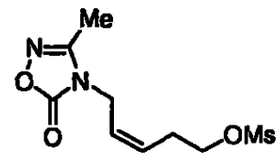
3-Methyl-4-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-enyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;



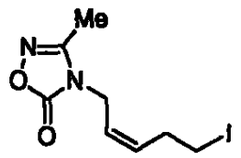
4-(5-Hydroxy-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;



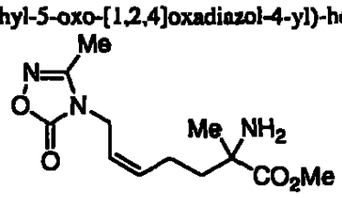
Methanesulfonic acid 5-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-pent-3-enyl ester;



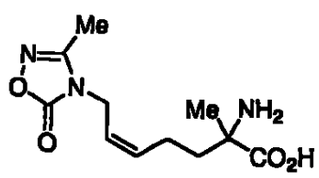
4-(5-Iodo-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;



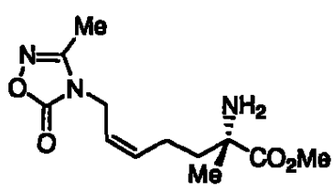
*Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester;



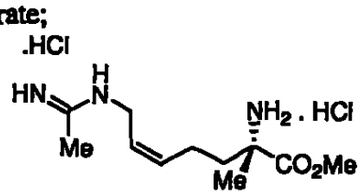
*Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid;



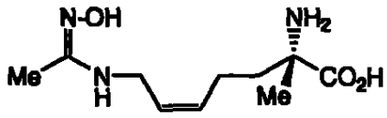
(2S,5Z)-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester;



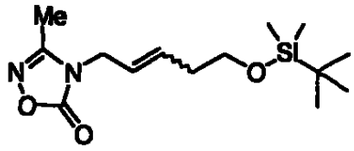
(2S,5Z)-7-Acetimidoylamino-2-amino-2-methyl-hept-5-enoic acid methyl ester, dihydrochloride hydrate;



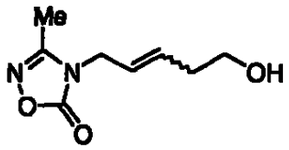
(2*S*,5*Z*)-2-amino-7-[[(1*E*)-1-(hydroxyimino)ethyl]amino]-2-methyl-5-heptenoic acid;



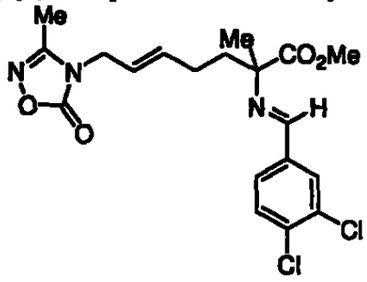
4-[(2*E*)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



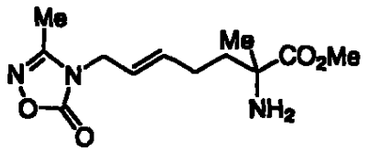
4-[(2*E*)-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;



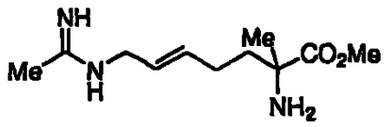
(5*E*)-2-[[(1*E*)-(3,4-dichlorophenyl)methylidene]amino]-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;



(5*E*)-2-amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester; and



Methyl (5E)-2-amino-7-(ethanimidoylamino)-2-methylhept-5-enoate.




Biological Data

Some or all of the following assays are used to demonstrate the nitric oxide synthase inhibitory activity of the invention's compounds as well as demonstrate the useful pharmacological properties.

Citrulline Assay for Nitric Oxide Synthase

Nitric oxide synthase (NOS) activity can be measured by monitoring the conversion of L-[2,3-$^3$H]-arginine to L-[2,3-$^3$H]-citrulline (Bredt and Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 and Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996). Human inducible NOS (hiNOS), human endothelial constitutive NOS (hecNOS) and human neuronal constitutive NOS (hncNOS) are each cloned from RNA extracted from human tissue. The cDNA for human inducible NOS (hiNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from a colon sample from a patient with ulcerative colitis. The cDNA for human endothelial constitutive NOS (hecNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and the cDNA for human neuronal constitutive NOS (hncNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from human cerebellum obtained from a cadaver. The recombinant enzymes are expressed in Sf9 insect cells using a baculovirus vector (Rodi et al, in The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London, 1995; pp 447-450). Enzyme activity is isolated from soluble cell extracts and partially purified by DEAE-Sepharose chromatography. To measure NOS activity, 10 μL of enzyme is added to 40 μL of 50 mM Tris (pH 7.6) in the presence or absence of test compounds and the reaction initiated by the addition of

50 μL of a reaction mixture containing 50mM Tris (pH 7.6), 2.0 mg/mL bovine serum albumin, 2.0 mM DTT, 4.0 mM $CaCl_2$, 20 μM FAD, 100 μM tetrahydrobiopterin, 0.4 mM NADPH and 60 μM L-arginine containing 0.9 μCi of L-[2,3-$^3$H]-arginine. The final concentration of L-arginine in the assay is 30 μM. For hecNOS or hncNOS, calmodulin is included at a final concentration of 40-100 nM. Following incubation at 37°C for 15 minutes, the reaction is terminated by addition of 400 μL of a suspension (1 part resin, 3 parts buffer) of Dowex 50W X-8 cation exchange resin (sodium form) in a stop buffer containing 10 mM EGTA, 100 mM HEPES, pH 5.5 and 1 mM L-citrulline. After mixing the resin is allowed to settle and L-[2,3-$^3$H]-Citrulline formation is determined by counting aliquots of the supernatant with a liquid scintillation counter. $IC_{50}$ values can be determined by testing each compound at several concentrations. Results are reported in Table I as the $IC_{50}$ values of compounds for hiNOS, hecNOS and hncNOS.

TABLE I

| | Example | $IC_{50}$ [μM] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Number | hiNOS | hecNOS | hncNOS | |
| | | | | | |
| | 1 | 0.4 | 37 | 7.6 | |
| | 3 | 56 | 352 | 584 | |
| | 4 | 0.57 | 52 | 13 | |
| | 14 | 0.7 | 31 | 12 | |
| | 15 | 121 | 1930 | 1480 | |

In Vivo Assay

Rats can be treated with an intraperitoneal injection of 1-12.5 mg/kg of endotoxin (LPS) to induce systemic expression of inducible nitric oxide synthase, resulting in markedly elevated plasma nitrite/nitrate levels. Compounds are administered orally 0.5-1 hours prior to LPS administration and plasma nitrite/nitrate levels are determined 5 hours following LPS administration. The results can be used to show that the administration of the nitric oxide synthase inhibitors decreases the rise in plasma nitrite/nitrate levels, a reliable indicator of

the production of nitric oxide induced by endotoxin. $ED_{50}$ values (mg/kg) for inhibition of the LPS-induced increase in plasma nitrite/nitrate levels are shown in Table II.

TABLE II

$ED_{50}$'s for Examples determined in endotoxin-treated rats

All compounds administered orally unless otherwise noted.

| | |
|---|---|
| 1 | 0.4 |
| 4 | 0.3 |
| 14 | 0.3 |

Raw Cell Nitrite Assay

RAW 264.7 cells can be plated to confluency on a 96-well tissue culture plate grown overnight (17h) in the presence of LPS to induce NOS. A row of 3-6 wells can be left untreated and serve as controls for subtraction of nonspecific background. The media can be removed from each well and the cells washed twice with Kreb-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7.4) with 2 mg/ml glucose. The cells are then placed on ice and incubated with 50 μL of buffer containing L-arginine (30 μM) +/- inhibitors for 1h. The assay can be initiated by warming the plate to 37° C in a water bath for 1h. Production of nitrite by intracellular iNOS will be linear with time. To terminate the cellular assay, the plate of cells can be placed on ice and the nitrite-containing buffer removed and analyzed for nitrite using a previously published fluorescent determination for nitrite (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

Human cartilage explant assay

Bone pieces are rinsed twice with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (GibcoBRL) and once with Dulbecco's Modified Eagles Medium (GibcoBRL) and placed into a petri dish with phenol red free Minimum Essential Medium (MEM) (GibcoBRL). Cartilage was cut into small explants of approximately 15-45 mg in

weight and one or two explants per well are placed into either 96 or 48 well culture plates with 200-500 μL of culture media per well. The culture media was either a custom modification of Minimum Essential Medium(Eagle) with Earle's salts (GibcoBRL) prepared without L-Arginine, without L-Glutamine and without phenol red or a custom modification of serumless Neuman and Tytell (GibcoBRL) medium prepared without L-arginine, without insulin, without ascorbic acid, without L-glutamine and without phenol red. Both are supplemented before use with 100 μM L-Arginine (Sigma), 2 mM L-glutamine, 1X HL-1 supplement (BioWhittaker), 50 mg/ml ascorbic acid (Sigma) and 150 pg/ml recombinant human IL-1β (RD Systems) to induce nitric oxide synthase. Compounds are then added in 10 μL aliquots and the explants incubated at 37° C with 5% $CO_2$ for 18-24 hours.

The day old supernatant is then discarded and replaced with fresh culture media containing recombinant human IL-1β and compound and incubated for another 20-24 hours. This supernatant is analyzed for nitrite with a fluorometric assay (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). All samples are done in quadruplicate. Unstimulated controls are cultured in media in the absence of recombinant human IL-1β. $IC_{50}$ values (Table III) are determined from plotting the percent inhibition of nitrite production at six different concentrations of inhibitor.

**TABLE III**

| Example No. | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 1 | 0.4 |
| 14 | 0.8 |

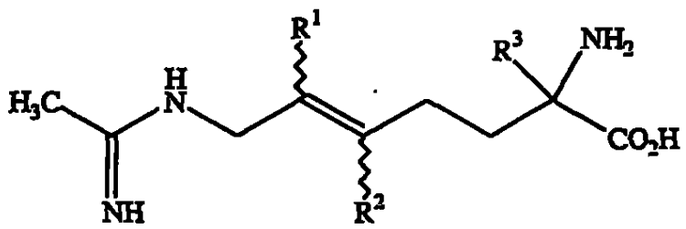
Assay for Time Dependent Inhibition

Compounds are evaluated for time dependent inhibition of human NOS isoforms by preincubation of the compound with the enzyme at 37° C in the

presence of the citrulline enzyme assay components, minus L-arginine, for times ranging from 0-60 minutes. Aliquots (10 µL) are removed at 0, 10 ,21 and 60 minutes and immediately added to a citrulline assay enzyme reaction mixture containing L-[2,3-$^3$H]-arginine and a final L-arginine concentration of 30 µM in a final volume of 100 µL. The reaction is allowed to proceed for 15 minutes at 37° C and terminated by addition of a suspension of Dowex 50W X-8 cation exchange resin as described above for the citrulline NOS assay. The % inhibition of NOS activity by an inhibitor is taken as the per cent inhibition in activity compared to control enzyme preincubated for the same time in the absence of inhibitor. Time-dependent inhibition can be demonstrated as an increase in inhibition with increasing preincubation time.

What is Claimed:

1. A compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

2. The compound of claim 1 wherein the compound is the Z isomer.

3. The compound of claim 2 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

4. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

5. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

6. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

7. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

8. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

9. The compound of claim 8 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

10. The compound of claim 9 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

11. The compound of claim 10 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is methyl.

12. The compound of claim 11 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

13. The compound of claim 11 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

14. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

15. The compound of claim 14 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

16. The compound of claim 15 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

17. The compound of claim 14 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

18. The compound of claim 17 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

19. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

20. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

21. The compound of claim 3 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

22. The compound of claim 2 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

23. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

24. The compound of claim 23 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

25. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is $CH_2F$;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

26. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is $CH_2F$.

27. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methoxymethyl; and

$R^3$ is methyl.

28. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is methoxymethyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

29. The compound of claim 22 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methoxymethyl.

30. The compound of claim 1 wherein the compound is the E isomer.

31. The compound of claim 30 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

32. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

33. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

34. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

35. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

36. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

37. The compound of claim 36 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

38. The compound of claim 37 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

39. The compound of claim 38 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is methyl.

40. The compound of claim 39 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

41. The compound of claim 39 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

42. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

43. The compound of claim 42 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

44. The compound of claim 39 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

45. The compound of claim 42 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

46. The compound of claim 45 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

47. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

48. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

49. The compound of claim 31 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

50. The compound of claim 30 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is methyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

51. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

52. The compound of claim 51 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

53. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is $CH_2F$;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

54. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is $CH_2F$.

55. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methoxymethyl; and

$R^3$ is methyl.

56. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is methoxymethyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

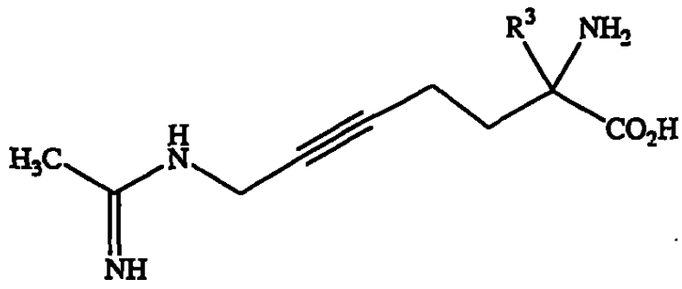
57. The compound of claim 50 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methoxymethyl.

58. A compound of Formula II



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

59. The compound of claim 58 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

60. The compound of claim 59 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

61. The compound of claim 59 wherein:

$R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

62. The compound of claim 61 wherein:

$R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine.

63. The compound of claim 61 wherein:

$R^3$ is $CH_2F$.

64. The compound recited in claim 59 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

65. The compound of claim 64 wherein:

$R^3$ is methoxy methyl.

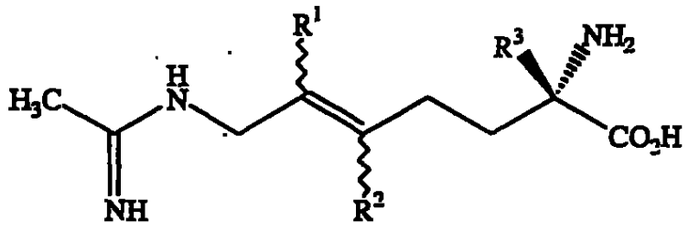
66. The compound of claim 59 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

67. The compound of claim 65 wherein:

$R^3$ is methyl.

68. A compound of Formula III



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

69. The compound of claim 68 wherein the compound is the Z isomer.

70. The compound of claim 69 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

71. The compound of claim 69 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

72. The compound of claim 69 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

73. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

74. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

75. The compound of claim 70 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

76. The compound of claim 75 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

77. The compound of claim 76 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

78. The compound of claim 77 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
$R^3$ is methyl.

79. The compound of claim 78 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is methyl.

80. The compound of claim 78 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

81. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

82. The compound of claim 81 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

83. The compound of claim 82 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

84. The compound of claim 81 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

85. The compound of claim 84 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

86. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

87. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

88. The compound of claim 70 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

89. The compound of claim 69 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

90. The compound of claim 89 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

91. The compound of claim 90 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

92. The compound of claim 89 whercin:

$R^1$ is $CH_2F$;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

93. The compound of claim 89 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is $CH_2F$.

94. The compound of claim 89 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methoxymethyl; and

$R^3$ is methyl.

95. The compound of claim 89 wherein:

$R^1$ is methoxymethyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

96. The compound of claim 89 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methoxymethyl.

97. The compound of claim 68 wherein the compound is the E isomer.

98. The compound of claim 97 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

99. The compound of claim 98 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

100. The compound of claim 98 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

101. The compound of claim 98 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more fluorine or alkoxy.

102. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

103. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

104. The compound of claim 103 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

105. The compound of claim 104 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

106. The compound of claim 105 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is methyl.

107. The compound of claim 106 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

108. The compound of claim 106 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

109. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

110. The compound of claim 109 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

111. The compound of claim 110 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

112. The compound of claim 109 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

113. The compound of claim 112 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

114. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

115. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

116. The compound of claim 98 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

117. The compound of claim 97 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

118. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

119. The compound of claim 118 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

120. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is $CH_2F$;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

121. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is $CH_2F$.

122. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methoxymethyl; and

$R^3$ is methyl.

123. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is methoxymethyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

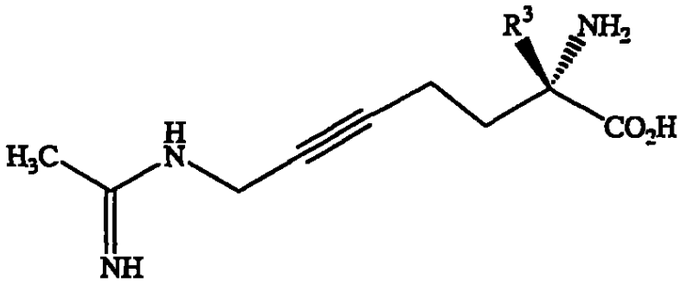
124. The compound of claim 117 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methoxymethyl.

125. A compound of Formula IV



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

126. The compound of claim 125 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

127. The compound of claim 126 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

128. The compound of claim 126 wherein:
$R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

129. The compound of claim 128 wherein:
$R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine.

130. The compound of claim 128 wherein:
$R^3$ is $CH_2F$.

131. The compound recited in claim 126 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

132. The compound of claim 131 wherein:

$R^3$ is methoxy methyl.

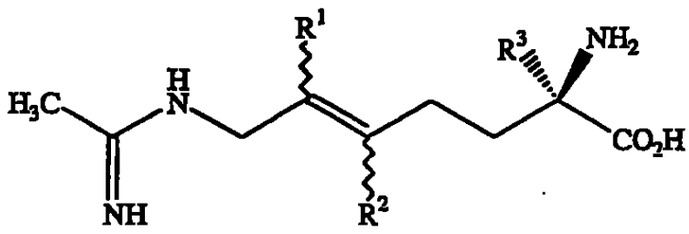
133. The compound of claim 126 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

134. The compound of claim 132 wherein:

$R^3$ is methyl.

135. A compound of Formula V



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

136. The compound of claim 135 wherein the compound is the Z isomer.

137. The compound of claim 136 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

138. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

139. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

140. The compound of claim 136 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

141. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

142. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

143. The compound of claim 142 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

144. The compound of claim 143 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

145. The compound of claim 144 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

$R^3$ is methyl.

146. The compound of claim 145 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

147. The compound of claim 145 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

148. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

149. The compound of claim 148 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

150. The compound of claim 149 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

151. The compound of claim 148 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

152. The compound of claim 151 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

153. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

154. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

155. The compound of claim 137 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

156. The compound of claim 136 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

157. The compound of claim 156 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

158. The compound of claim 157 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

159. The compound of claim 156 wherein:

$R^1$ is $CH_2F$;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

160. The compound of claim 159 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is $CH_2F$.

161. The compound of claim 159 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methoxymethyl; and

$R^3$ is methyl.

162. The compound of claim 156 wherein:

$R^1$ is methoxymethyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

163. The compound of claim 156 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methoxymethyl.

164. The compound of claim 135 wherein the compound is the E isomer.

165. The compound of claim 164 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

166. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl; said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

167. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl optionally substituted by fluorine.

168. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

169. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_3$ alkyl;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl;
and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

170. The compound of claim 165 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl;
and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

171. The compound of claim 170 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

172. The compound of claim 171 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

173. The compound of claim 172 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
$R^3$ is methyl.

174. The compound of claim 172 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is methyl.

175. The compound of claim 173 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

176. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

177. The compound of claim 176 wherein:

$R^1$ is halo;

$R^2$ is halo; and

$R^3$ is $C_1$-$C_3$ alkyl.

178. The compound of claim 177 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is fluorine; and

$R^3$ is methyl.

179. The compound of claim 176 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen and $C_1$-$C_3$ alkyl; and

$R^3$ is methyl.

180. The compound of claim 179 wherein:

$R^1$ is fluorine;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

181. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is hydrogen; and

$R^3$ is methyl.

182. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

183. The compound of claim 165 wherein:

$R^1$ is methyl;

$R^2$ is methyl; and

$R^3$ is methyl.

184. The compound of claim 164 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

$R^3$ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

185. The compound of claim 184 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

$R^2$ is $C_1$-$C_3$ alkyl substituted by one or more halo; and

$R^3$ is methyl.

186. The compound of claim 185 wherein:

$R^1$ is hydrogen;

$R^2$ is $CH_2F$; and

$R^3$ is methyl.

187. The compound of claim 185 wherein:
$R^1$ is $CH_2F$;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is methyl.

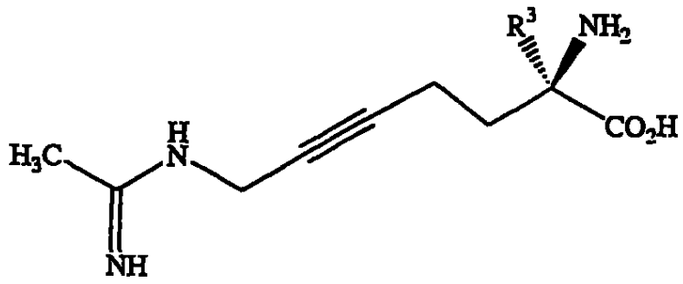
188. The compound of claim 184 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is $CH_2F$.

189. The compound of claim 184 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is methoxymethyl; and
$R^3$ is methyl.

190. The compound of claim 184 wherein:
$R^1$ is methoxymethyl;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is methyl.

191. The compound of claim 184 wherein:
$R^1$ is hydrogen;
$R^2$ is hydrogen; and
$R^3$ is methoxymethyl.

192. A compound of Formula VI



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

193. The compound of claim 192 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more halo.

194. The compound of claim 193 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

195. The compound of claim 193 wherein:
$R^3$ is methyl substituted by one or more halo.

196. The compound of claim 195 wherein:
$R^3$ is methyl substituted by one or more fluorine.

197. The compound of claim 195 wherein:
$R^3$ is $CH_2F$.

198. The compound recited in claim 193 wherein:
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by alkoxy.

199. The compound of claim 198 wherein:

$R^3$ is methoxy methyl.

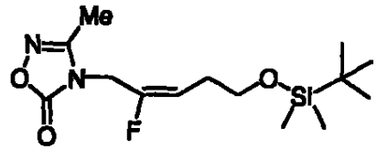
200. The compound of claim 193 wherein:

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl.

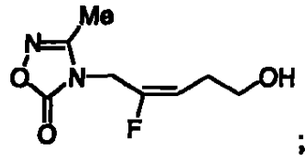
201. The compound of claim 199 wherein:

$R^3$ is methyl.

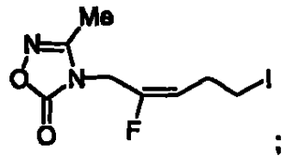
202. A novel intermediate compound selected from:



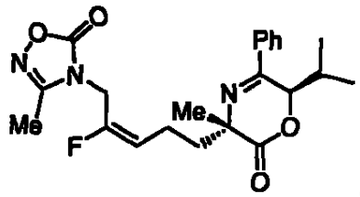
;



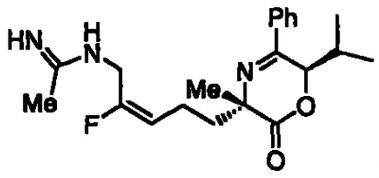
;

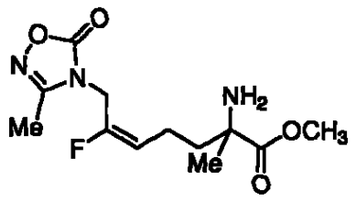


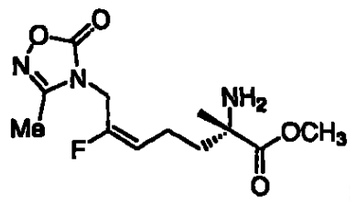
;

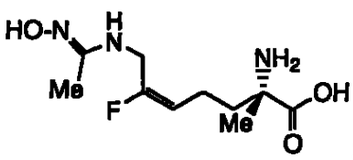


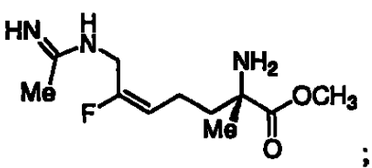
;

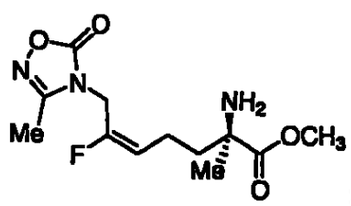

HN
H
N
Me
F
N
Ph
Me
O
O
O
;

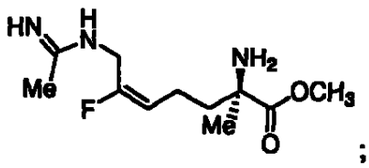

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;

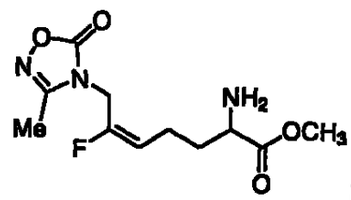

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
O
;

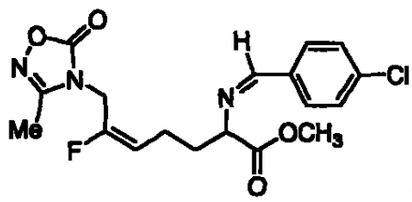

HO-N
H
N
Me
F
NH2
OH
Me
O
;

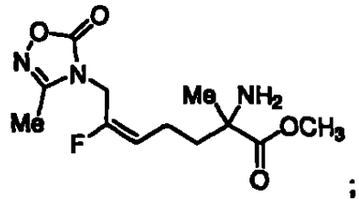

HN
H
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;

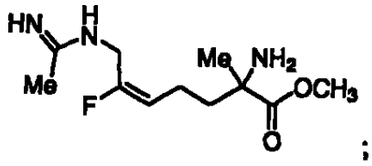

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;

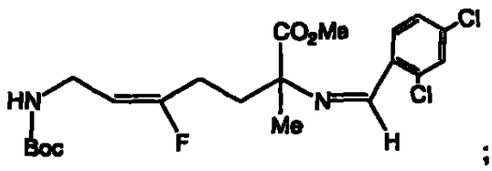

HN
H
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;

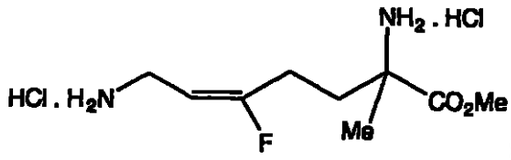

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
O
;

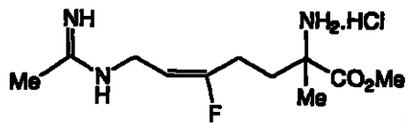

O
O
N
N
Me
F
H
N
Cl
OCH3
O
;


O
O
N
N
Me
F
Me
NH2
OCH3
O
;

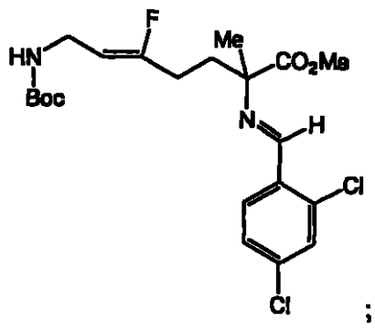

HN
H
N
Me
F
Me
NH2
OCH3
O
;

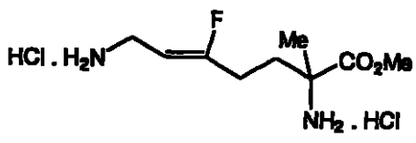

CO2Me
Cl
HN
N
Cl
Me
Boc
F
H
;


NH2 . HCl
HCl . H2N
CO2Me
F
Me
;

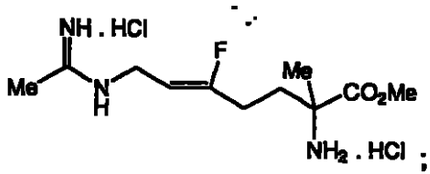

NH
NH2.HCl
Me
N
H
CO2Me
F
Me
;

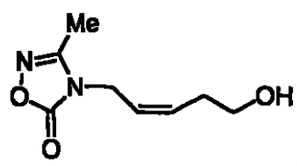
5

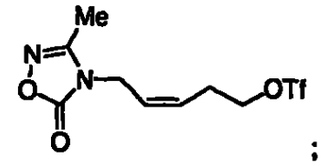

F
HN
Boc
Me
CO2Me
N
H
Cl
Cl
;

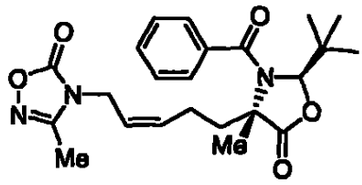

F
HCl . H2N
Me
CO2Me
NH2 . HCl
;

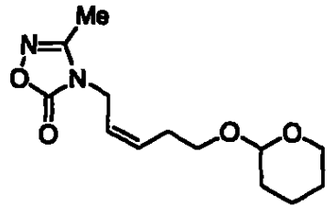
10 (

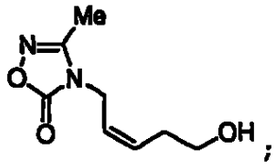

NH . HCl
F
Me
Me
N
H
CO2Me
NH2 . HCl
;

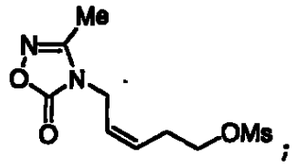

Me
N
O
N
OH
O
;

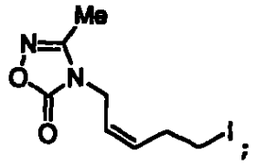

;

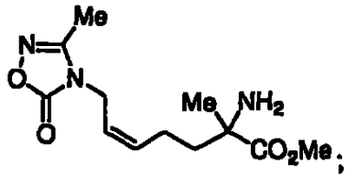

;

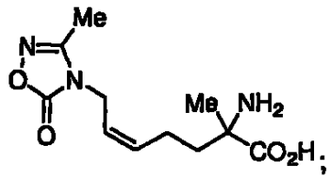

;

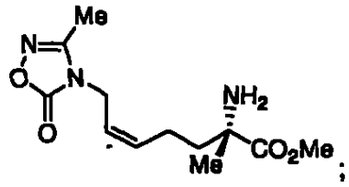

;

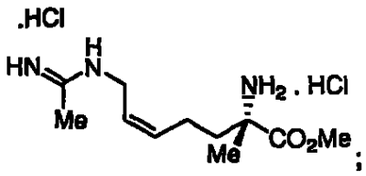

;

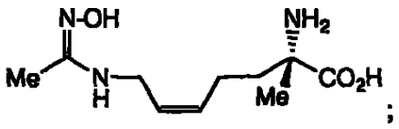

;

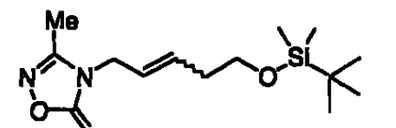

;

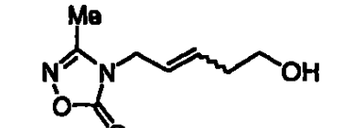


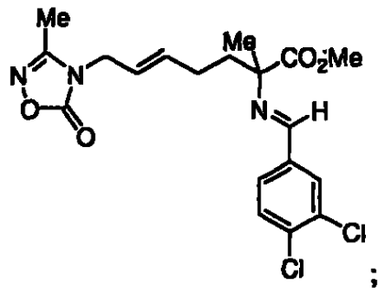




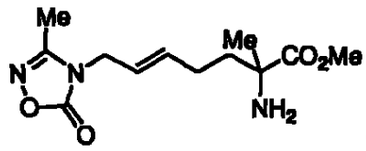




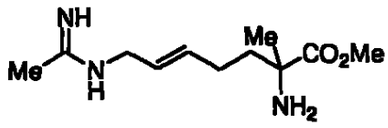




;



; and



203. A compound selected from the group consisting of:

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2R/*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2R/*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-ethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methoxymethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-fluoromethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,5-dimethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,6-dimethyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,6-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2R/*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2R/*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-ethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methoxymethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-fluoromethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,5-dimethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,6-dimethyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,6-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride.

204. A novel intermediate compound selected from:

4-[(2*E*)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

4-[(2*E*)-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

4-[(2*E*)-2-fluoro-5-iodo-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

(3*S*,6*R*)-3-[(3*E*)-4-fluoro-5-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-3-pentenyl]-3,6-dihydro-3-methyl-6-(1-methylethyl)-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one;

*N*-[(2*E*)-5-[(3*S*,6*R*)-3,6-dihydro-3-methyl-6-(1-methylethyl)-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-3-yl]-2-fluoro-2-pentenyl]ethanimidamide;

(5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[[(1*E*)-1-(hydroxyimino)ethyl]amino]-2-methyl-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;

(2*R*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)- 5-heptenoic acid, methyl ester;

(2*R*,5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, ethyl ester;

(5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;

(5*E*)-2-[[(1*Z*)-(4-chlorophenyl)methylidene]amino]-6-fluoro-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)- 5-heptenoic acid, methyl ester;

(5*E*)-2-amino-6-fluoro-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;

(5*E*)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;

Methyl (5E)-7-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-{[(1Z)-(2,4-dichlorophenyl)methylidene]amino}-5-fluoro-2-methylhept-5-enoate;

(5*E*)-2,7-diamino-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;

(5*E*)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, monohydrochloride;

(5*Z*)-2-[[(1*E*)-(2,4-dichlorophenyl)methylidene]amino]-7-[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester;

(5*Z*)-2,7-diamino-5-fluoro-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;

(5*Z*)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-2-methyl-5-heptenoic acid, methyl ester, dihydrochloride;

4-[(2*Z*)-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

(3*Z*)-5-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-3-pentenyl ester, acetic acid, trifluoro-;

4-[(2*Z*)-5-[(2*R*,4*S*)-3-benzoyl-2-(1,1-dimethylethyl)-4-methyl-5-oxo-4-oxazolidinyl]-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

3-Methyl-4-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-pent-2-enyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

4-(5-Hydroxy-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

Methanesulfonic acid 5-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-pent-3-enyl ester;

4-(5-Iodo-pent-2-enyl)-3-methyl-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

*Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester;

*Rac*-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-Amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-yl)-hept-5-enoic acid methyl ester;

(2*S*,5*Z*)-7-Acetimidoylamino-2-amino-2-methyl-hept-5-enoic acid methyl ester, dihydrochloride hydrate;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-7-[[(1*E*)-1-(hydroxyimino)ethyl]amino]-2-methyl-5-heptenoic acid;

4-[(2*E*)-5-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-pentenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

4-[(2*E*)-5-hydroxy-2-pentenyl]-3-methyl-2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;

(5*E*)-2-[[(1*E*)-(3,4-dichlorophenyl)methylidene]amino]-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester;

(5*E*)-2-amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)-5-heptenoic acid, methyl ester; and

Methyl (5E)-2-amino-7-(ethanimidoylamino)-2-methylhept-5-enoate.

205. A pharmaceutical composition comprising at least one compound selected from the group consisting of:

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2R/*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-ethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methoxymethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-fluoromethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,5-dimethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,6-dimethyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,6-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2R/*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2R/*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-5,6-difluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,5*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,5*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-ethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-methoxymethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2-fluoromethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,5-dimethyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-6-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-2,6-dimethyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-5-fluoro-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

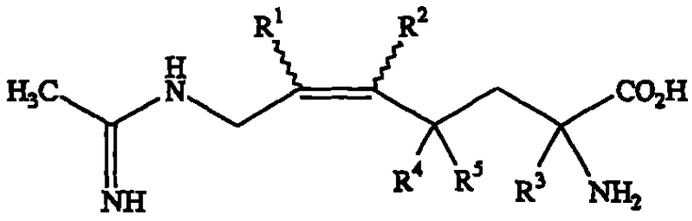
(2*S*,5*E*)-2-amino-5-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*Z*)-2-amino-2,6-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,5*E*)-2-amino-6-fluoromethyl-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptynoic acid, dihydrochloride.

206. A compound of Formula VII:




VII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

207. The compound of claim 206 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

208. The compound of claim 206 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

209. The compound of claim 207 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

210. The compound of claim 209 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

211. The compound of claim 208 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is halo.

212. The compound of claim 211 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is fluorine.

213. The compound of claim 210 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

214. The compound of claim 213 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $CH_2F$.

215. The compound of claim 214 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is $CH_2F$.

216. The compound of claim 208 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is halo; and
$R^5$ is halo.

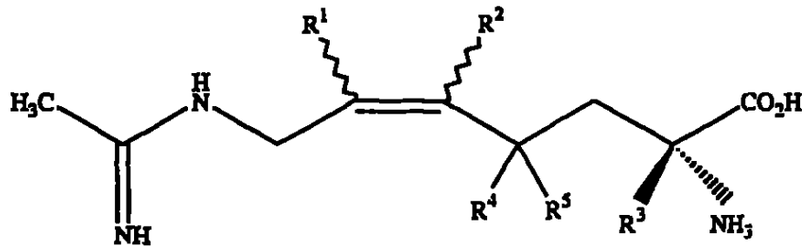
217. The compound of claim 208 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is halo.

218. The compound of claim 217 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is fluorine; and
$R^5$ is fluorine.

219. The compound of claim 210 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is methyl.

220. A compound of Formula VIII:



VIII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

221. The compound of claim 220 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

222. The compound of claim 220 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

223. The compound of claim 221 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

224. The compound of claim 223 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

225. The compound of claim 222 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is halo.

226. The compound of claim 225 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is fluorine.

227. The compound of claim 224 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and

$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

228. The compound of claim 227 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $CH_2F$.

229. The compound of claim 228 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is $CH_2F$.

230. The compound of claim 222 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is halo; and
$R^5$ is halo.

231. The compound of claim 221 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is halo.

232. The compound of claim 231 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is fluorine; and
$R^5$ is fluorine.

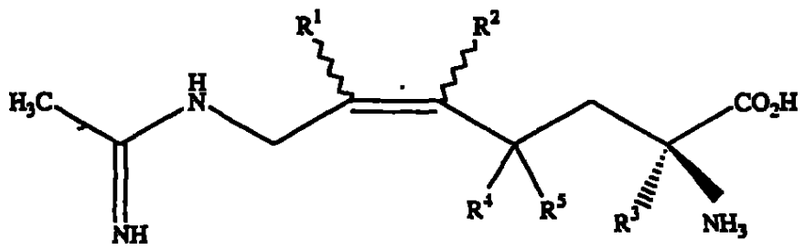
233. The compound of claim 224 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is methyl.

234. A compound of Formula IX:



IX

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and$C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

235. The compound of claim 234 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

236. The compound of claim 234 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
$R^5$ is selected from the group consisting of halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

237. The compound of claim 235 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

238. The compound of claim 237 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by one or more halo

239. The compound of claim 234 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is halo.

240. The compound of claim 239 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
$R^5$ is fluorine.

241. The compound of claim 238 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $C_1$-$C_5$ alkyl substituted by halo.

242. The compound of claim 241 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy; and
$R^5$ is $CH_2F$.

243. The compound of claim 242 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is $CH_2F$.

244. The compound of claim 236 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is halo; and
$R^5$ is halo.

245. The compound of claim 234 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is hydrogen; and
$R^5$ is halo.

246. The compound of claim 245 wherein:
$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
$R^4$ is fluorine; and
$R^5$ is fluorine.

247. The compound of claim 238 wherein:

$R^1$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^2$ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^3$ is $C_1$-$C_5$ alkyl, said $C_1$-$C_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

$R^4$ is hydrogen; and

$R^5$ is methyl.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int al Application No
PCT/US 01/28673

116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C257/14 C07C271/22 C07C229/30 C07D271/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 95 25717 A (SEARLE & CO ;CURRIE MARK G (US); WEBBER KEITH (US); TJOENG FOE S ()<br>28 September 1995 (1995-09-28)<br>cited in the application<br>page 13, line 12; claim 1 | 1-12 |
| A | US 5 854 251 A (HALLINAN ANN E ET AL)<br>29 December 1998 (1998-12-29)<br>column 6, line 8; claim 1 | 1 |
| A | WO 93 13055 A (WELLCOME FOUND)<br>8 July 1993 (1993-07-08)<br>cited in the application<br>claim 1 | 1 |
| A | US 5 945 408 A (TJOENG FOE S ET AL)<br>31 August 1999 (1999-08-31)<br>column 7, line 29; claim 1 | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 27 February 2002 | 06/03/2002 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Rufet, J |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/US 01/28673

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 9525717 A | 28-09-1995 | AT 188467 T | 15-01-2000 |
| | | AU 2190895 A | 09-10-1995 |
| | | CA 2186224 A1 | 28-09-1995 |
| | | DE 69514341 D1 | 10-02-2000 |
| | | DE 69514341 T2 | 18-05-2000 |
| | | DK 751930 T3 | 17-04-2000 |
| | | EP 0751930 A1 | 08-01-1997 |
| | | ES 2141347 T3 | 16-03-2000 |
| | | GR 3032365 T3 | 27-04-2000 |
| | | PT 751930 T | 28-04-2000 |
| | | WO 9525717 A1 | 28-09-1995 |
| US 5854251 A | 29-12-1998 | US 5684008 A | 04-11-1997 |
| | | US 5919787 A | 06-07-1999 |
| | | US 6169089 B1 | 02-01-2001 |
| | | AT 205484 T | 15-09-2001 |
| | | AU 696527 B2 | 10-09-1998 |
| | | AU 3971195 A | 06-06-1996 |
| | | BR 9509629 A | 06-01-1998 |
| | | CA 2203237 A1 | 23-05-1996 |
| | | CN 1171104 A ,B | 21-01-1998 |
| | | DE 69522703 D1 | 18-10-2001 |
| | | DK 790987 T3 | 12-11-2001 |
| | | EP 1113011 A1 | 04-07-2001 |
| | | EP 0790987 A1 | 27-08-1997 |
| | | JP 10508847 T | 02-09-1998 |
| | | NZ 296019 A | 24-09-1998 |
| | | RU 2152927 C1 | 20-07-2000 |
| | | WO 9615120 A1 | 23-05-1996 |
| WO 9313055 A | 08-07-1993 | AT 178588 T | 15-04-1999 |
| | | AU 669345 B2 | 06-06-1996 |
| | | AU 3169293 A | 28-07-1993 |
| | | DE 69228879 D1 | 12-05-1999 |
| | | DE 69228879 T2 | 26-08-1999 |
| | | DK 618898 T3 | 18-10-1999 |
| | | EP 0618898 A1 | 12-10-1994 |
| | | ES 2130247 T3 | 01-07-1999 |
| | | WO 9313055 A1 | 08-07-1993 |
| | | GR 3030492 T3 | 29-10-1999 |
| | | HU 70502 A2 | 30-10-1995 |
| | | IL 104212 A | 22-02-1998 |
| | | JP 3171850 B2 | 04-06-2001 |
| | | JP 7502512 T | 16-03-1995 |
| | | NZ 246202 A | 28-05-1996 |
| | | RU 2130014 C1 | 10-05-1999 |
| | | US 5863931 A | 26-01-1999 |
| | | ZA 9210018 A | 23-06-1994 |
| US 5945408 A | 31-08-1999 | AT 196628 T | 15-10-2000 |
| | | AU 713619 B2 | 09-12-1999 |
| | | AU 2063597 A | 22-09-1997 |
| | | BR 9707960 A | 27-07-1999 |
| | | CA 2248598 A1 | 12-09-1997 |
| | | DE 69703201 D1 | 02-11-2000 |
| | | DE 69703201 T2 | 01-02-2001 |
| | | DK 885188 T3 | 06-11-2000 |
| | | EP 0885188 A1 | 23-12-1998 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al Application No
PCT/US 01/28673

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US 5945408 A | | ES 2151249 T3 | 16-12-2000 |
| | | GR 3034577 T3 | 31-01-2001 |
| | | JP 2000510820 T | 22-08-2000 |
| | | PT 885188 T | 28-02-2001 |
| | | US 6207708 B1 | 27-03-2001 |
| | | WO 9732844 A1 | 12-09-1997 |
| | | US 5981511 A | 09-11-1999 |

# PCT

IIP

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
|---|---|---|
| CTE/P502778WO | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
| PCT/US 01/ 28673 | 15/09/2001 | 15/09/2000 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC | | |
| C07C257/14 | | |
| Applicant | | |
| PHARMACIA CORPORATION et al. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ *Basis of the report*

   II ☐ *Priority*

   III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 10/04/2002 | 31/07/2002 |
| Name and mailing address of the IPEA/ | Authorized officer |
| European Patent Office, Gitschiner Str. 103<br>D-10969 Berlin - Germany<br>Tel.: (+49-30) 25901-0<br>Fax: (+49-30) 25901-840 | DE BUNDEL E R J<br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

## I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

## V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

# DERIVADOS DE ÁCIDO 2-AMINO-2-ALQUILO 5-HEPTENOICO Y HEPTINOICO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE SINTASA DE ÓXIDO NÍTRICO

## Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense serie No. 60/232,680, presentada en Septiembre 15, 2000.

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de ácido 2-amino-2-alquil-5 heptenoico y heptinoico y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de sintasa de óxido nítrico.

## TÉCNICA RELACIONADA

Se ha conocido desde el inicio de los 80 de la relajación vascular causada por la acetilcolina es dependiente del endotelio vascular. El factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), ahora conocido

por ser óxido nítrico (NO) se genera en el endotelio vascular mediante sintasa de óxido nítrico (NO). la actividad del NO como un vasodilatador se ha conocido bien durante 100 años. Además, el NO son las especies activas que se derivan de amilnitrito, glicerilnitrato y otros nitrovasodilatadores. La identificación del EDRF como NO ha coincidido con el descubrimiento de una senda bioquímica por medio de la cual el NO se sintetiza el aminoácido N-arginina mediante la enzima No sintasa.

El óxido nítrico es un estimulador endógeno de la guanilato ciclasa soluble. Además de la relajación dependiente del endotelio, el NO está involucrado en un número de acciones biológicas que incluyen citotoxicidad de células fagocíticas y comunicación de célula a célula en el sistema nervioso central.

Existen, al menos, tres tipos de NO sintasa conocidos:

(i) una enzima dependiente de $Ca^{++}$/calmodulina, constitutiva, localizada en el endotelio, que relaja el NO en respuesta al receptor de estimulación física.

(ii) Una enzima dependiente de Ca++/calmodulina, constitutiva, localizada en el cerebro, que relaja NO en respuesta al receptor o estimulación física

(iii) Una enzima independiente de $Ca^{++}$ que es inducida después de activación y el músculo liso vascular, macrófagos, células endoteliales, y un número de otras células mediante endotoxina y citoquinas. Una vez expresado, esta sintasa de óxido nítrico inducible (en lo sucesivo "iNOS" genera No continuamente durante largos periodos.

El NO liberado por cada una de las dos enzimas constituyentes actúa como un mecanismo de transducción que subyace varias respuestas fisiológicas. El NO producido por la enzima inducible es una molécula citotóxica para células tumorales y microorganismos invasores. También parece que los efectos adversos de la producción de NO, en particular vasodilatación patológica y daño de tejido, puede resultar grandemente de NO sintetizado mediante iNOS.

Existe un cuerpo creciente de evidencia de que el NO puede estar involucrado en la degeneración del cartílago que tiene lugar como resultado de ciertas condiciones tales como artritis y también es conocido que la síntesis de NO se incrementa en la artritis reumatoide y en osteoartritis.

Algunos de los inhibidores de sintasa NO propuestos para uso terapéutico son no selectivos; ellos inhiben tanto la sintasa NO constitutiva como la inducible. El uso de tales inhibidores de NO sintasa no selectiva requiere que se tenga gran cuidado con el fin de evitar las consecuencias potencialmente serias de la sobre inhibición de la NO-sintasa constitutivo, tales consecuencias incluyen hipertensión y posible trombosis y daño de tejido. En particular, en el caso de uso terapéutico el L-NMMA (un inhibidor de NO sintasa no selectivo) para el tratamiento de choque tóxico se ha recomendado que el paciente se deba someter a un monitoreo de tensión sanguínea continua a lo largo del tratamiento. De esta forma, mientras que los inhibidores de la NO sintasa no selectivos tienen utilidad terapéutica siempre que se tomen las precauciones adecuadas, los inhibidores de NO sintasa son selectivos

en el sentido que ellos inhiben la NO sintasa inducible a una considerablemente mayor proporción que los isoformos constitutivos de la NO sintasa serían de aún mayor beneficio terapéutico y más fáciles de usar (S. Moncada y E.Higgs, FASEB J., 9, 1316-1330, 1995).

La publicación PCT Internacional No. WO 93/130055 y la patente estadounidense No. 5,132,453, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad como se hubiera escrito aquí, describe compuestos que inhiben la síntesis de óxido nítrico y posiblemente inhiben la isoforma inducible de sintasa de óxido líquido.

La publicación internacional PCT No. WO 95/25717 describe ciertos derivados de amidino como útiles en la inhibición de sintasa de óxido nítrico inducible.

Se han hecho varios intentos para mejorar la potencia y selectividad de los inhibidores de NOS al agregar uno o más de los inhibidores de NOS al agregar uno o más elementos de rigidificación a la estructura de los inhibidores. Las publicaciones de Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) y R. J. Young et al (Bioorg, Med. Chem. Lett. 10, 597 (2000)) enseña que

imponer la rigidez conformacional con uno o más enlaces dobles carbono, carbono no es una aproximación favorable para impartir selectividad a los inhibidores de NOS

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos que han sido encontrados ahora que tienen la ventaja de ser muy eficaces en el ensayo de explanta de cartílago humano, un modelo para osteoartritis.

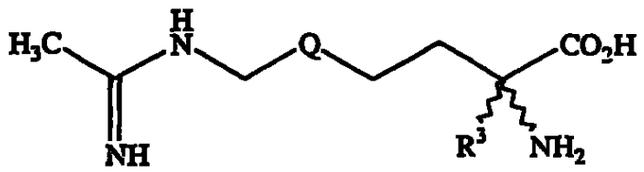
La presente invención demuestra que un enlace doble carbono-carbono se puede utilizar como un elemento rigidificante, y los compuestos resultantes tienen una potencia inesperadas y selectividad para la inhibición del NOS inducible.

Más aún, la publicación de Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) enseña que cuando un doble enlace carbono carbono se utiliza para restringir la estructura de arginina, el isómero geométrico ubica la estructura de carbono en una orientación cis o Z produce una alteración menos favorable con NOS. En contraste, los derivados olefínicos de arginina ubican la estructura de

carbono en la configuración trans o E son mejores sustratos. La presente invención demuestra que el enlace doble carbono-carbono imparte una interacción favorable con NOS inducible, tal que los compuestos resultantes tienen potencia inesperada y selectividad para inhibición de NOS inducible sobre las isoformas constitutivas.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de ser muy eficaces como inhibidores iNOS en el ensayo de explante de cartílago humano. Un modelo para osteoratritis. A la vez los compuestos de la presente invención son sorprendentemente menos capaces de penetrar ciertos órganos no objetivo en el sistema de ensayo, especialmente en comparación con los compuestos de la WO 93/13055. Esta diferenciación sorprendente en acceso inesperado entre el órgano objetivo (cartílago) y otros órganos es una ventaja inesperada para los compuestos de la presente invención.

En un amplio aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por:





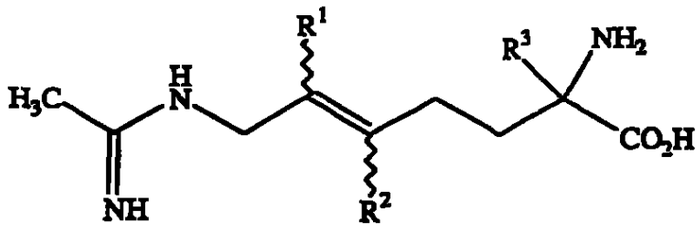
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es halo, alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante alcoxi o uno o más halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada por la fórmula I, la invención se relaciona con:

128



I

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$ , dicho alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante

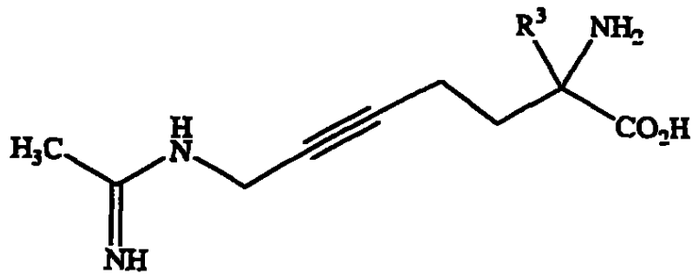
Halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula II, la invención se relaciona con:



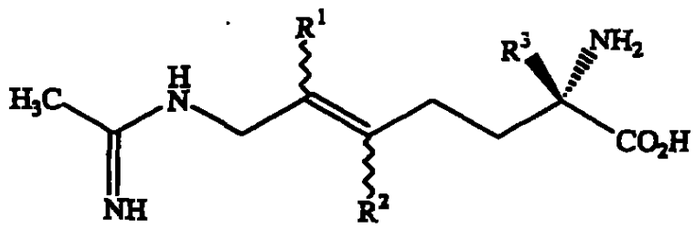

II

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

130

En una modalidad representada por la fórmula III, la invención se relaciona con:



III

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$ dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

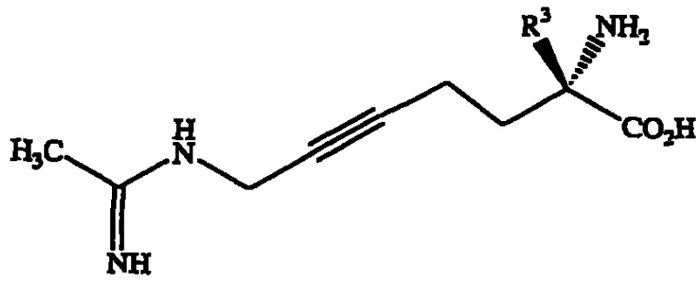
$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

131

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula IV, la invención se relaciona con:



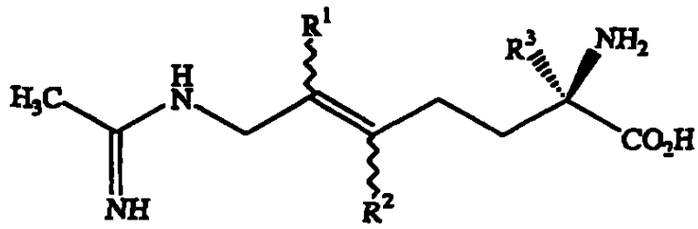

IV

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

132

En una modalidad representada mediante la fórmula V, la invención se relaciona con:




V

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

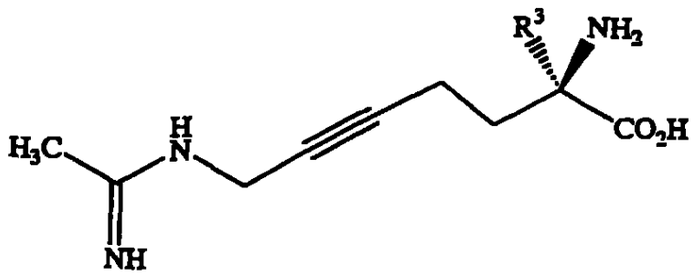
Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula VI, la invención se relaciona con:




VI

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

13X

En un aspecto amplio, la presente invención está dirigida a compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas, procesos para la preparación de compuestos novedosos, procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas, y métodos que utilizan dichos compuestos y composiciones para inhibir o modular síntesis de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal inhibición de modulación al administrar un compuesto que preferencialmente inhibe o modula la isoforma inducible de sintasa de óxido nítrico sobre las isoformas constitutivas de sintasa de óxido nítrico. Es también otro objeto de la presente invención disminuir los niveles de óxido nítrico de un sujeto necesitado de tal inhibición. Los presentes compuestos poseen actividad inhibitoria de la sintasa de óxido nítrico útil, y se espera que sean útiles en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la síntesis o sobre síntesis de óxido nítrico forma una parte contributoria.

Los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar, entre otras cosas, la inflamación en un sujeto, o para el tratamiento de otros desórdenes mediados o sintasa de óxido nítrico, tal como, un

analgésico en el tratamiento de dolor y dolores de cabeza. Los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento de dolor que incluye somatogénica (o nociceptiva o neuropática), tanto aguda como crónica, y podrían ser útiles en una situación que incluye dolor neuropático para el cual el NSAID común, analgésico opiode o ciertos anticonvulsionantes serían tradicionalmente administrados.

Las condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja para inhibir la producción de NO proveniente de L-arginina incluyen condiciones artríticas. Por ejemplo los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar artritis, que incluye, pero no están limitados a artritis reumatoide, espondilo atropatías, artritis gotosa, osteoartritis, Lupus Eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumatoide aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis soriática, y artritis piogénica.

Los compuestos de la invención serán adicionalmente útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, (por ejemplo disminorrea), parto prematuro, tendinitis, bursitis, condiciones relacionadas con la

piel tal como soriasis, excema, quemaduras, quemadura de solución, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, e inflamaciones postoperatorias que incluyen inflamación destructiva oftálmica tal como cirugía y cirugía refractiva. Los compuestos de la invención también serían útiles para tratar condiciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de inflamación y daño de tejidos en tales enfermedades como enfermedades vasculares, dolores de cabeza, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de articulación neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de la materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que ocurre después de daño, isquemia de miocardio, y similares. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis,

fotofobia ocular, y de inflamación y dolor asociado con daño agudo del tejido del ojo. De particular interés entre los usos de los compuestos de la presente invención es el tratamiento de glaucoma, especialmente donde los síntomas de glaucoma son causados por la producción de óxido nítrico, tal como daño nervioso mediado por óxido nítrico. Los compuestos serían también útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como aquella asociada con infecciones y fibrosis cística. Los compuestos serían útiles para el tratamiento de ciertos desórdenes del sistema nervioso central, tales como demencias corticales que incluyen enfermedad de Alzheimer, y daños del sistema nervioso central que resultan de ataques, isquemia y trauma. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndroma de desestrés respiratorio, síndrome de choque de endotoxina y ateroesclerosis. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de dolor, que incluye, pero no está limitado a dolor postoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor causado por síndrome de articulación temperoramandibular, y dolor que resulta del cáncer. Los compuestos serían útiles para la prevención de demencias, tales como enfermedad de Alzheimer.

Además de ser útiles para el tratamiento de humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de finca, que incluyen mamíferos y otros vertebrados. Los animales más preferidos incluyen, caballos, perros, y gatos.

Los presentes compuestos también pueden ser útiles en co-terapias, parcialmente o completamente, en lugar de otras terapias convencionales anti-inflamatorias, tales como junto con esteroides, NSAID, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de metaloproteinasa de matriz, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas $LTB_4$ e inhibidores de $LTA_4$ hidrolasa.

Otras condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja al inhibir la inhibición de No incluyen isquemia cardiovascular, diabetes (tipo I o tipo II), falla cardiaca congestiva, miocarditis, ateroesclerosis, migraña, glaucoma, aneurisma aórtico, esofagitis de reflujo, diarrea, síndrome de intestino irritable, fibrosis cística, enfisema, asma, bronquihextasis, hiperalgesia

(allodinia), isquemia cerebral, (ambos isquemia focal, ataque trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundario a la detención cardiaca), esclerosis múltiple y otros desórdenes del sistema nervioso central mediados por NO, por ejemplo enfermedad de Parkinson. Los desórdenes neurodegenerativos adicionales en los cuales la inhibición del NO puede ser útil incluyen degeneración nerviosa o necrosis de nervios en desórdenes tales como epoxia, hipoglicemia, epilepsia, y en casos de trauma del sistema nervioso central (SNC) (tales como daño de la espina dorsal y de la cabeza), convulsiones hiperbáricas de oxígeno y toxicidad, demencia, tal como, por ejemplo demencia presenil, y demencia relacionada con SIDA, cachexia, corea de Sidenham, enfermedad de huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Korsakoff, imbecilidad relacionada con desórdenes de vasos cerebrales, desórdenes del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con síndrome premenstrual (SPM), ansiedad y choque séptico.

Aún otros desórdenes o condiciones que serán ventajosamente tratados mediante los compuestos de la presente invención incluyen tratamiento de prevención de tolerancia a opiáceos en pacientes necesitados de

analgésicos opiáceos prolongados, y tolerancia a la benzodiazepina en pacientes que toman benzodiazepinas, y otros tratamientos selectivos, por ejemplo, adición a nicotina, alcoholismo, y desórdenes de las comidas. Los compuestos y métodos de la presente invención serán útiles en el tratamiento o prevención de síntomas de supresión de opiáceos, alcohol, o adicción al tabaco. Los compuestos de la presente invención también son útiles para evitar el daño de tejidos cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacteriales y antivirales.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para inhibir la producción de NO proveniente de L-arginina e incluye hipotensión sistémica asociada con choque séptico y/o tóxico inducido por una amplia variedad de agentes; terapia con citoquinas tales como TNF, IL-1 y IL-2; y como un adyuvante de inmunosupresión a corto plazo en terapia de trasplante.

Los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorectal, y cáncer del pecho, pulmón, próstata, vejiga, cerviz y piel. La presente invención está adicionalmente

dirigida al uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y prevención de neoplasias. Las neoplasias serán tratables o evitables mediante los compuestos y métodos de la presente invención que incluyen cáncer de cerebro, cáncer de hueso, una leucemia, tal como, por ejemplo leucemia crónica linfocítica, un linfoma, neoplasia derivada de célula hepitelial (carcinoma hepitelial) tal como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado y cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cánceres urogenitales, tales como cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer vulvar, y cáncer de pulmón, cáncer de pecho, y cáncer de la piel, tales como células escamosas, melanoma, y cánceres de célula basal, y cáncer de próstata, carcinoma de célula renal, y otros cánceres conocidos que efectúan las células hepiteliales a través del cuerpo. Los compuestos de la presente invención serán efectivos también para el tratamiento de neoplasias derivadas de mesenquimal. Preferiblemente, la neoplasia a ser tratada se selecciona de cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer

cervical, cáncer vulvar, cáncer de pulmón, cáncer de pecho y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y células basales. Los presentes compuestos y métodos también pueden se útiles para el tratamiento de fibrosis que ocurren con terapia de radicación. Los presentes compuestos y métodos pueden ser útiles para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los presentes compuestos y métodos se pueden utilizar para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

El tratamiento en conjunto con un compuesto de la presente invención con otro agente antineoplástico produce un efecto sinérgico o alternativamente produce los efectos colaterales tóxicos asociados con quimioterapia mediante la reducción de dosis terapéutica del agente causante del efecto colateral necesitado para la eficacia terapéutica o mediante la reducción directa de los síntomas de los efectos colaterales tóxicos causados por el agente que causa los efectos colaterales. Un compuesto de la presente invención será adicionalmente útil como un adyuvante de la terapia de irradiación para reducir los efectos colaterales para mejorar la eficacia.

En la presente invención, otro agente se puede combinar terapéuticamente con un compuesto de la presente invención incluye cualquier agente terapéutico que es capaz de inhibir la enzima ciclooxigenasa-2 ("COX-2"). Preferiblemente tales agentes inhibidores del "COX-2" inhiben el "COX-2" selectivamente con relación a la enzima ciclooxigenasa-1 ("COX-1"). Tal inhibidor "COX-2" es conocido como un "inhibidor selectivo COX-2". Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención puede ser terapéuticamente combinado con un inhibidor selectivo de "COX-2" en donde el inhibidor selectivo "COX-2" inhibe selectivamente el "COX-2" en una proporción de al menos 10:1 con relación a la inhibición de "COX-1", más preferiblemente al menos 30:1, y aún más preferiblemente al menos 50:1 en un ensayo in vitro. Los inhibidores selectivos "COX-2" útiles en combinación terapéutica con los compuestos de la presente invención incluyen celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil-3(2H)-piridazinona; descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 00/24719), o meloxicam. Un compuesto de la presente invención también puede ser ventajosamente utilizado en

combinación terapéutica con una prodroga de un inhibidor selectivo de "COX-2", por ejemplo parecoxib.

Otro agente quimioterapéutico que será útil en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser seleccionado, por ejemplo, de la siguiente lista no comprensiva y no limitante:

Alfa-difluorometilornitina (DFMO), 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sodio, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, citarabina conjugados, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fludarabina fosfato, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidilo)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-

AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina kinasa, inhibidores de kinasa proteína tirosina, Taiho UFT, uricitina, Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, Wakunaga CA- 102, carboplatina, carmustina, Chinoin - 139, Chinoin - 153, clorambucil, cisplatin, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de Erba distamicina, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, estramustina fosfato de sodio, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamida, iproplatina, iomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-01772, Yakult Honsha SN-22, spiromustine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatina, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinin, Ajinomoto AN-201-11, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antracicline, azino-micin-A, bisucaberina, Bristol-Myers

BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C- 1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicin, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-i 02, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicin-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicin-A1, esperamicin-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudins, kazusamycina, quesarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, sparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS

147

Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical 55-981613, esteffimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fuji sawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicina, alfa - caroteno, alfa-difluorometil - arginina, acitretina, Biotec AD-S, Kiorina AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplastona A10, antineoplastona A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston A52-1, Henkel APD, afidicolin glicilato, asparaginasa, Avarol, bacarin, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour B IM-23015, bisantreno, Bristo-Myers BMY-4048 1, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcorne BW-773, caracemida, carmetiazol clorhidrato, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, compuesto ICN 1259, compuesto ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, DABIS maleato, dacarbazina, datelliptinio, didemnin-B, dihaematoporfirin éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75,

148

Daiichi Seiyaku DN - 9693, elliprabin, elliptinium acetato, Tsumura EPMTC, ergotamina, etoposido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamina, isotretinoina, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp M-8110, American Cyanamid L-623, leucoregulin, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI(US) MAP, maricin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metil anilinoacridine, Molecular Genetics MGI - 136, minactivin, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivados de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, pancratistatina, pazelliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-I 15934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, péptido D ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, Efamol porfirina,

probimano, procarbazina, proglumida, Invitron proteasa nexin I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, derivados de espirociclopropano, espiro germanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido de dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, withanolidas, Yamanouchi YM-534, uroguanilina, combretastatina, dolastatina, idarubicina, epirubicina, estramustina, ciclofosfamida, 9-amino-2-(S)-camptotecina, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestano, decapeptilo (triptorelin), o un ácido graso omega-3.

Ejemplos de agentes radio protectores que se pueden utilizar en una combinación de terapia con los compuestos de esta invención incluyen AD-5, adchnon, análogos de

amifostina, detox, dimesna, 1-102, MM-159, dehidroalaninas N-aciladas-, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostina, WR- 151327, FUT - 187, cetoprofen transdérmico, nabumetona, dismutasa (quirón) y dismutasa superóxido Enzon.

Los compuestos de la presente invención también serán útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes relacionados con angiogénesis o condiciones, por ejemplo, crecimiento de tumor, metástasis, degeneración macular o y ateroesclerosis.

En una modalidad adicional, la presente invención también suministra combinaciones terapéuticas para el tratamiento o prevención de desórdenes oftálmicos o condiciones tales como glaucoma. Por ejemplo los compuestos de la presente invención ventajosamente serán utilizados en combinación terapéutica con una droga que reduce la presión intraocular de paciente afligidos con glaucoma. Tales drogas que reducen la presión intraocular incluyen sin limitación; latanoprost, travoprost, bimatoprost, o unoprostol. La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más una droga reductora de presión intraocular será útil porque cada

una se cree que logra sus efectos al efectuar un mecanismo diferente.

En otra combinación de la presente invención los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación terapéutica con un anti hiperlipidémico o una droga que disminuya el colesterol tal como una droga anti-lipidémica benzotiepina o benzotiazepina. Ejemplos de drogas anti-hiperlipidémicas de benzotiepina útiles en la presente combinación terapéutica se pueden encontrar en la patente estadounidense No. 5,994,391, incorporada aquí como referencia. A algunas drogas antilipidémicas de benzotiazepina se describen en la WO 93/16055. Alternativamente, la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol útil en la combinación con un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de HMG Co-A reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG Co-A reductasa útiles en la presente combinación terapéutica incluyen, individualmente, benfluorex, fluvastatina, lovastatina, provastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, ZD-9720 (descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 para la sal de calcio; CAS No. 147098-18-8 para la sal de sodio; descritas en la patente Europea No. EP 521471),

BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), o NK-104 (CAS No. 141750-63-2). La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más un antilipidémico o una droga que disminuya el colesterol será útil, por ejemplo, para reducir el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas en los vasos sanguíneos. Por ejemplo, las lesiones ateroescleróticas a menudo se inician en sitios inflamados en vasos sanguíneos. Se establece que la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol reduce el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas al disminuir los niveles de lípidos en la sangre. Sin limitar la invención a un mecanismo simple de acción, se cree que una forma de los compuestos de la presente invención trabajarán en concierto para suministrar control mejorado de lesiones ateroescleróticas mediante, por ejemplo, reducción de la inflamación de los vasos sanguíneos en concierto con la disminución de los niveles de lípidos en la sangre.

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación con otros compuestos u otras terapias para el tratamiento de condiciones nerviosas centrales o desórdenes tales como migraña. Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden

utilizar en combinación terapéutica con cafeína, un agonista 5-HT-1B/1D (por ejemplo, un triptano, tal como sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano, almotriptano, o frovatriptano), un antagonista D4 dopamina (por ejemplo sonepiprazol), aspirina, acetaminofén, iburpofeno, indometacina, naproxen sodio, isometepteno, dicloralfenazona, butalbital, un alcaloide ergot (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, bromocriptina, ergonovina, o metil ergonovina), un antidepresivo tricíclico (amitriptilina o nortriptilina), un antagonista serotonérgico (por ejemplo metilsergida o ciproheptadina), un antagonista beta-adenérgico (por ejemplo propanolol, timolol, atenolol, nadolol, o metprolol), o un inhibidor de monoamina oxidasa (por ejemplo fenelsina o isocarboxasid).

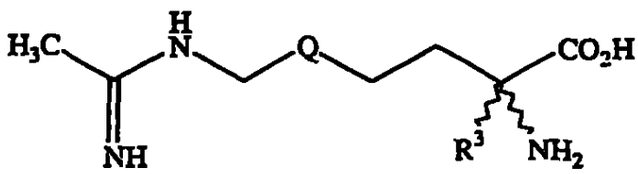
Una modalidad adicional suministra una combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención con un compuesto opioide. Los compuestos opioides útiles en esta combinación incluyen sin limitación, morfina, metadona, hidromorfona oximorfona, levorfanol, levalorfan, codeina, dihidrocideina, dihidrohidroxicodeína, pentazocina, hidrocodona, oxicodona, nalmefene, etorfina, levorfanol, fentanil,

154

sufentamil, DAMGO, butorfanol, buprenorfina, naloxona, naltrexona, CTOP, diprenorfina, β-furaltrexamina, naloxonacina, nalorfina, pentazocina, nalbufina, naloxona, benoilhidrazona, bremazozina, etilcetociclazocina, U50,488, U,69,593, espiradolina, nor-binaltorfimina, naltrindole, DPDPE, [D-la$^2$, glu$^4$]deltorfina, DSLET, met-encefalin, leu-encefalin, beta-endorfina, dinorfin A, dinorfin B, y alfa-neoendorfina. Una ventaja a la combinación de la presente invención con un compuesto opioide es que los presentes compuestos de la invención permitirán una reducción de la dosis del compuesto opioide, reduciendo de esta manera el riesgo o severidad de los compuestos colaterales del opioide, tales como la adicción a los opioides.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un amplio aspecto, los compuestos de la presente invención están representados mediante:





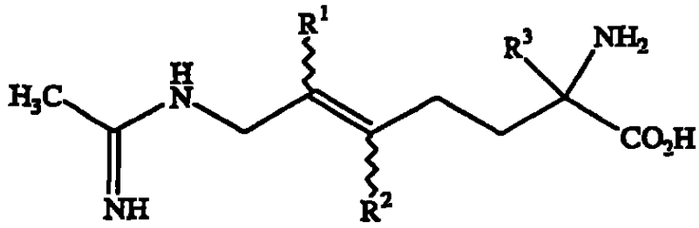
O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante alcoxi o uno o más halo; y $R^3$ es

alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada por la fórmula I, la invención se relaciona con:



I

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$,

dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En aún una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno, $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es halo; $R^2$ es halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

160

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es flúor; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es metilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metilo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es metilo; $R^2$ es metilo y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y $R^3$ es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno o flúor; $R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es $CH_2F$; y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es $CH_2F$; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

162

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es $CH_2F$.

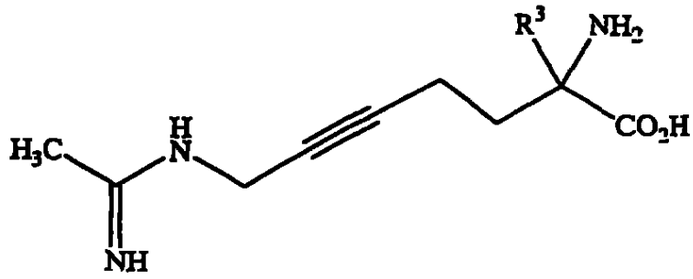
En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metoximetilo y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es metoximetilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es metoximetilo.

En una modalidad representada por la fórmula II, la invención se relaciona con:

163



II

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representada pro la fórmula II, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

164

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor. En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, $R^3$ es $CH_2F$.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

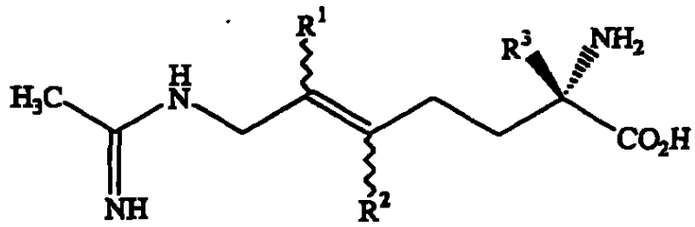
En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, $R^3$ es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, $R^3$ es metilo.

En una modalidad representada por la fórmula III, la invención se relaciona con:

165



III

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$ dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En aún una modalidad aún adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno, $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

165

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es halo; $R^2$ es halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es flúor; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es metilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metilo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es metilo; $R^2$ es metilo y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; $R^2$ es

170

hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; $R^3$ es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno o flúor; $R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es $CH_2F$; y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es $CH_2F$; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es $CH_2F$.

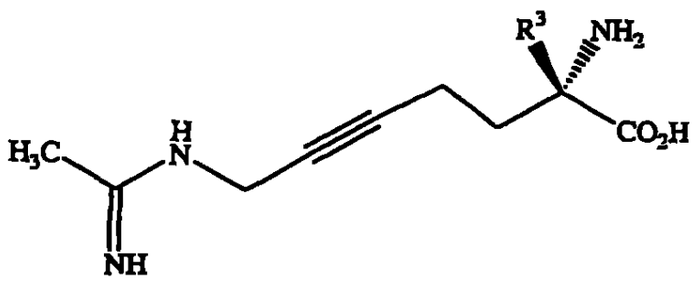
171

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metoximetilo y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es metoximetilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es metoximetilo.

En una modalidad representada por la fórmula IV, la invención se relaciona con:




IV

172

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula IV, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula IV, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IV, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula IV, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula IV, $R^3$ es $CH_2F$.

123

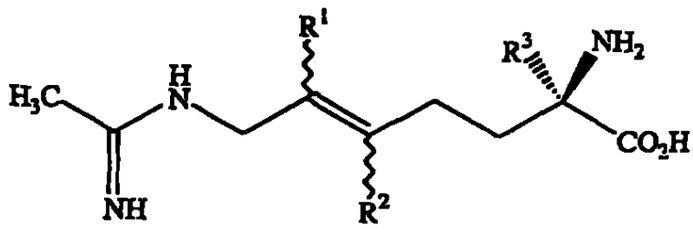
En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IV, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula IV, $R^3$ es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula IV, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula IV, $R^3$ es metilo.

En una modalidad representada por la fórmula V, la invención se relaciona con:




V

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante

Halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno, halo, o

alquilo $C_1$-$C_3$; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En aún una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno, $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno o flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es halo; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es halo; $R^2$ es halo; y $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es flúor; $R^2$ es flúor; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_3$; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es flúor; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

178

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es metilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metilo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es metilo; $R^2$ es metilo y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; $R^2$ es hidrógeno, halo o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y $R^3$ es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno o flúor; $R^2$

es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y $R^3$ es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es $CH_2F$; y $R^3$ es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es $CH_2F$; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es $CH_2F$.

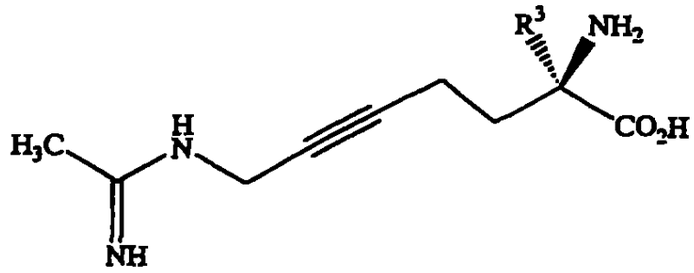
En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es metoximetilo y $R^3$ es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es metoximetilo; $R^2$ es hidrógeno; y $R^3$ es metilo.

180

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, $R^1$ es hidrógeno; $R^2$ es hidrógeno y $R^3$ es metoximetilo.

En una modalidad representada mediante la fórmula VI, la invención se relaciona con:




VI

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ o alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula VI, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VI, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, $R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor. En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, $R^3$ es $CH_2F$.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VI, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

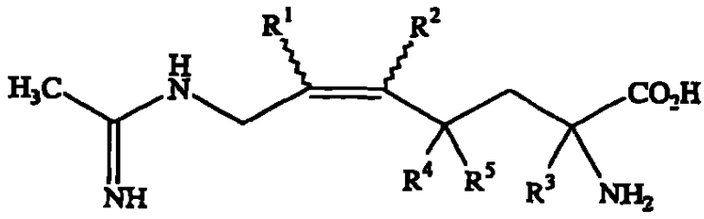
En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula VI, $R^3$ es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

182

En otra modalidad de la presente invención rèpresentada por la fórmula VI, $R^3$ es metilo.

Otra modalidad de la presente invención reside en un compuesto de fórmula VII:



VII

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi;

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi;

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por uno o más halo;

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es flúor.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

188
189

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, sustituido por halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula VII:

~~189~~
190

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es $CH_2F$.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

190
191

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

191
192

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es halo; y

$R^5$ halo;

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

192
193

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

183
190

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

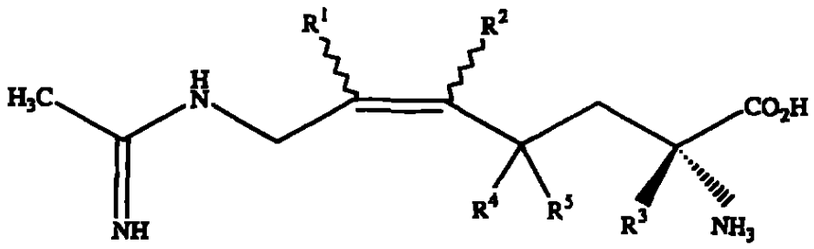
194
195

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

Otra modalidad de la presente invención reside en un compuesto de fórmula VIII:




VIII

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

196
197

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

~~197~~
199

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

199
-200

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es halo.

~~201~~
202

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ flúor.

202
203

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, sustituido halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es $CH_2F$.

207
205

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

206

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es halo; y

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

~~206~~
207

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

204-208

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VIII:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

208
209

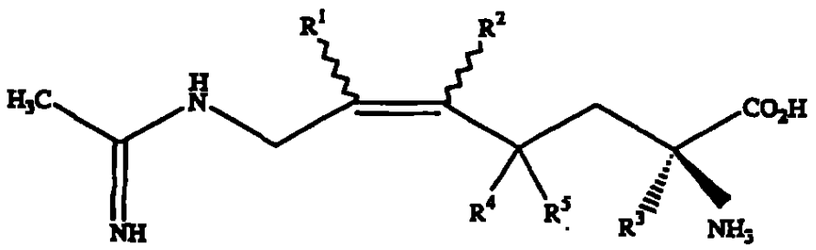
opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

Otra modalidad de la presente invención reside en compuesto de fórmula IX:




IX

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

209
210

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

210
211

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

212
213

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

2/3
24

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

215

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

215
216

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

~~246~~
217

$R^5$ es flúor.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante halo.

~~217~~
218

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ $CH_2F$.

218
219

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es halo; y

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

220
221

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

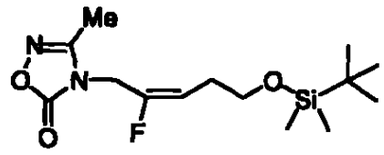
$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es halo.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

~~219~~
222



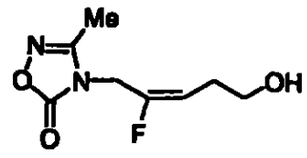
**Ejemplo-1C)** A una mezcla del **Ejemplo-1B** (2,25 g, 9,58 mmoles), trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmoles/g, 1,86 g, 15 mmoles) y 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona (1,25 g, 12,5 mmoles) en 60 ml de THF fue agregado gota a gota dietilazodicarboxilato (2,35 ml, 14,7 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada durante una hora, a temperatura ambiente, y se agregó adicionalmente 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona (0,30 g, 3,0 mmoles). Después de 30 minutos, la mezcla fue filtrada a través de celita, y el filtrado fue concentrado. El aceite amarillo resultante fue triturado con dietiléter (30 ml) y el sólido fue removido por filtración. El filtrado fue concentrado, triturado con hexano (30 ml) y filtrado. Los filtrados fueron concentrados en un aceite que fue purificado por cromatografía de destello sobre gel de sílice eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexano para dar 1,83 g (60%) del producto deseado 4-[(2E)-5-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-fluoro-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadi-azol-5(4H)-ona como un

aceite claro, que contenía solamente el isómero E deseado por $^{19}F$ RMN.

HRMS calculado para $C_{14}H_{26}FN_2O_3Si$: m/z = 317,1697 $[M+H]^+$, encontrado: 317,1699.

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 0,04 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,32 (d, 2H), 5,4 (dt, vinil, 1H).

$^{19}F$ RMN ($CDCl_3$) δ -110,20 (q, 1 F, J = 21 Hz).




**Ejemplo-1D)** Una solución del **Ejemplo-1C** (1,83 g, 5,78 mmoles) en una mezcla de ácido acético (6 ml), THF (2 ml) y agua (2 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución resultante fue concentrada en vacío hasta dar un aceite que fue luego disuelto en dietiléter (50 ml). La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ saturada y la capa acuosa fue extraída con dietiléter (2 x 50 ml) y acetato de etilo (2 x 50 ml).

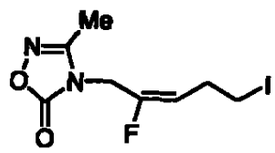
~~289~~
224

Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$, filtradas y evaporadas para dar 1,15 g (98%) del producto deseado 4-[(2E)-2-fluoro-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un aceite incoloro claro.

HRMS calculado para $C_8H_{12}FN_2O_3$: m/z = 203,0832 $[M+H]^+$, encontrado: 203,0882.

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 2,31 (3H), 2,4 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,37 (d, 2H), 5,42 (dt, vinil, 1H).

$^{19}F$ RMN ($CDCl_3$) δ -110,20 (q, 1 F, J = 21 Hz)




**Ejemplo-1E)** A una solución de $CH_2Cl_2$ (2 ml) de trifluorofenilfosfina (en 238 mg, 0,91 mmoles) e imidazol (92 mg) a 0° C se agregó yoduro sólido 230 mg, 091 mmoles), y la mezcla fue agitada durante 5 minutos. A la suspensión amarilla resultante se le agregó una solución en $CH_2Cl_2$ (1,5 ml) del **Ejemplo-1D** (0,15 g, 0,74 mmoles). La suspensión se le permitió calentarse a temperatura

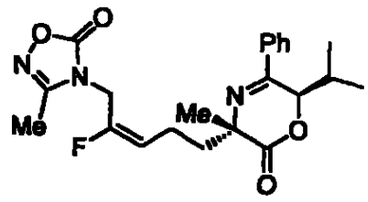
260
275

ambiente y se agitó 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con $CH_2Cl_2$ (10 ml), lavada con $Na_2S_2O_3$ saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada hasta llegar a un aceite. La adición de dietiléter (10 ml) al aceite dio un precipitado blanco que fue removido por filtración y el filtrado fue concentrado hasta ser un aceite. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de destello sobre gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano para dar 0,18 g (78 %) del producto deseado 4-[(2E)-2-fluoro-5-yodo-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un aceite claro que fue ssolidificado luego de dejarse quieto, MPEG = 58,1-58,6° C.

Análisis calculado para $C_8H_{10}FIN_2O_2$: C, 30,79; H, 3,23; N, 8,98. Encontrado: C, 30,83; H, 3,11; N, 8,85. HRMS calculado para $C_8H_{10}FIN_2O_2$: m/z = 330,0115 $[M+H]^+$, encontrado: 330,0104.

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 2,31 (S, 3H), 2,75 (q, 2H), 3,21 (t, 2H), 4,31 (d, 2H), 5,39 (dt, vinil, 1H). $^{19}F$ RMN ($CDCl_3$) δ -108,21 (q, 1F, J = 21 Hz).

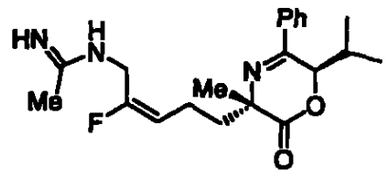
226



**Ejemplo-1F)** A una solución en 1-metil-2-pirrilidinona (12 ml) de (3S, 6R)-6-isopropil-3-metil-5-fenil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona (Synthesis, 1999, 4, 104-717) (1,10 g, 4,76 mmoles), LiI (0,63 g, 4,76 mmoles) y el **Ejemplo-1E** (0,85 g, 2,72 mmoles) en un baño de hielo se agregó 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazofosforina (1,38 ml, 4,76 mmoles). La solución amarilla se volvió naranja luego de la adición de la base, y la solución resultante se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (100 ml), lavada con agua (2 x 30 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada hasta dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de destello sobre gel de sílice eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano para dar 0,64 g (57%) del producto alquilatado deseado como un aceite claro.

262
227

$^1$H NMR ($C_6D_6$) δ 0.57 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.88 (dt, vinyl, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.6 (m, 2H). $^{19}$F NMR ($CDCl_3$) δ -110.37 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).




**Ejemplo-1G)** A una solución en metanol (20 ml) del **Ejemplo-1F** (0,113 g, 0,31 mmoles) se agregó el catalizador Lindlar (1,0 g). La suspensión fue agitada y calentada a 60° C durante una hora, y se agregó adicionalmente más catalizador Lindlar (0,30 g). La suspensión fue agitada durante una hora adicional a 60° C, luego enfriada a temperatura ambiente. El catalizador fue removido por filtración a través de celita y el filtrado fue limpiado para dar 0,58 g (100%) del producto de amidina desprotegida deseado como un aceite amarillo pálido.

MS: $m/z$ = 374.2 $[M+H]^+$

$^1$H NMR ($CD_3OD$) δ 0.77 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 5H), 3.83 (d, 2H), 5.20 (dt, vinyl, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.7 m, 2H)

$^{19}$F NMR ($CDCl_3$) δ -109.4 (m, 1F, $J$ = 21 Hz)

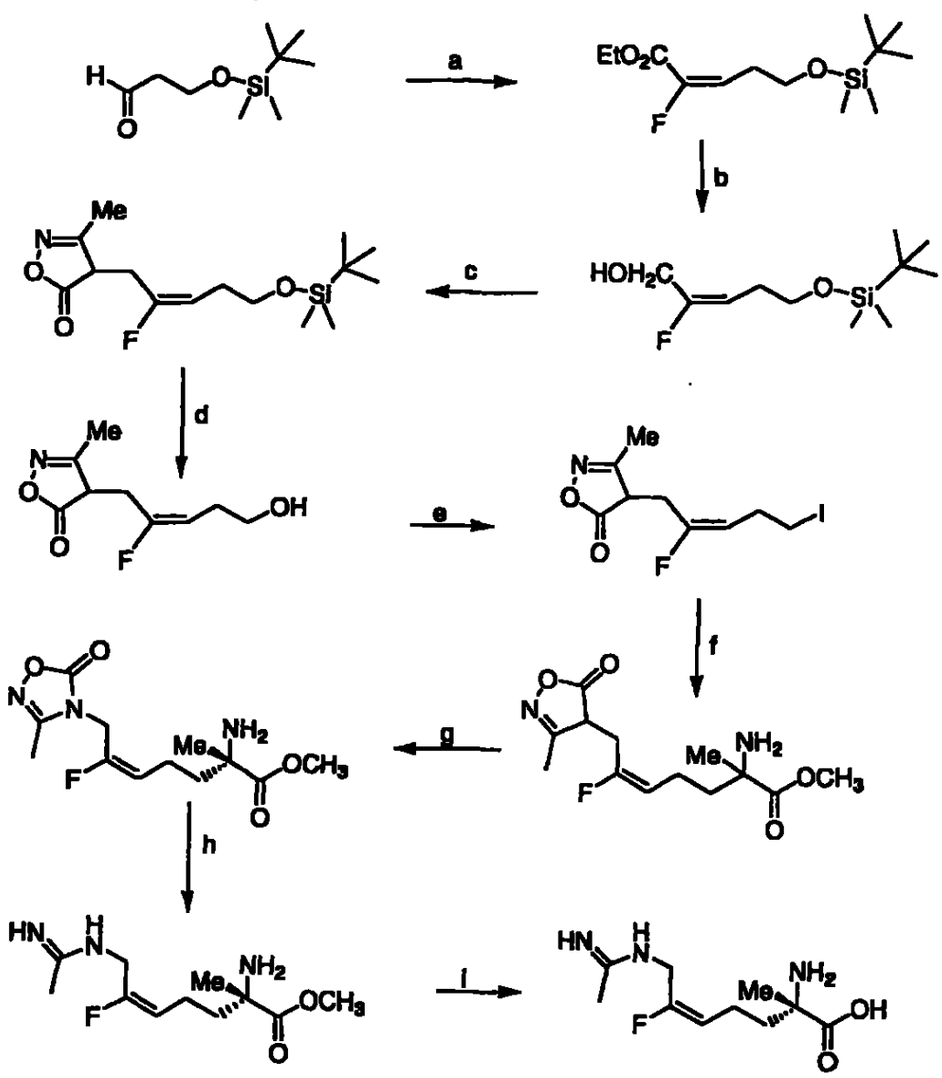
~~283~~
228

**Ejemplo-1)** Una solución donde el producto del **Ejemplo-1G** (0,58 g, 1,54 mmoles) en HCl al 1,5 N (25 ml) fue lavado con dietiléter (2 x 20 ml) y puesto en reflujo durante una hora. El disolvente fue eliminado y el éster de ácido amino crudo fue disuelto en HCl al 6N (15 ml) y calentado hasta reflujo. Después de 6 horas, el disolvente fue removido en vacío, y la espuma resultante fue purificado por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 0 a 40% de $CH_3Cl/H_2O$ (0,25% de ácido acético). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y concentradas hasta hacer una espuma. El producto fue disuelto en HCl al 1N y el disolvente removido en vacío (2X) para dar 0,15 g (29%) del producto deseado dihidrocloruro de ácido (2S, 5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico.

HRMS calcd. for $C_{10}H_{19}FN_3O_2$: $m/z$ = 232.1461 $[M+H]^+$, found: 232.1485.
$^1$H NMR ($D_2O$) δ 1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 3.98 (d, 2H) 5.29 (dt, vinyl, 1H). $^{19}$F NMR ($CDCl_3$) δ -109.97 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).

~~264~~
229

**Esquema 3**




a) trietil 2-fluorofosfonoacetato, DBU, LiCl, -78° C

b) RED-AL THF, -5° C

c) 1. MsCl, $Et_3N$, 5-10° C

2. Sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, DMSO, 50° C

d) Ácido acético: THF: $H_2O$ (3:1:1)

e) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazol, $I_2$ o 1. MsCl, $Et_3N$, 2. NaI

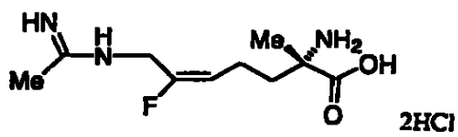
f) 1. NMP, BTTP, metil N-[(3,4-diclorofenil)metileno]alaninato. 2. HCl acuoso

g) cromatografía quiral (tal como Chiralpak-AD, acetonitrilo 100%)

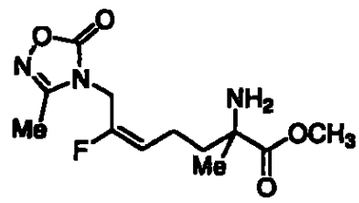
h) polvo de Zn, ácido acético, agua, calor o alternativamente, catalizador Lindlar, ácido fórmico, metanol

i) HCl acuoso, calor.

**Ejemplo 2**




**Dihidrocloruro de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**




**Ejemplo-2A)** A una solución en 1-metil-2-pirrolidinona (7500 ml) de metil N-[(3,4-diclorofenil)-metileno]-alaninato (748,5 g, 2,88 moles) bajo nitrógeno se agregó LiL (385,5 g, 2,88 moles) y la suspensión resultante fue agitada aproximadamente 20 minutos para dar una solución clara. El sólido del **Ejemplo-1E** (750 g, 2,40 moles) fue entonces agregado y la solución resultante fue enfriada en un baño con hielo a aproximadamente 0° C. BTPP nítido (900 g, 2,88 moles) fue agregado gota a gota durante 25 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 5° C. Después de agitación durante 1,5 horas adicionales a 5° C, la reacción fue determinada como completa por

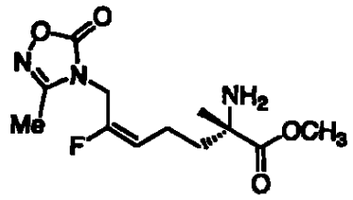
~~264~~
232

HPLC. En este momento, 5500 ml de metil t-butiléter (MTBE) fue agregado seguido por la adición de 9750 ml de una mezcla de agua/hielo triturado. La temperatura se elevó a 20° C durante esta operación. Después de agitación vigorosa durante 5 a 10 minutos, las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada dos veces con 6000 ml de MTBE. Las capas de MTBE fueron combinadas y lavadas dos veces con 7500 ml de agua. La solución de MTBE resultante fue entonces concentrada a aproximadamente 5000 ml, tratada con 1635 ml de HCl al 1N, y agitada vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada con 7500 ml de MTBE, cerca de 1 kg de cloruro de sodio fue agregado a la capa acuosa y la mezcla resultante fue agitada hasta que toda la sal había sido disuelta. En este punto, 7500 ml de acetato de etilo fueron agregados, y la mezcla resultante fue enfriada a 10° C, y 20025 ml de hidróxido de sodio al 6N se agregó con buena agitación. El pH resultante debía estar alrededor de 9. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída nuevamente con 7500 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados hasta dar un aceite claro. Debería notarse

~~288~~
233

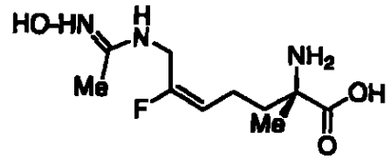
que el acetato de etilo no fue removido completamente. Con agitación, se agregaron 300 ml de hexano para generar una suspensión que fue enfriada a 10° C. isómero granular fue recolectado por filtración y lavado con 1500 ml de hexano. Cerca de 564 g, (82% de rendimiento) del aminoéster puro deseado (>95% de pureza mediante HPLC) se obtuvo como un sólido blanco, m. p. 82,9-83,0° C. LCMS: m/z = 288,2 $[M+H]^+$. HPLC quiral (columna de fase normal Chiralpak-AD, 100% acetonitrilo, 210 nm, 1 ml/min): dos picos mayores en 4,71 y 5,36 minutos (1:1).

$^1$H NMR ($CDCl_3$): δ 1.40 (s, 3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0 (br s, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (dd, 2H), 5.33 (dt, 1H).




**Ejemplo-2B)** Separación de los enantiómeros individuales del producto del **Ejemplo-2A** para llevar a cabo sobre una escala preparativa usando cromatografía HPLC quiral (Chiralpak-AD, columna de fase normal, 100% acetonitrilo) para dar el producto titulado deseado puro éster de amino (2S)-2-metilo. Chiralpak-AD, columna de

fase normal, 100% acetonitrilo, 210 nm, 1 ml/min): 5,14 min (99%).




**Ejemplo-2C)** Una suspensión del producto del **Ejemplo-2B** (2,30 g, 8,01 mmoles) en NaOH al 0,993 M (30,0 ml, 29,79 mmoles) fue agitado dos horas a temperatura ambiente. A la solución sin color clara resultante se le agregó HCl al 1,023 M (29,10 ml, 29,76 mmoles). La solución clara resultante fue concentrada hasta que se empezó a formar un precipitado (aproximadamente 30 ml). La suspensión fue calentada para dar una solución clara a la cual se le permitió permanecer a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado fue aislado por filtración. El sólido fue lavado con agua fría (2 x 10 ml), metanol frío (2 x 10 ml) y $Et_2O$ (2 x 20 ml). El sólido blanco fue secado en vacío a 40° C durante 4 horas para dar 1,04 g (53%) del producto ilustrado deseado N-hidroxi. MPEG = 247,2° C.

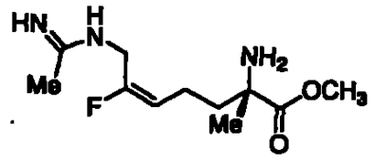
240
235

Anal. calcd. for $C_{10}H_{18}FN_3O_3$: C, 48.57; H, 7.34; N, 16.99; Cl, 0.0. Found: C, 48.49; H, 7.37; N, 16.91; Cl, 0.0.

HRMS calcd. for $C_{10}H_{19}FN_3O_3$: $m/z$ = 248.1410 $[M+H]^+$, found: 248.1390.

$^1H$ NMR ($D_2O$) δ 1.35 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.7-2.0 (m, 4H), 3.87 (d, 2H) 5.29 (dt, vinyl, 1H). $^{19}F$ NMR ($CDCl_3$) δ -112.51 (q, 1 F, $J$ = 21 Hz).

**Ejemplo-2)** A una solución del **Ejemplo-2C** en metanol se agregó el catalizador Lindlar. La suspensión se agitó y se puso en reflujo durante dos horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador fue removido por filtración a través de celita, y el filtrado fue limpiado. El sólido resultante es disuelto en agua y concentrado repetidas veces a partir de HCl al 1,0 N para dar el producto deseado dihidrocloruro de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico.




**Ejemplo-2D)** Una solución de 73,5 g (0,3 moles) del producto del **Ejemplo-2B** fue disuelto en 300 ml de metanol y agregado gota a gota a una mezcla preformada de 13,7 g

~~237~~
236

de catalizador Lindlar y 73,5 de ácido fórmico (1,53 moles) en 3123 ml de metanol mientras que se mantuvo la temperatura de reacción entre 22° C y 26° C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas aproximadamente adicionales, la reacción fue determinada como completa por $^{19}F$ RMN. La mezcla de reacción resultante fue filtrada a través de celita y la celita lavada tres veces con 125 ml de metanol. Los filtrados de metanol fueron combinados y concentrados para generar 115 g del producto titulado amidina deseado como un aceite viscoso.

MS: m/z = 246 $(M+H)^+$.
$^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ1.6 (s, 3H) 2.0–2.2 (m, 4H) 2.3 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.4 (dt,vinyl), 8.4 (s, 3H).
$F^{19}$ NMR ($CD_3OD$) δ –110.4 (q, J= 21 Hz) –111.7 (q, J=21 Hz).

Para poder remover los niveles de trazas de plomo, el producto crudo fue disuelto en 750 ml de metanol y 150 g de una resina con base en tiol (Deloxan THP 11) se agregó. Después de agitación durante tres horas a temperatura ambiente, la resina fue filtrada y retirada y lavada dos veces con 500 ml de metanol. Los filtrados fueron recolectados y concentrados hasta 99 g del

~~272~~
237

producto titulado de amidina deseado como un aceite viscoso.

**Alternativamente:**

Un total de 5,0 g del producto del **Ejemplo-2B** (0,0174 moles, 1,0 equivalentes) fue mezclado con 5,0 g de polvo de zinc (0,0765 moles, 4,39 equivalentes) en 40 ml de 1-butanol y 10 ml de ácido acético. Después de agitación durante 5 horas a 50° C, los análisis LC indicaron que la reacción estaba completa. En los sólidos fueron filtrados fácilmente y rápidamente. El filtrado, después de enfriado en agua con hielo a 7° , fue tratado con 30 ml de NaOH al 6N (0,180 moles) en una porción con agitación vigorosa. Después de enfriar la mezcla de reacción de 33° C a 20° C, la capa de butanol claro fue separada y la capa acuosa fue extraída nuevamente con 40 ml de 1-butanol. Los extractos de butanol fueron combinados, lavados con 30 ml de salmuera seguido por aproximadamente 10 ml de HCl al 6N. después de concentración a 70° C, un recipiente de vidrio claro resultó, el cual fue identificado como el producto titulado de amidina deseado.

~~273~~
238

**Ejemplo-2)** Una solución de 99g del producto del ejemplo-2D en HCl al 6N fue puesto en reflujo durante una hora en cuyo tiempo los análisis LC indicaron que la reacción estaba completa. El disolvente fue removido en vacío para proporcionar 89,2 g del aceite vidrioso el cual fue disuelto en una mezcla de 1466 ml de etanol y 7,5 ml de agua desionizada. Se agregó THF a esta solución agitada a temperatura ambiente hasta que el punto de niebla fue alcanzado (5,5 litros). Una cantidad de 30 ml de agua desionizda fue agregada y la solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue filtrada y lavada con 20 ml de THF para proporcionar 65 g de un sólido blanco identificado como el producto titulado deseado.

$[\alpha]_D^{25} = +7.2$ (c=0.9, $H_2O$)

mp = 126-130° C.

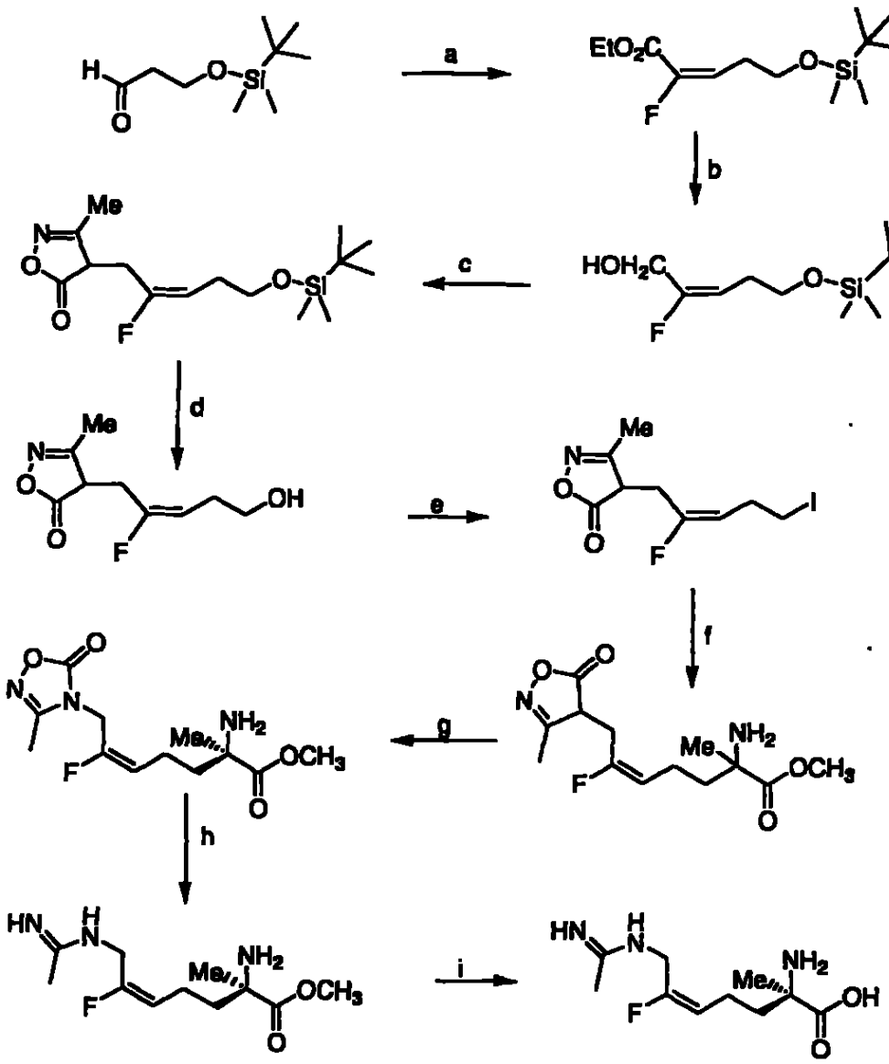
MS: m/z = 232 $(M+H)^+$.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{22}N_3F_1O_3Cl_2$: C, 37.28; H, 6.88; N, 13.04; Cl, 22.01. Found: C, 37.52, H, 6.84, N, 13.21, Cl, 21.81.

$^1H$ NMR ($D_2O$) δ 1.4 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.9 (s,3H), 4.0(d, 2H), 5.3(dt, vinyl, 1H).

$F^{19}$ NMR ($D_2O$) δ −109.6 (q, J=21 Hz) −112.1 (q, J- 21 Hz).

~~234~~
239




a) trietil 2-fluorofosfonoacetato, DBU, LiCl, -78° C

b) RED-AL THF, -5° C

c) 1. MsCl, $Et_3N$, 5-10° C

2. Sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, DMSO, 50° C

~~225~~
240

d) Ácido acético: THF: $H_2O$ (3:1:1)

e) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazol, $I_2$ o 1. MsCl, $Et_3N$, 2. NaI

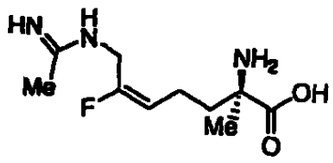
f) 1. NMP, BTTP, metil N-[(3,4-diclorofenil)metileno]alaninato. 2. HCl acuoso

g) cromatografía quiral (tal como Chiralpak-AD, acetonitrilo 100%)

h) polvo de Zn, ácido acético, agua, calor o alternativamente, catalizador Lindlar, ácido fórmico, metanol

i) HCl acuoso, calor.

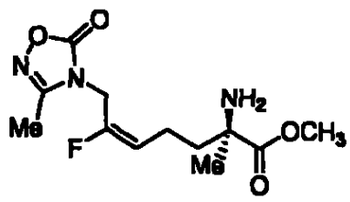
**Ejemplo 3**



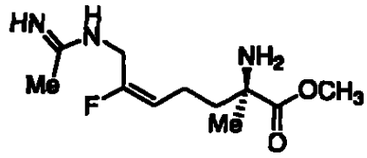

2HCl

**Dihidrocloruro de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

~~276~~
241



**Ejemplo-3A)** La separación de los enantiómeros individuales del producto del **Ejemplo-2A** fue llevada a cabo sobre escala preparativa usando cromatografía HPLC quiral para dar el producto deseado éster de amino (2R)-2-metilo.



**Ejemplo-3B)** El producto del **Ejemplo-3A** es disuelto en agua y ácido acético. Se agrega polvo de zinc, y la mezcla es calentada a 60° C hasta que el análisis HPLC muestra que poco del material de partida permanece. El Zn es filtrado por medio de celita a partir de la mezcla de reacción y el filtrado es concentrado. El material crudo es purificado por cromatografía de columna HPLC de fase inversa. Las fracciones que contiene el producto son

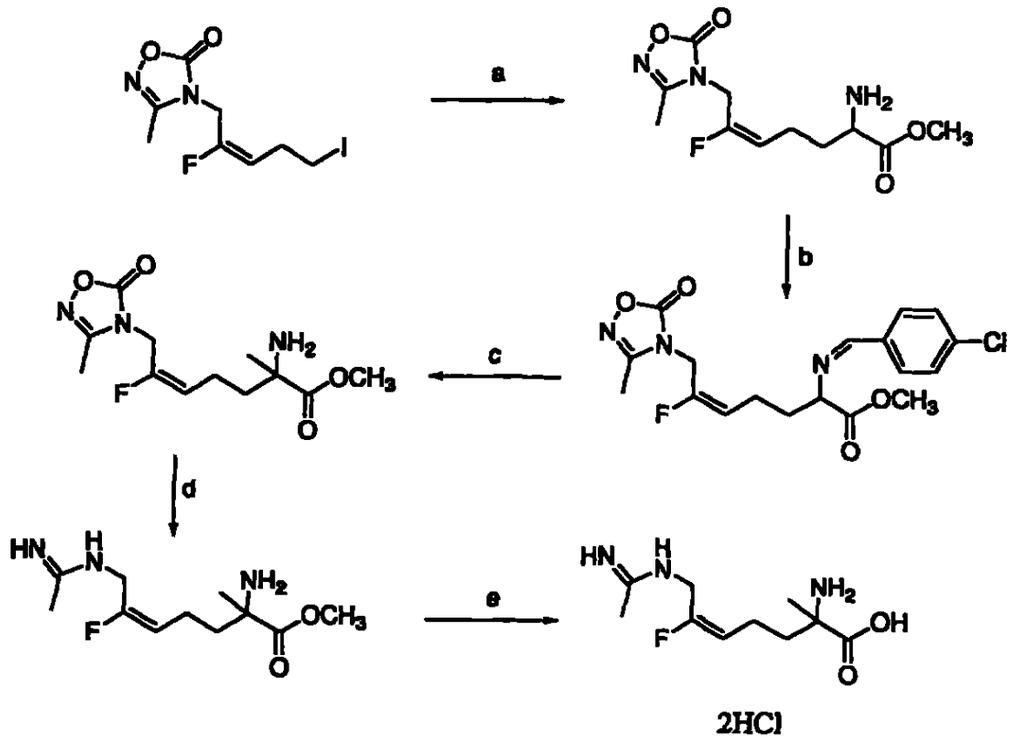
~~237~~
242

combinadas y concentradas aportando el producto deseado acetamidina de (2R)-2-metil.

**Ejemplo-3)** Una solución del **Ejemplo-3B** en HCl al 2N es puesto en reflujo durante 2 horas. El disolvente fue removido en vacío. El sólido resultante es disuelto en agua y concentrado repetidas veces a partir de HCl al 1N para dar el producto deseado de dihidrocloruro de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico.

~~235~~
243

**Esquema 5**




a) 1. NMP, BEMP, metil N-[(4-clorofenil)metilieno]glicinato. 2. HCl acuoso

b) 4-clorobenzaldehido, $CH_2Cl_2$, $MgSO_4$

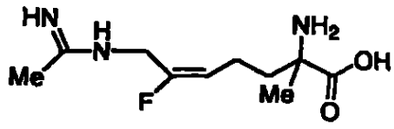
c) 1. NMP, BTPP, yoduro de metilo, bromuro de O(9)-alilo-N-(9-antracenilmetil)-cinconidimio 2. HCl acuoso

d) polvo de Zn, ácido acético, agua, calor.

e) HCl acuoso, calor

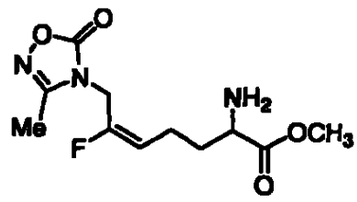
~~235~~
244

**Ejemplo 4**



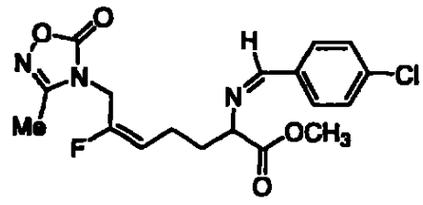

2HCl

**Dihidrocloruro de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**




**Ejemplo-4A)** A una solución de 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) de metil N-[(4-clorofenil)metileno]-glicinato (0,33 g, 1,96 mmoles), LiI (0,20 g, 1,0 mmoles) y una muestra del producto del **Ejemplo-1E** (0,30 g, 0,96 mmoles) en un baño de hielo fue agregado 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (0,433 ml, 1,5 mmoles). La solución se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de

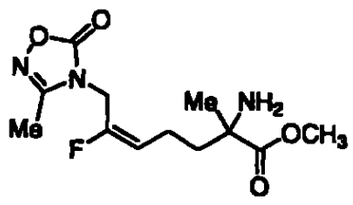
etilo (30 ml), lavada con agua (2 x 20 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada, y evaporada para dar la imina alquilatada racémica cruda como un aceite amarillo crudo. El material crudo fue disuelto en acetato de etilo (10 ml) y HCl al 1N (10 ml) fue agregado. La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue neutralizada con $NaHCO_3$ sólido y extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada para dar 0,13 g del producto de éster amino racémico titulado deseado como un aceite amarillo. Este producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z = 288,2 $[M+H]^+$.




**Ejemplo-4B)** A una solución en Ch2Cl2 (15 ml) del Ejemplo-4A (1,36 g, 4,98 mmoles) se agregó 4-clorobenzaldehido (0,70 g, 5,0 mmoles y $MgSO_4$) aproximadamente 5g). La suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión fue

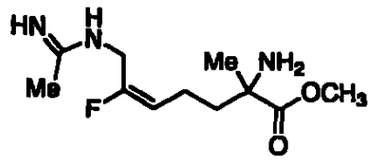
filtrada, y el filtrado fue limpiado para dar 1,98 g (100%) del producto de imina titulado deseado como un aceite amarillo pálido. Este producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**$^1$H NMR ($C_6D_6$) δ 1.34 (s, 3H), 2.0 (br m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.83 (t, 1H), 4.98 (dt, vinyl, 1H).**




**Ejemplo-4C)** A una solución en $CH_2Cl_2$ (2 ml) del producto del **Ejemplo-4B** (0,25 g, 0,63 mmoles, se agregó yoduro de metilo (0,200 ml, 3,23 mmoles) y bromuro de O (9)-alil-N-(9-antracenilmetil)-cinconidinio (40 mg, 0,066 mmoles). La solución fue enfriada a -78° C y se agregó BTPP nítido (0,289 ml, 0,95 mmoles). La solución naranja resultante fue agitada a -78° C durante dos horas y se le permitió alcanzar -50° C. Después de dos horas a -50° C, la solución fue diluida con $CH_2Cl_2$ (10 ml) lavada con agua (10 ml), secada ($MgSO_4$), filtrada, y evaporada para dar la imina alquilatada racémica deseada cruda como un aceite amarillo.

El material crudo fue disuelto en acetato de tilo (10 ml) y HCl al 1N (10 ml) fue agregado. La mezcla iue agitada durante una hora a temperatura ambiente, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue neutralizada con $NaHSO_3$ sólido y extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada para dar 0,16 g del producto de éster racémico de 2-metilamino deseado como un aceite amarillo. El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/z = 288,2 $[M+H]^+$.

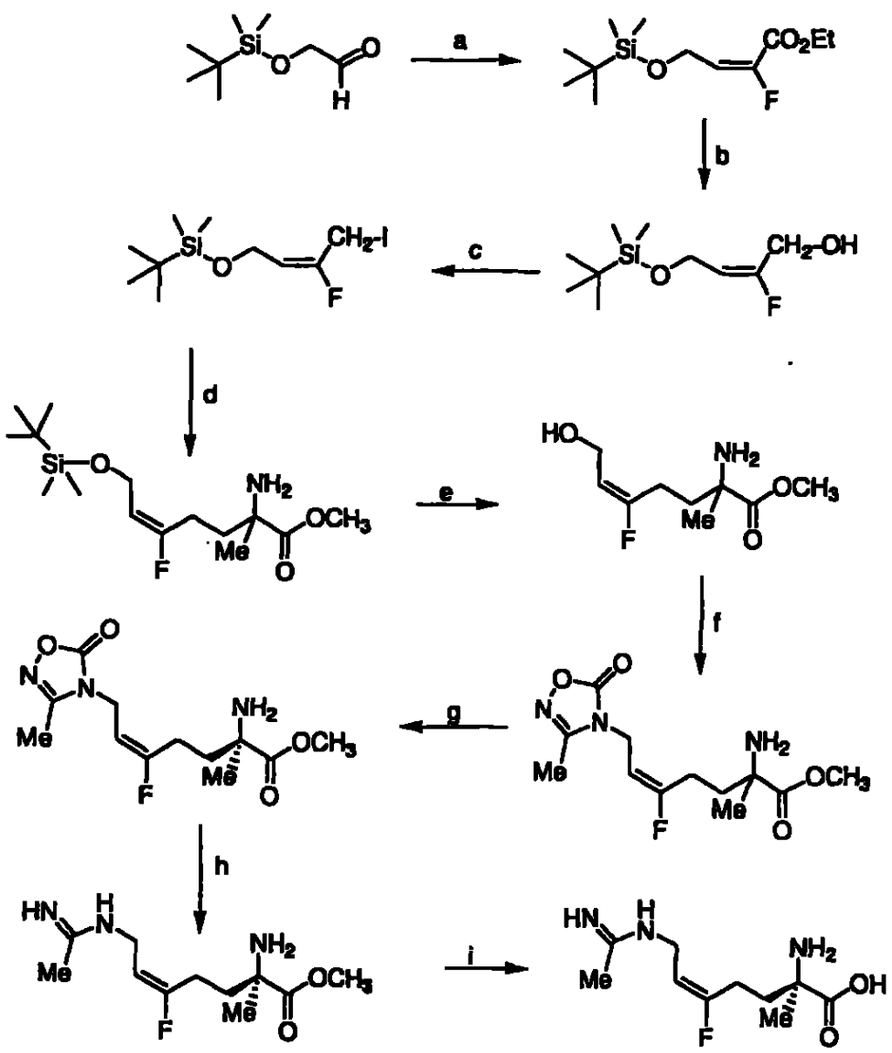



**Ejemplo-4D** El producto racémico del **Ejemplo-4C** es disuelto en agua y ácido acético. Se agregó polvo de zinc, y la mezcla fue calentada a 60° C hasta que el análisis HPLC muestra qué poco del material de partida queda. El polvo de Zn es filtrado a través de celita a partir de la mezcla de reacción, y el filtrado es concentrado. El material crudo es purificado por cromatografía de columna HPLC de fase inversa. Las

fracciones que contienen el producto son combinadas y concentradas lográndose el producto de acetamidina deseado.

**Ejemplo-4)** Una solución del **Ejemplo-4D** racémico en HCl al 2N se pone en reflujo durante una hora. El disolvente removido en vacío. El sólido resultante es disuelto en agua y concentrado repetidas veces con HCl al 1N para dar el producto titulado deseado dihidrocloruro de ácido (2R/S, 5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-etenoico.

**Esquema 6**




a) Trietil 2-fluorofosfanoatoacetato, n-butil litio, THF

b) DIBAL-H, THF

c) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazo, $I_2$

~~285~~
250

d) Zn/CuI/CuCN, THF; metil(S)-2-yodometil-N-Boc-alaninato

e) Ácido acético: THF: $H_2O$ (3:1:1)

f) Trifenilfosfina soportada en polímero, 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, dietilazodicarboxilato, THF

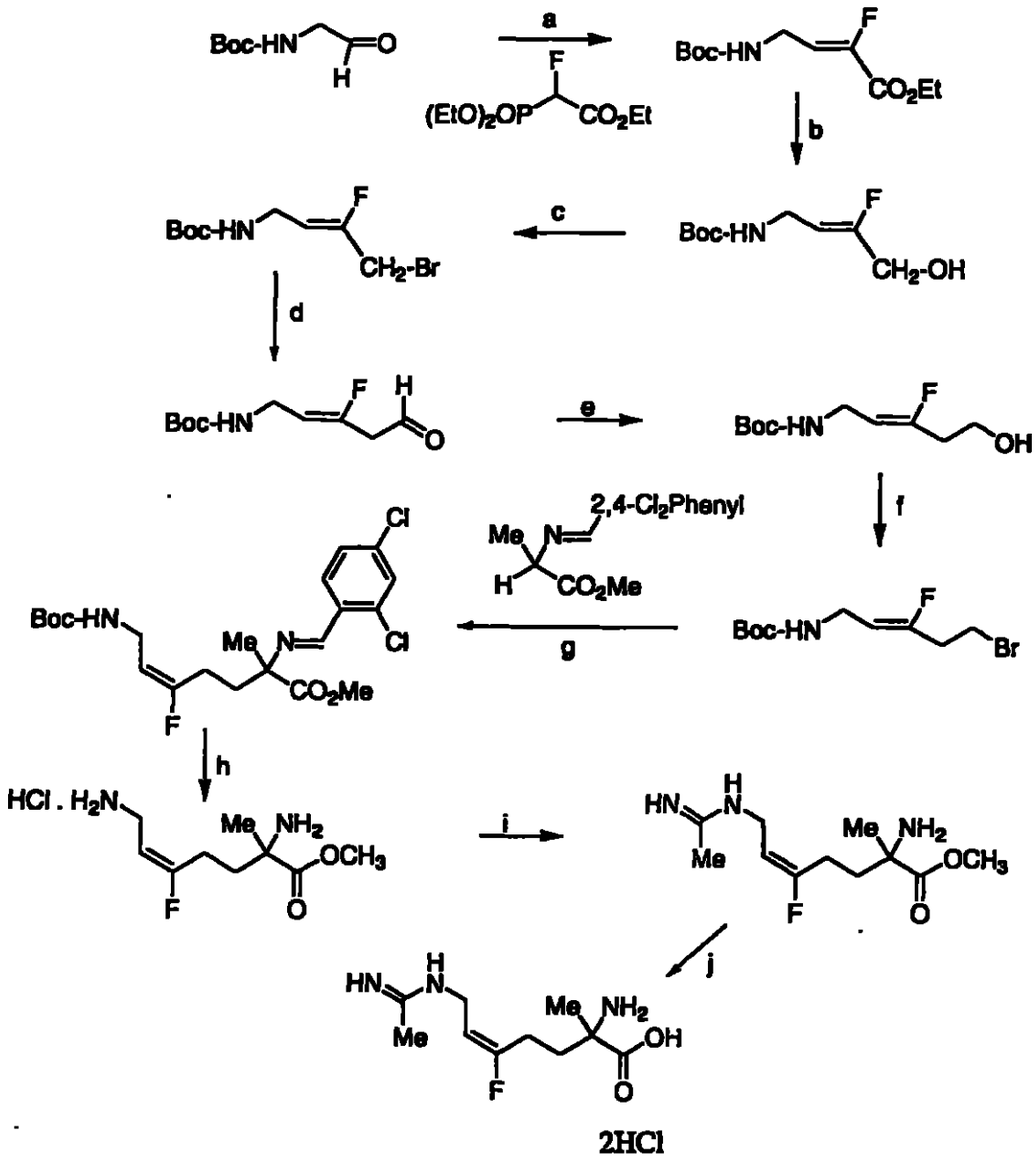
g) Cromatografía quiral

h) Polvo de Zn, ácido acético, metanol, agua, calor

i) HCl acuoso, calor

250
251

**Esquema 7**




a) DBU, $CH_2Cl_2$

b) $LiBH_4$ (2M en THF)

c) $PPh_3Br_2$, piridino

d) Mg, DMF

e) $LiBH_4$ (2M en THF)

f) $PPh_3Br_2$, piridino

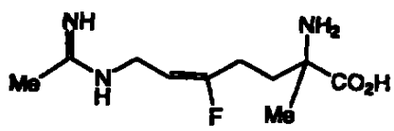
g) NaH, THF

h) HCl 1H

i) Etilacetamidato, $CuCO_3$

j) HCl 1N, reflujo

**Ejemplo 5**




2HCl

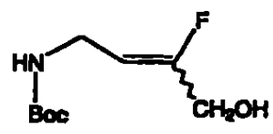
**Diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**




**Ejemplo-5A)** Fluoroacetato de fosfono (10,75 ml, 53 mmoles) fue disuelto en 90 ml de cloruro de metileno y enfriado a 0° C bajo argón. Se agregó DBU (8 ml, 53

mmoles). Un exotermo fue observado elevando la temperatura a 5° C. la reacción fue agitada entre 5 a 10° C durante 10 minutos. Después fue enfriada de nuevo a -5° C. butiloxicarbonil glicinal N-terciario (7g, 44 mmoles) disuelto en 90 ml de cloruro de metileno fue agregado gota a gota hasta la solución aniónica mencionada anteriromente. La temperatura fue mantenida a 0 o 5° C durante la adición. La mezcla de racción lentamente se elevó a temperatura ambiente y fue agitada durante 12 horas. La mezcla resultante fue extraída con 175 ml de una solución de bisulfato de potasio acuyoso al 0,5 N. la capa orgánica fue lavada con 50% de una solución de cloruro de sodio, secada (sulfato de sodio (filtrada y limpiada en vacío para proporcionar un aceite oscuro que fue el material titulado (10 g, 92% de rendimiento crudo).

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.3-1.4 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.95-4.0 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.0-6.2 (m, 1H)



**Ejemplo-5B)** El material titulado del ejemplo 5A (8,1 g, 33 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano bajo argón fue enfriado a 0° C. Se agregó borohidruro de litio en tetrahidrofurano (20 ml, 39,6 mmoles) a esta solución gota a gota manteniendo la temperatura entre 0 y 5° C. La mezcla de reacción se elevó lentamente hasta temperatura ambiente y fue agitada durante dos horas. El disolvente fue removido en vacío. El residuo fue entonces disuelto en 150 ml de cloruro de metileno y esta solución fue extraída con 100 ml de una solución de bisulfato de potasio acuoso al 0,1 N. La capa orgánica fue sellada (sulfato de sodio), filtrada y limpiada en vacío para proporcionar 13 g de un aceite oscuro que fue purificado sobre gel de sílice para dar tanto el isómero Z y el isómero E del material titulado en una proporción 60/40 y un rendimiento general (incliuyendo la sobreposición) de 97%.

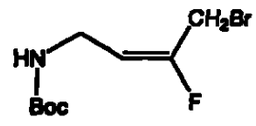
Isómero Z:

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.4-1.5 (s, 9H), 3.75-3.85 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.15-5.25 (m, 1H)

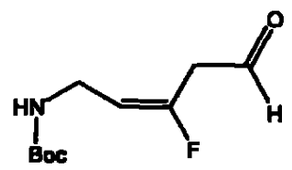
240
255

Isómero E:

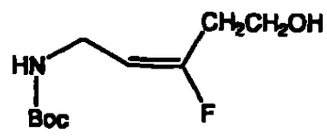
$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.4-1.5 (s, 9H), 3.75-3.78 (m, 2H), 4.1-4.15 (m, 2H), 4.95-5.1 (m, 1H)




**Ejemplo-5C** El isómero E del **Ejemplo-5B** fue disuelto en acetonitrilo y enfriado a 0° C. Se agregó piridina (1,5 equivalentes) seguido por dibrimotrifenilfosforano sólido (1,3 equivalentes) agregados en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue agitada bajo argón durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado fue filtrado y retirado. El filtrado fue concentrado en vacío para dar un aceite que fue purificado sobre gel de sílice para dar el material titulado.

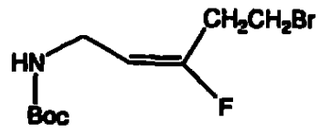



**Ejemplo-5D)** El compuesto del **Ejemplo-5B** es disuelto en tetrahidrofurano seco. Partículas de magnesio son entonces agregadas (2 equivalentes) a la vasija de reacción. la mezcla de reacción es entonces calentada reflujo y mantenida durante 1 hora. Se agregó N,N-dimetilformamida (2 equivalentes). La mezcla de reacción es puesta en reflujo durante dos horas adicionales antes de ser enfriada a temperatura ambiente. La mezcla es filtrada, y el filtrado es limpiado en vacío para dar el material titulado.

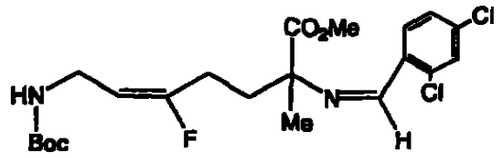



**Ejemplo-5E)** El producto del **Ejemplo-5D** es disuelto en tetrahidrofurano y enfriado a 0° C bajo nitrógeno. Luego se agregó lentamente borohidruro de litio en THF (1,05 equivalentes) manteniendo la temperatura entre 0 a 5° C. la temperatura de la mezcla de reacción es entonces elevada a temperatura ambiente y la mezcla es agitada

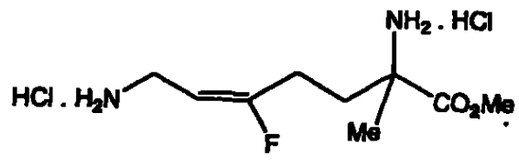
durante la noche. El disolvente es removido en vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno y extraído con una solución de bisulfato de potasio acuoso al 0,5 N. la capa orgánica es lavada con una solución de cloruro de sodio al 50%, secada (sulfato de sodio) y limpiada para dar el material titulado.




**Ejemplo-5F)** El producto del **Ejemplo-5E** es disuelto en acetonitrilo. Esta solución es enfriada a 0° C antes de que sea agregada la piridina (1,5 equivalente). Dibromotrifenilfosforano sólido (1,3 equivalentes) es entonces agregado a manera de porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción es agitada bajo argón durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado es filtrado y retirado y el filtrado es concentrado en vacío para dar un aceite que es purificado sobre gel de sílice para dar el derivado de bromo deseado.

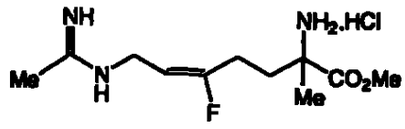



**Ejemplo-5G)** Éster de metil N-p-cloro fenilimina alanina es disuelto en tetrahidrofurano y esta solución es purgada con argón. Luego se agrega NaH (1,2 equivalentes) luego la solución se convierte en color naranja brillante y subsecuentemente en un rojo profundo. Una solución del material titulado del **Ejemplo-5F** en tetrahidrofurano es agregada a la solución aniónica anterior. Un exotermo es esperado que eleve la temperatura a cerca de 40° C. La mezcla de reacción es mantenida entre 48 a 52° C durante dos horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El filtrado es limpiado en vacío para proporcionar el material titulado.



297
259

**Ejemplo-5H)** El producto del **Ejemplo-5G** es tratado con ácido clorhídrico al 1N y la solución es agitada durante una hora a temperatura ambiente. Esta solución es extraída con acetato de etilo y la capa acuosa es limpiada en vacío a 56° C para proporcionar el material titulado.

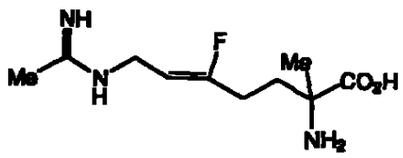



**Ejemplo-5I)** El producto del **Ejemplo-5H** es disuelto en agua destilada y carbonato de cobre (0,5 equivalentes) se agrega entonces después que el pH es ajustado a 7 con NaOH al 1N. la mezcla de reacción es puesta en reflujo durante dos horas y luego enfriada a temperatura ambiente y filtrada. Hidrocloruro de acetamidato de etilo (1,1 equivalentes) es agregado por porciones a este filtrado con agitación y ajustando el pH a 8,5 después de que cada porción es agregada. La mezcla de reacción es agitada durante una hora antes de que sea aplicada a una columna de resina de intercambio de catión y eluida con amoniaco acuoso al 0,8 N. El amoniaco es removido del eluyente en vacío. El eluyente es acidificado subsecuentemente con

ácido clorhídrico al 2N hasta un pH de 2 y concentrado hasta secado. El residuo es entonces purificado sobre HPLC de fase inversa para proporcionar el material titulado.

**Ejemplo-5** El producto del **Ejemplo-5I** es disuelto en ácido clorhídrico al 2N. Esta mezcla de reacción es calentada a reflujo y agitada durante 6 horas y enfriada a temperatura ambiente. El disolvente es entonces removido en vacío. El residuo es disuelto en agua y subsecuentemente es limpiado sobre un evaporador giratorio para remover el exceso de ácido clorhídrico. El residuo es nuevamente disuelto en agua y liofilizado para dar el producto de isómero E titulado.

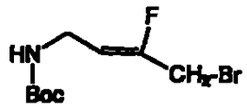
**Ejemplo 6**



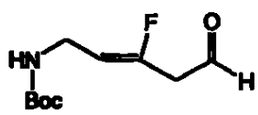

2HCl

**diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminometil)amino]-5-heptenoico**

896
261



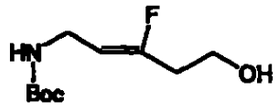

**Ejemplo6A)** El isómero Z del **Ejemplo 5B** es disuelto en acetonitrilo y esta solución es enfriada a 0° C. Se agrega luego piridina (1,5 equivalente) seguido por la adición de dibromotrifenilfosforano sólido (1,3 equivalente) el cual se agrega por porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción es agitada bajo argón durante 24 horas a temperatura ambiente. Un precipitado formado es filtrado y retirado. El filtrado es entonces concentrado en vacío para dar un aceite que es purificado sobre gel de sílice para dar el material titulado.



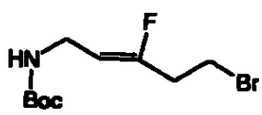

**Ejemplo 6B)** El producto del **Ejemplo 6A** es disuelto en tetrahidrofurano seco. Partes de magnesio son agregadas entonces (2 equivalentes) a la solución. La mezcla de reacción es calentada hasta reflujo y mantenida durante una hora. Luego se agrega N,N-dimetilformamida (2 equivalentes). La mezcla de reacción es puesta en reflujo durante dos horas adicionales, enfriada a temperatura

~~297~~
262

ambiente y filtrada. El filtrado es lavado en vacío para dar el material titulado.

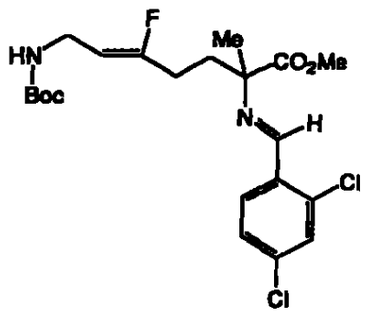



**Ejemplo 6C)** El producto del **Ejemplo 6B** es disuelto en tetrahidrofurano y esta solución es enfriada a 0° C bajo nitrógeno. Se agrega de manera lenta borohidruro de litio en THF (1,05 equivalentes) manteniendo la temperatura entre 0 a 5° C. La temperatura de la mezcla de reacción es elevada a temperatura ambiente y la mezcla es agitada durante la noche. El disolvente es removido en vacío. El residuo es disuelto en cloruro de metileno y extraído con una solución de bisulfato de potasio acuoso al 0,5 N. la capa orgánica es lavada con una solución de cloruro de sodio al 50%, secada (sulfato de sodio) y lavada para dar el material titulado.



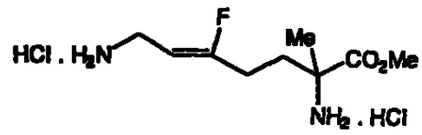
298
263

**Ejemplo 6D)** El producto del **Ejemplo 6C** es disuelto en acetonitrilo y la solución es enfriada a 0° C. luego se agregó piridina (1,5 equivalentes) seguido por dibromotrifenilfosforano sólido (1,3 equivalentes) que se agregó en porciones. La mezcla de reacción es agitada abajo argón durante 24 horas a temperatura ambiente. Un precipitado formado es filtrado y retirado. El filtrado es concentrado en vacío para dar un aceite que es purificado sobre gel de sílice para dar el derivado de bromo titulado deseado.

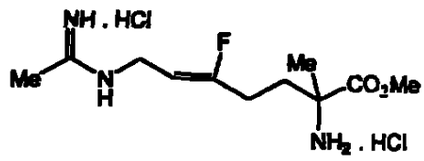



**Ejemplo 6E)** Éster de metil N-p-cloro fenilimina alanina es disuelto en tetrahidrofurano y esta solución es purgada con argón. Se agregó NaH (1,2 equivalentes) por lo cual la solución se volvió naranja brillante y subsecuentemente un rojo profundo. Una solución del producto del **Ejemplo 6D** disuelto en tetrahidrofurano es

agregado a la anterior solución aniónica. Un exotermo es observado y la mezcla de reacción es mantenida entre 48 a 52° C durante 2 horas. La reacción es enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El filtrado es lavado en vacío para proporcionar el material titulado.




**Ejemplo 6F)** El producto del **Ejemplo 6E** es tratado con ácido clorhídrico al 1N y la solución es agitada durante una hora a temperatura ambiente antes de ser extraída con acetato de etilo. La capa acuosa es lavada en vacío a 56° C para proporcionar el material titulado.

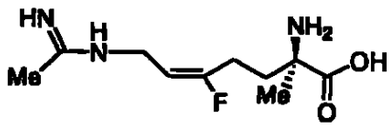



**Ejemplo 6G)** El producto del **Ejemplo 6F** es disuelto en agua destilada carbonato de cobre (0,5 equivalentes) es agregado después de que el pH fue ajustado a 7 con NaOH al 1N. La mezcla de reacción es puesta en reflujo durante dos horas y luego enfriada a temperatura ambiente

y filtrada. Se agregó por porciones hidrocloruro de acetamidato de etilo (1,1 equivalente) a este filtrado con agitación y ajustando el pH a 8,5 después de que cada porción es agregada. La mezcla de reacción es agitada durante una hora antes de que se aplique una columna de resina de intercambio de catión, eluyendo con amoniaco acuoso al 0,8 N. El amoniaco es removido del eluyente en vacío. El eluyente es acidificado subsecuentemente con ácido clorhídrico al 2N hasta un pH de 2 y concentrado hasta secado. El residuo es purificado sobre HPLC de fase inversa para proporcionar el material titulado.

**Ejemplo 6)** Una solución del producto del **Ejemplo 6G** disuelto en 15 ml de ácido clorhídrico al 2N es calentado hasta reflujo y agitado durante 6 horas. Después de enfriar esta solución a temperatura ambiente, el disolvente es removido en vacío. El residuo es disuelto en 25 ml de agua y es limpiado sobre un evaporador giratorio para remover el exceso de ácido clorhídrico. El residuo es disuelto en agua y liofilizado para dar el isómero Z titulado.

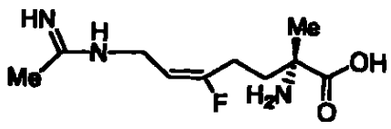
**Ejemplo 7**




2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

**Ejemplo 8**




2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

332
267

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

En otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula IX:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

222
265

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX.

Métodos de uso de los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX incluyen el uso de inhibir la síntesis de óxido nítrico de un sujeto necesitado de tal inhibición mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del presente compuesto, inhibir selectivamente la síntesis de óxido nítrico producido mediante sintasa de óxido nítrico inducible sobre óxido nítrico producido por las formas

constitutivas de sintasa de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal inhibición mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, o VI, disminuyendo los niveles de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal administración una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX, disminuyendo los niveles de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, o IX.

Los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar, entre otras cosas, la inflamación en un sujeto, o para tratar otros desórdenes mediados por la sintasa de óxido nítrico, tales como, como un analgésico en el tratamiento del dolor y dolores de cabeza, o como un antipirético para el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar la artritis, incluyendo pero sin estar limitados a la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis gouty, la osteoartritis, el lupus eritematoso sistémico, la

~~22X~~
270

artritis juvenil, la artritis reumática aguda, la artritis enteropática, la artritis neuropática, la artritis soriática, y la artritis piogénica. Las condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja en inhibir la producción de NO de la L-arginina incluye las condiciones artríticas.

Los compuestos de la invención serán adicionalmente útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, (por ejemplo disminorrea), parto prematuro, tendinitis, bursitis, condiciones relacionadas con la piel tal como soriasis, excema, quemaduras, quemadura de solución, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, e inflamaciones postoperatorias que incluyen inflamación destructiva oftálmica tal como cirugía y cirugía refractiva. Los compuestos de la invención también serían útiles para tratar condiciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de inflamación y daño de tejidos en tales

enfermedades como enfermedades vasculares, dolores de cabeza, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de articulación neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de la materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que ocurre después de daño, isquemia de miocardio, y similares. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis, fotofobia ocular, y de inflamación y dolor asociado con daño agudo del tejido del ojo. De particular interés entre los usos de los compuestos de la presente invención es el tratamiento de glaucoma, especialmente donde los síntomas de glaucoma son causados por la producción de óxido nítrico, tal como daño nervioso mediado por óxido nítrico. Los compuestos serían también útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como aquella asociada con infecciones y fibrosis cística. Los compuestos serían útiles para el tratamiento de ciertos desórdenes del sistema nervioso central, tales como demencias corticales que incluyen enfermedad de

~~826~~
272

Alzheimer, y daños del sistema nervioso central que resultan de ataques, isquemia y trauma. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de desestrés respiratorio, síndrome de choque de endotoxina y ateroesclerosis. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de dolor, que incluye, pero no está limitado a dolor postoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor causado pro síndrome de articulación temperoramandibular, y dolor que resulta del cáncer. Los compuestos serían útiles para la prevención de demencias, tales como enfermedad de Alzheimer.

Además de ser útiles para el tratamiento de humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de finca, que incluyen mamíferos y otros vertebrados. Los animales más preferidos incluyen, caballos, perros, y gatos.

Los presentes compuestos también pueden ser útiles en co-terapias, parcialmente o completamente, en lugar de otras terapias convencionales anti-inflamatorias, tales como junto con esteroides, NSAID, inhibidores selectivos

de COX-2, inhibidores de metaloproteinasa de matriz, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas $LTB_4$ e inhibidores de $LTA_4$ hidrolasa.

Otras condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja al inhibir la inhibición de No incluyen isquemia cardiovascular, diabetes (tipo I o tipo II), falla cardiaca congestiva, miocarditis, ateroesclerosis, migraña, glaucoma, aneurisma aórtico, esofagitis de reflujo, diarrea, síndrome de intestino irritable, fibrosis cística, enfisema, asma, bronquihextasis, hiperalgesia (allodinia), isquemia cerebral, (ambos isquemia focal, ataque trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundario a la detención cardiaca), esclerosis múltiple y otros desórdenes del sistema nervioso central mediados por NO, por ejemplo enfermedad de Parkinson. Los desórdenes neurodegenerativos adicionales en los cuales la inhibición del NO puede ser útil incluyen degeneración nerviosa o necrosis de nervios en desórdenes tales como epoxia, hipoglicemia, epilepsia, y en casos de trauma del sistema nervioso central (SNC) (tales como daño de la espina dorsal y de la cabeza), convulsiones hiperbáricas de oxígeno y toxicidad, demencia, tal como, por ejemplo

demencia presenil, y demencia relacionada con SIDA, cachexia, corea de Sidenham, enfermedad de huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Korsakoff, imbecilidad relacionada con desórdenes de vasos cerebrales, desórdenes del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con síndrome premenstrual (SPM), ansiedad y choque séptico.

Los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento de dolor que incluye somatogénica (o nociceptiva o neuropática), tanto aguda como crónica. Un inhibidor de óxido nítrico puede ser usado en cualquier situación que incluye dolor neuropático para el cual el NSAID común o analgésico opiode serían tradicionalmente administrados.

Aún otros desórdenes o condiciones que serán ventajosamente tratados mediante los compuestos de la presente invención incluyen tratamiento de prevención de tolerancia a opiáceos en pacientes necesitados de analgésicos opiáceos prolongados, y tolerancia a la benzodiazepina en pacientes que toman benzodiazepinas, y otros tratamientos selectivos, por ejemplo, adición a nicotina, alcoholismo, y desórdenes de las comidas. Los

compuestos y métodos de la presente invención serán útiles en el tratamiento o prevención de síntomas de supresión de opiáceos, alcohol, o adicción al tabaco. Los compuestos de la presente invención también son útiles para evitar el daño de tejidos cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacteriales y antivirales.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para inhibir la producción de NO proveniente de L-arginina e incluye hipotensión sistémica asociada con choque séptico y/o tóxico inducido por una amplia variedad de agentes; terapia con citoquinas tales como TNF, IL-1 y IL-2; y como un adyuvante de inmunosupresión a corto plazo en terapia de trasplante.

Los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorectal, y cáncer del pecho, pulmón, próstata, vejiga, cerviz y piel. La presente invención está adicionalmente dirigida al uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y prevención de neoplasias. Las neoplasias serán tratables o evitables mediante los compuestos y métodos de la presente invención que

incluyen cáncer de cerebro, cáncer de hueso, una leucemia, tal como, por ejemplo leucemia crónica linfocítica, un linfoma, neoplasia derivada de célula hepitelial (carcinoma hepitelial) tal como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrintestinal tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado y cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cánceres urogenitales, tales como cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer vulvar, y cáncer de pulmón, cáncer de pecho, y cáncer de la piel, tales como células escamosas, melanoma, y cánceres de célula basal, y cáncer de próstata, carcinoma de célula renal, y otros cánceres conocidos que efectúan las células hepiteliales a través del cuerpo. Los compuestos de la presente invención serán efectivos también para el tratamiento de neoplasias derivadas de mesenquimal. Preferiblemente, la neoplasia a ser tratada se selecciona de cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer vulvar, cáncer de pulmón, cáncer de pecho y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y células basales. Los presentes compuestos y métodos también pueden se útiles para el tratamiento de

fibrosis que ocurren con terapia de radicación. Los presentes compuestos y métodos pueden ser útiles para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los presentes compuestos y métodos se pueden utilizar para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

El tratamiento en conjunto con un compuesto de la presente invención con otro agente antineoplástico produce un efecto sinérgico o alternativamente produce los efectos colaterales tóxicos asociados con quimioterapia mediante la reducción de dosis terapéutica de el agente causante del efecto colateral necesitado para la eficacia terapéutica o mediante la reducción directa de los síntomas de los efectos colaterales tóxicos causados por el agente que causa los efectos colaterales. Un compuesto de la presente invención será adicionalmente útil como un adyuvante de la terapia de irradiación para reducir los efectos colaterales para mejorar la eficacia. En la presente invención, otro agente se puede combinar terapéuticamente con un compuesto de la presente invención incluye cualquier agente terapéutico que es capaz de inhibir la enzima

ciclooxigenasa-2 ("COX-2"). Preferiblemente tales agentes inhibidores del "COX-2" inhiben el "COX-2" selectivamente con relación a la enzima ciclooxigenasa-1 ("COX-1"). Tal inhibidor "COX-2" es conocido como un "inhibidor selectivo COX-2". Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención puede ser terapéuticamente combinado con un inhibidor selectivo de "COX-2" en donde el inhibidor selectivo "COX-2" inhibe selectivamente el "COX-2" en una proporción de al menos 10:1 con relación a la inhibición de "COX-1", más preferiblemente al menos 30:1, y aún más preferiblemente al menos 50:1 en un ensayo in vitro. Los inhibidores selectivos "COX-2" útiles en combinación terapéutica con los compuestos de la presente invención incluyen celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil-3(2H)-piridazinona; descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 00/24719), o meloxicam. Un compuesto de la presente invención también puede ser ventajosamente utilizado en combinación terapéutica con una prodroga de un inhibidor selectivo de "COX-2", por ejemplo parecoxib.

279
~~333~~

Otro agente quimioterapéutico que será útil en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser seleccionado, por ejemplo, de la siguiente lista no comprensiva y no limitante:

Alfa-difluorometilornitina (DFMO), 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sodio, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, citarabina conjugados, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fludarabina fosfato, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidilo)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina kinasa, inhibidores de kinasa proteína tirosina, Taiho UFT, uricitina, Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida,

250

altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, Wakunaga CA- 102, carboplatina, carmustina, Chinoin - 139, Chinoin - 153, clorambucil, cisplatin, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de Erba distamicina, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, estramustina fosfato de sodio, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamida, iproplatina, iomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-01772, Yakult Honsha SN-22, spiromustine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatina, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinin, Ajinomoto AN-201-11, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antracicline, azino-micin-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C- 1027, caliquemicina,

cromoximicina, dactinomicin, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-i 02, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicin-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicin-A1, esperamicin-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudins, kazusamycina, quesarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, sparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical 55-981613, esteffimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fuji sawa WF-3405,

Yoshitomi Y-25024 zorubicina, alfa - caroteno, alfa-difluorometil - arginina, acitretina, Biotec AD-S, Kiorina AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplastona A10, antineoplastona A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston A52-1, Henkel APD, afidicolin glicilato, asparaginasa, Avarol, bacarin, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour B IM-23015, bisantreno, Bristo-Myers BMY-4048 1, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcorne BW-773, caracemida, carmetiazol clorhidrato, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, compuesto ICN 1259, compuesto ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, DABIS maleato, dacarbazina, datelliptinio, didemnin-B, dihaematoporfirin éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN - 9693, elliprabin, elliptinium acetato, Tsumura EPMTC, ergotamina, etoposido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178,

grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamina, isotretinoina, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp M-8110, American Cyanamid L-623, leucoregulin, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI(US) MAP, maricin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metil anilinoacridine, Molecular Genetics MGI - 136, minactivin, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivados de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, pancratistatina, pazelliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-I 15934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, péptido D ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, Efamol porfirina, probimano, procarbazina, proglumida, Invitron proteasa nexin I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline

SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, derivados de espirociclopropano, espiro germanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido de dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, withanolidas, Yamanouchi YM-534, uroguanilina, combretastatina, dolastatina, idarubicina, epirubicina, estramustina, ciclofosfamida, 9-amino-2-(S)-camptotecina, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestano, decapeptilo (triptorelin), o un ácido graso omega-3.

Ejemplos de agentes radio protectores que se pueden utilizar en una combinación de terapia con los compuestos de esta invención incluyen AD-5, adchnon, análogos de amifostina, detox, dimesna, 1-102, MM-159, dehidroalaninas N-aciladas-, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostina, WR- 151327, FUT - 187, cetoprofen transdérmico, nabumetona, dismutasa (quirón) y dismutasa

superóxido Enzon.

Los compuestos de la presente invención también serán útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes relacionados con angiogénesis o condiciones, por ejemplo, crecimiento de tumor, metástasis, degeneración macular o y ateroesclerosis.

En una modalidad adicional, la presente invención también suministra combinaciones terapéuticas para el tratamiento o prevención de desórdenes oftálmicos o condiciones tales como glaucoma. Por ejemplo los compuestos de la presente invención ventajosamente serán utilizados en combinación terapéutica con una droga que reduce la presión intraocular de paciente afligidos con glaucoma. Tales drogas que reducen la presión intraocular incluyen sin limitación; latanoprost, travoprost, bimatoprost, o unoprostol. La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más una droga reductora de presión intraocular será útil porque cada una se cree que logra sus efectos al efectuar un mecanismo diferente.

En otra combinación de la presente invención los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación terapéutica con un anti hiperlipidémico o una droga que disminuya el colesterol tal como una droga anti-lipidémica benzotiepina o benzotiazepina. Ejemplos de drogas anti-hiperlipidémicas de benzotiepina útiles en la presente combinación terapéutica se pueden encontrar en la patente estadounidense No. 5,994,391, incorporada aquí como referencia. A algunas drogas antilipidémicas de benzotiazepina se describen en la WO 93/16055. Alternativamente, la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol útil en la combinación con un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de HMG Co-A reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG Co-A reductasa útiles en la presente combinación terapéutica incluyen, individualmente, benfluorex, fluvastatina, lovastatina, provastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, ZD-9720 (descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 para la sal de calcio; CAS No. 147098-18-8 para la sal de sodio; descritas en la patente Europea No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), o NK-104 (CAS No. 141750-63-2). La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más un antilipidémico o una

droga que disminuya el colesterol será útil, por ejemplo, para reducir el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas en los vasos sanguíneos. Por ejemplo, las lesiones ateroescleróticas a menudo se inician en sitios inflamados en vasos sanguíneos. Se establece que la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol reduce el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas al disminuir los niveles de lípidos en la sangre. Sin limitar la invención a un mecanismo simple de acción, se cree que una forma de los compuestos de la presente invención trabajarán en concierto para suministrar control mejorado de lesiones ateroescleróticas mediante, por ejemplo, reducción de la inflamación de los vasos sanguíneos en concierto con la disminución de los niveles de lípidos en la sangre.

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación con otros compuestos u otras terapias para el tratamiento de condiciones nerviosas centrales o desórdenes tales como migraña. Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación terapéutica con cafeína, un agonista 5-HT-1B/1D (por ejemplo, un triptano, tal como sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano,

288
342

almotriptano, o frovatriptano), un antagonista D4 dopamina (por ejemplo sonepriprazol), aspirina, acetaminofén, iburpofeno, indometacina, naproxen sodio, isometepteno, dicloralfenazona, butalbital, un alcaliode ergot (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, bromocriptina, ergonovina, o metil ergonovina), un antidepresivo tricíclico (amitriptilina o nortriptilina), un antagonista cerotonérgico (por ejemplo metilsergida o ciproheptadina), un antagonista beta-adenérgico (por ejemplo propanolol, timolol, atenolo, nadolol, o metprolol), o un inhibidor de monoamina oxidasa (por ejemplo fenelsina o isocarboxasid).

Una modalidad adicional suministra una combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención con un compuesto opioide. Los compuestos opioides útiles en esta combinación incluyen sin limitación, morfina, metadona, hidromorfona oximorfona, levorfanol, levalorfan, codeina, dihidrocideina, dihidrohidroxicodeína, pentazocina, hidrocodona, oxicodona, nalmefene, etorfina, levorfanol, fentanil, sufentamil, DAMGO, butorfanol, buprenorfina, naloxona, naltrexona, CTOP, diprenorfina, β-furaltrexamina,

289
2X3

naloxonacina, nalorfina, pentazocina, nalbufina, naloxona, benoilhidrazona, bremazozina, etilcetociclazocina, U50,488, U,69,593, espiradolina, nor-binaltorfimina, naltrindole, DPDPE, [D-la$^2$, glu$^4$]deltorfina, DSLET, met-encefalin, leu-encefalin, beta-endorfina, dinorfin A, dinorfin B, y alfa-neoendorfina. Una ventaja a la combinación de la presente invención con un compuesto opioide es que los presentes compuestos de la invención permitirán una reducción de la dosis del compuesto opioide, reduciendo de esta manera el riesgo o severidad de los compuestos colaterales del opioide, tales como la adicción a los opioides.

**Definiciones**

El término "alquilo", solo o en combinación significa un radical acíclico alifático, lineal o ramificado, preferiblemente que contiene entre uno a cerca de 10 átomos de carbono y más preferiblemente que contiene entre 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden ser sustituidos opcionalmente con grupos como se define enseguida. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, cloroetilo, hidroxietilo, n-propilo. Isopropilo, n-butilo, cianobutilo, isobutilo,

290
~~24X~~

sec-butilo, terc-butilo, pentilo, aminopentilo, iso-amilo, hexilo, octilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo acíclico no saturado, lineal o ramificado, y que se caracteriza porque contiene al menos un enlace doble. Tales radicales contienen entre dos a cerca de 6 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 a cerca de 4 átomos de carbono, más preferiblemente entre 2 a cerca de 3 átomos de carbono. Los radicales alquenilo pueden ser sustituidos opcionalmente con grupos como se define más abajo. Ejemplos de tales radicales alquenilo incluyenpropenilo, 2-cloropropilenilo, buten-1-ilo, isobutenilo, penten-1-ilo, 2-metilbuten-1-ilo, 3-metilbuten-1-ilo, hexen-1-ilo, 3-hidroxihexen-1-ilo, etén-1-ilo, y octen-1-ilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico no saturado lineal o ramificado, en que este contiene uno o más enlaces triples, tales como radicales que contienen entre dos o a cerca de 6 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 a cerca de 4 átomos de carbono, más preferiblemente entre 2 a 3 átomos de carbono. Los radicales alquinilo pueden ser sustituidos

291
ZKF

opcionalmente son grupos como se define más abajo. Ejemplos de radicales alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, pentin-2-ilo, 4-metoxipentin-2-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-1-ilo, hexin-2-ilo, hexin-3-ilo, 3,3-dimetilbutin-1-ilo y similares.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente enlazado.

El término "alcoxi" significa un radical que comprende un radical alquilo que está enlazado a un átomo de oxígeno, tal como un radical metoxi. Más preferidos los radicales alcoxi son radicales "alcoxi inferiores" que tienen entre 1 a cerca de 10 átomos de carbono. Todavía mas preferido los radicales alcoxi que tienen entre 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de tales radicales incluyen el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxo.

La frase "opcionalmente sustituido" significa que el radical indicado puede, pero no requiere ser sustituido por hidrógeno. Así, la frase "opcionalmente sustituido por uno o más" significa que si una sustitución se hace

292
246

en la parte indicada, más de una sustitución es contemplada también. A este respecto, si más de un sustituyente opcional existe, cualquier sustituyente puede ser seleccionado, o una combinación de sustituyentes puede ser seleccionado, o más de uno del mismo sustituyente puede ser seleccionado. Como vía de ejemplo y sin limitar la invención, la frase "alquilo con 1 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halo o alcoxi" debería entenderse que significa, por ejemplo, que el metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo pueden todos estar en posiciones sustituibles: por hidrógeno, fluorina, clorina u otro halógeno, metoxi, etoxi, proporxi, isobutoxi, tert-butoxi, pentoxi u otros radicales alcoxi, y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limtiativos incluyen: propilo, iso-propilo, metoxipropilo, fluorometilo, fluoropropilo, 1-fluoro-metoximetilo y similares.

Aunque los grupos protectores de hidrógeno se muestran ilustrativamente, como, t-butoxicarbonilo, o t-BOC, cualquier grupo protector de nitrógeno se puede sustituir en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Numerosos grupos amino protegidos útiles en la presente invención son descritos por Theodora W. Greene y

293
24)

Peter G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición., Joh Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). Por ejemplo NZ puede ser un grupo 4-clorobenzilimino. En una modalidad de la presente invención, el grupo amino protegido es cualquier grupo tal que resulte de la reacción de un aldehido con un grupo amino correspondiente para formar una base Schiff. Una gran variedad de reactivos de desprotección pueden ventajosamente ser utilizados en la presente invención para efectuar la conversión del intermedio al compuesto deseado. Muchos de tales reactivos de desprotección se describen por Green y Wuuts, *supra*. Por ejemplo, cuando el grupo amino protegido es un grupo 4-clorobenzilamino o un grupo t-butoxicarbonilamino, preferiblemente el reactivo de desprotección es un ácido. Algunos de los agentes de desprotección ácida útiles incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido fosforoso, y ácido acético.

Cuando un compuesto se describe mediante ambas estructuras y nombres, el nombre se pretende que corresponda a la estructura indicada y similarmente la

294
2x8

estructura se pretende que corresponda con el nombre indicado.

El término "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición terapéutica o un desorden descrito en la presente descripción por ejemplo ateroesclerosis, dolor, inflamación, migraña, neoplasia, condiciones relacionadas con angiogénesis o desórdenes del mismo, u otras condiciones indicadas. Tal administración acompaña a la coadministración de dos o más agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal que en una cápsula única, u otros medios de suministros) que tengan una proporción fijada de los ingredientes activos o en cápsulas múltiples separadas (u otros medios de suministro) para cada ingrediente activo. Adicionalmente, tal administración también acompaña el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. Cualquiera caso, el régimen de tratamiento suministrará los efectos beneficiosos de la combinación de drogas en el tratamiento de condiciones o desórdenes descritas aquí.

295
2149

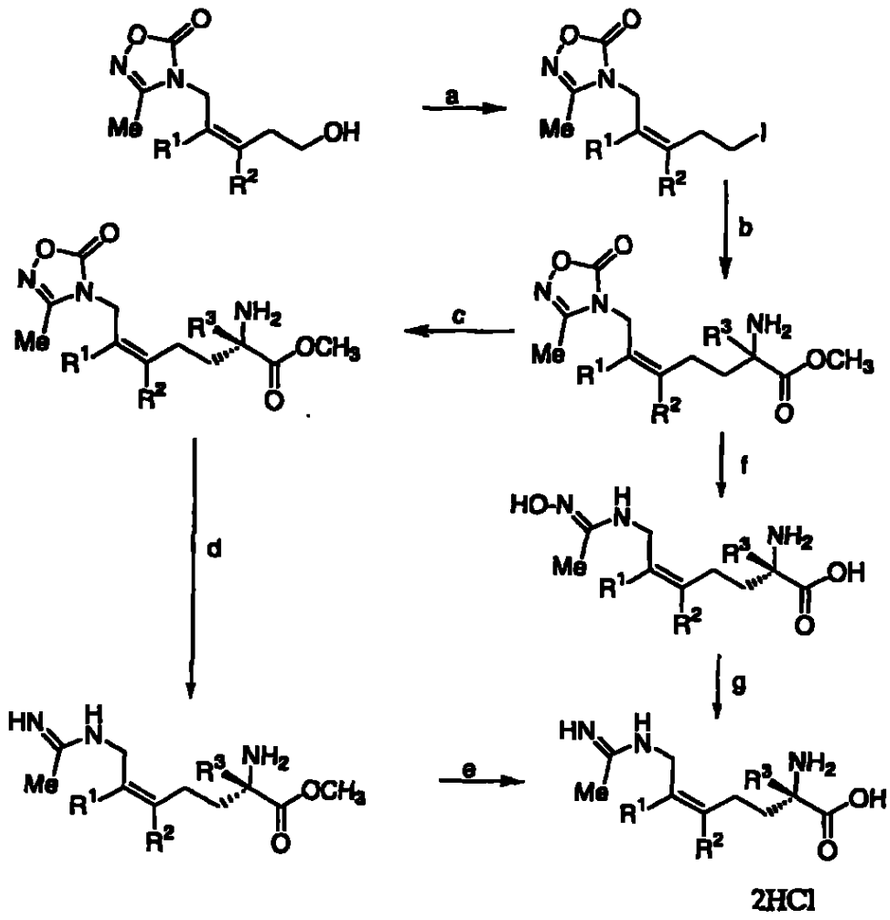
La frase "terapéuticamente efectivo" en el contexto de la terapia de combinación tiene el propósito de calificar la cantidad combinada de los ingredientes activos en la terapia de combinación. Esta cantidad combinada logrará el objetivo de reducir o eliminar la condición indicada, o aliviar los síntomas en la condición indicada.

**Ejemplos Ilustrativos**

Los siguientes esquemas de síntesis y ejemplos son mostrados para propósitos ilustrativos y de ninguna manera tienen el propósito de limitar el alcance de la invención. En donde los isómeros no estén definidos, la utilización de métodos de cromatografía apropiados proporcionarán los isómeros individuales.

~~320~~
296

**Esquema Genérico 1**




a) cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazol, $I_2$

b) 1. NMP, BTPP, un metil apropiado N-[(3,4-diclorofenil)metileno]alaninato

2. HCl acuoso

c) cromatografía quiral

d) polvo de Zn, ácido acético, agua, calor

~~297~~
297

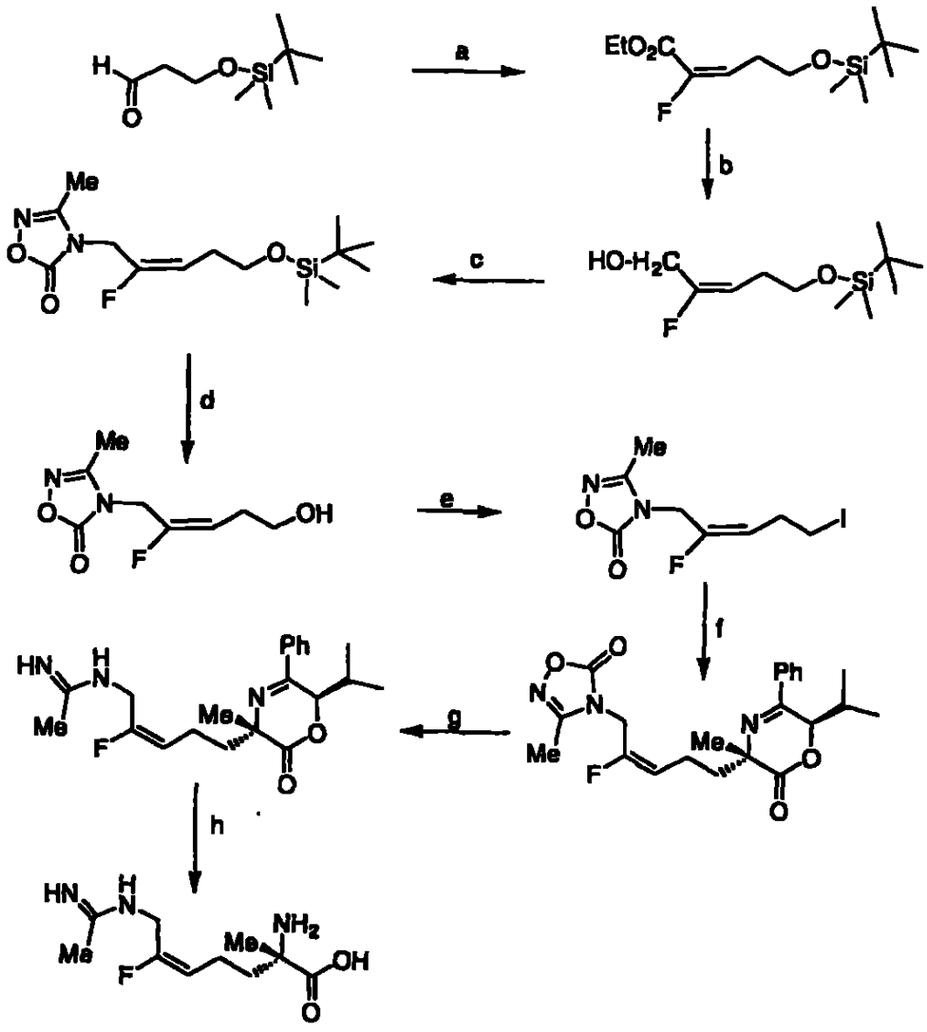
e) HCl acuoso, calor

f) NaOH acuoso

g) Catalizador Lindlar con $H_2$ o catalizador Lindlar, MeOH o Pd negro, MeOH o Zn, HOAc.

298
EJ2

**Esquema 2**




a) trietil 2-fluorofosfonoacetato, n-butil litio, THF y hexano

b) $NaBH_4$, metanol, agua

~~253~~
299

c) Trifenilfosfina soportada en polímero, 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ina, dietilazodicarboxilato, THF

d) Ácido acético: THF: $H_2O$ (3:1:1)

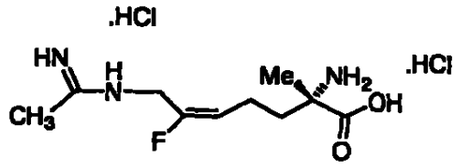
e) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazol, $I_2$

f) (3S, 6R)-6-isopropil-3-metil-5-fenil-3,6-dihidro-2H-1,4-oxazin-2-ona, BEMP, 1-metil-2-pirrolidonona

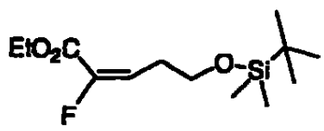
g) catalizador Lindlar, metanol, calor

h) CHl acuoso, calor.

**Ejemplo 1**




**Dihidrocloruro de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**



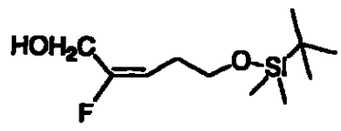
**Ejemplo 1A)** A una solución fría (-78° C) de trietil 2-fluorofosfonoacetato (25,4 g, 185 moles) en 100 mmoles de THF se agregó n-butil litio (63 ml de 1,6 M en hexano, 101 mmoles). Esta mezcla fue agitada a -78° C durante 20 minutos produciendo una solución amarillo brillante. Una solución del crudo 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propanal (*J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1139-1148) (20,0 g, 105 mmoles) en 120 ml de THF fue entonces agregado gota a gota durante 10 minutos, y la mezcla resultante fue agitada durante 1,5 horas a -78° C, a cuyo tiempo se hizo el análisis por cromatografía de capa delgada (5% de acetato de etilo en hexano) mostró que no había material de partida restante. La reacción fue calmada a -78° C con $NH_4Cl$ acuoso saturado (150 ml). La capa orgánica fue recolectada y la capa acuosa fue extraída con éter de dietilo (300 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (200 ml), secado sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados. El material crudo fue filtrado a través de un tapón de gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano (2 l) para dar 14,38 g (52% del producto deseado éster de etilo de ácido (2E)-5-[[(1,1-dimetiletil)di-metilsilil]oxi]-2-fluoro-2-pentenoico como un aceite claro. $^1H$ RMN y $^{19}F$ RMN indicaron que el

producto aislado tenía una proporción aproximada E:Z de 95:5.

HRMS calculado para $C_{12}H_{26}FO_3$: m/z = 277,1635 $[M+H]^+$, encontrado: 277,1645.

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 0,06 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,31 (q, 2H), 6,0 (dt, vinil, 1H).

$^{19}F$ RMN ($CDCl_3$) δ -129,78 (d, 0,05 F, J = 35 Hz, 5% isómero Z), -121,65 (d, 0,95 F, J = 23 Hz, 95% isómero E).




**Ejemplo 1B)** A una solución del **Ejemplo -1A** (6,76 g, 24,5 mmoles) en 100 ml de metanol a temperatura ambiente se agregó $NaBH_4$ sólido (4,2 g, 220 mmoles) en 1,4 g porciones durante 3 horas. Después de 3,5 horas se agregó agua (10 ml). $NaBH_4$ sólido adicional (4,2 g, 220 mmoles) fueron agregados en 1,4 g de porciones durante tres

~~276~~

302

horas. La reacción fue calmada con 150 ml de $NH_4Cl$ acuoso saturado y extraída con dietiléter (2 x 250 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas. El material crudo, 4,81 g de un aceite claro, fue purificado por cromatografía de columna de destello sobre del de sílice eluyendo con 10% de acetato de etilo en hexano para dar 2,39 g (42%) del producto deseado (2E)-5-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-fluoro-2-penten-1-ol como un aceite claro, que contenía una proporción E:Z aproximadamente de 93:7 por $^{19}F$ RMN.

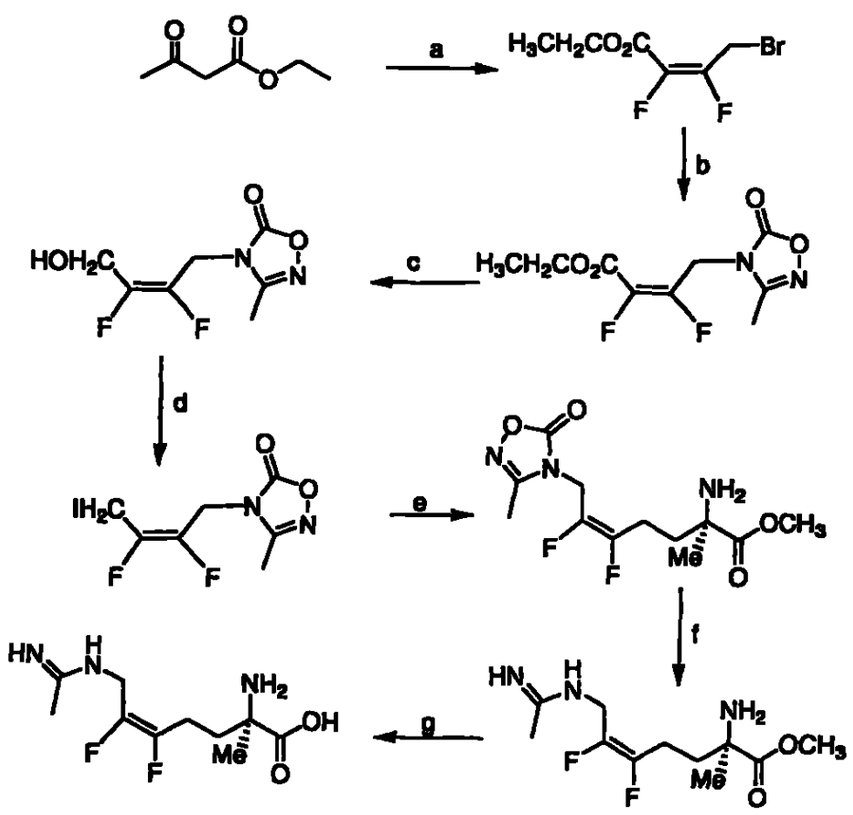
HRMS calculado para $C_{11}H_{24}FO_2Si$: m/z = 325,1530 $[M+H]^+$, encontrado: 235,1536.

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) δ 0,06 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 2,35 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,19 (dd, 2H), 5,2 (dt, vinil, 1H).

$^{19}F$ RMN ($CDCl_3$) δ -120,0 (dt, 0,07 F, 7% isómero Z), -109,82 (q, 0,93 F, J = 21 Hz, 93% isómero E).

302
303

**Esquema 8**




a) 1. DAST

2. NBS, benzoilperóxido

b) Sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, DMSO, calor

c) DIBAL-H, THF

d) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazol, $I_2$

323.

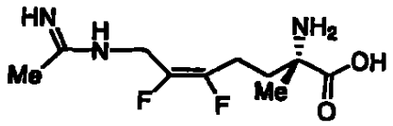
304

e) Zn/CuI/CuCN, THF; metil(S)-2-yodometil-N-Boc-alaninato

f) Polvo de Zn, ácido acético, agua, calor

g) HCl acuoso, calor

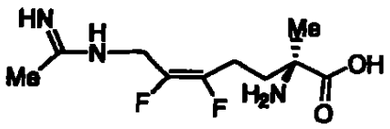
**Ejemplo 9**




2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

**Ejemplo 10**

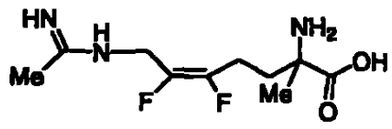



2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

~~304~~
305

**Ejemplo 11**

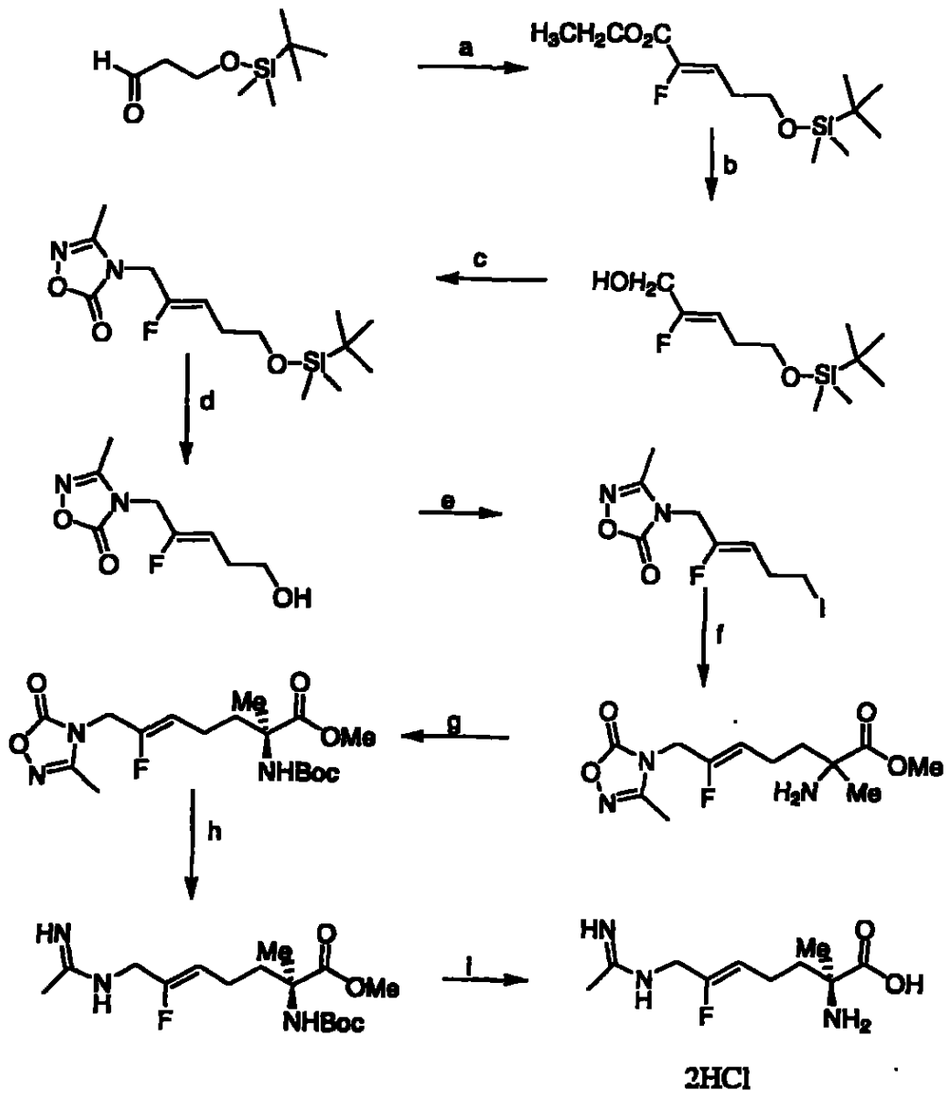



2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

~~305~~
306

**Esquema 9**




a) Trietil 2-fluorofosfanoatoacetato, DBU, THF y hexano

b) $NaBH_4$, metanol, agua

~~306~~
307

c) Trifenilfosfina soportada en polímero, 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, dietilazodicarboxilato, THF

d) Ácido acético: THF: $H_2O$ (3:1:1)

e) Cloruro de metileno, $PPh_3$, imidazo, $I_2$

f) 1. NMP, BEMP, metilN-[(4-clorofenil)metileno]alaninato.

2. HCl acuoso

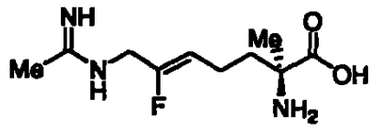
g) 1 $CH_2Cl_2$, di-t-butil carbonato, trietilamina.

2. Cromatografía quiral

h) Polvo de Zn, ácido acético, metanol, calor

i) HCl acuoso, calor

**Ejemplo 12**

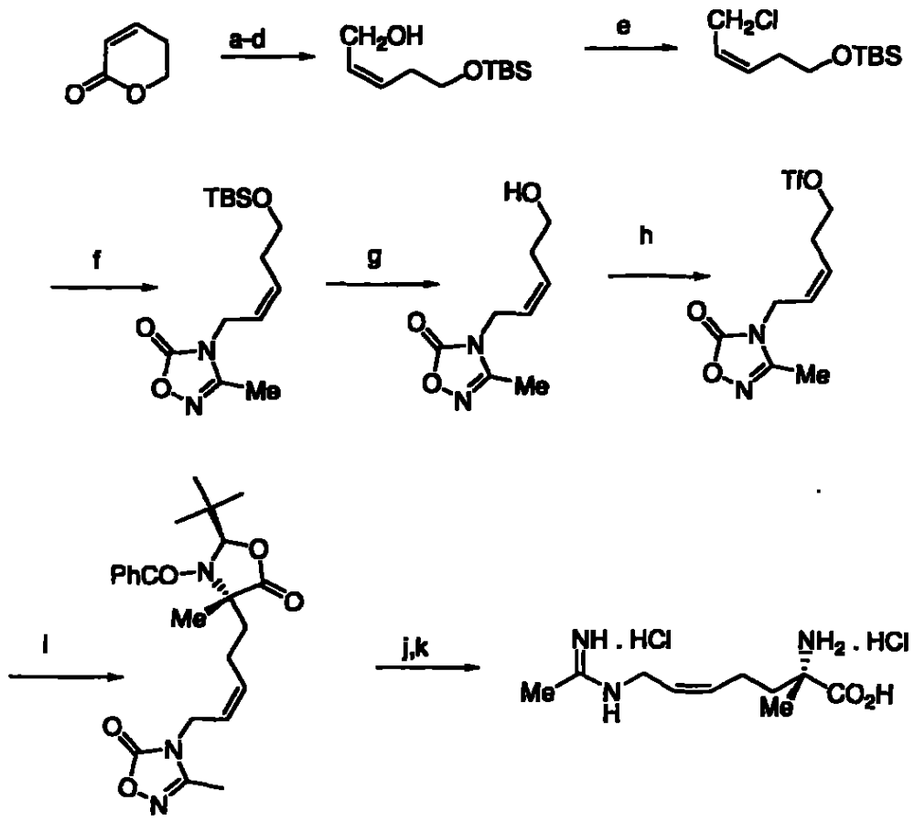



2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

~~307~~
308

**Esquema 10**




a) KOH

b) MeI

c) TBSCl

d) DIBAL

e) MsCl

f) Sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxazolin-5-ona

g) AcOH

h) $Tf_2O$

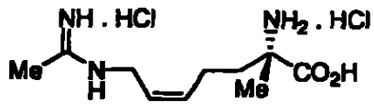
309

i) KHMDS/(2S,4S)-3-benzoil-2-t-butil-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona

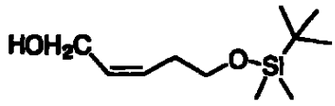
j) Catalizador Lindlar

k) HCl al 6N

**Ejemplo 13**

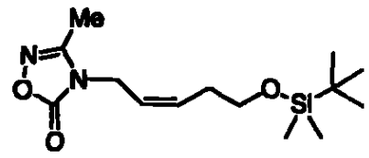



**Diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

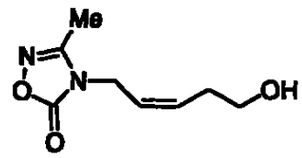



**Ejemplo-13A)** El compuesto titulado, (Z)-5-t-butildimetilsililoxi-2-penten-1-ol, fue preparado a partir de 5,5-dihidro-2-pirona (Aldrich) por el método de Harold, Mohr y Tamm Helvetica Chimica Acta 66,2, 2983 744-754.

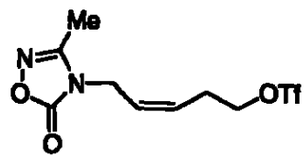
~~309~~
310



Ejemplo-13B) A una solución del Ejemplo-13A (720 mg, 3,3 moles) en $CH_2Cl_2$ (25 ml) se agregó $Et_3N$ (525 mg, 5,3 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (561 mg, 4,90 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a 0° C y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. $CH_2Cl_2$ adicional fue agregado. La solución fue extraída con $NaHCO_3$ y salmuera antes de que fuera secada para proporcionar 790 mg de un aceite amarillo. El aceite fue disuelto en DMF (20 ml) y sal de Na de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona (513 mg, 3,7 mmoles) fue agregada a la mezcla de reacción. La solución resultante fue agitada a 50° C durante 16 horas. El disolvente fue removido en vacío y el residuo fue particionado entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica fue secada ($Na_2SO_4$) y concentrada para proporcionar un aceite el cual fue purificado por cromatografía de columna de destello sobre gel de sílice eluyendo con éter:hexano (1:1) para dar 780 mg (79%) del producto deseado de amidina cíclica Z-alílica protegida como un aceite claro que contenía solamente el isómero Z deseado por $^1$RMN.

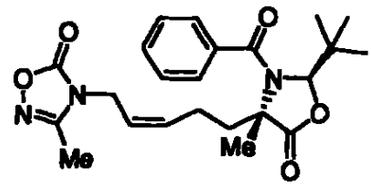



**Ejemplo-13C)** Una solución del **Ejemplo-13B** (100 mg, 0,34 mmoles) en una mezcla de ácido acético (1 ml), THF (3 ml) y agua (1 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante fue concentrada en vacío hasta que dio un aceite el cual fue disuelto en EtOAc. La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ saturada, secada ($Na_2SO_4$), filtrada y evaporada para dar 80 mg (cantidad) del producto titulado de alcohol deseado como un aceite sin color claro.




**Ejemplo-13D)** A una solución de $CH_2Cl_2$ (3 ml) del **Ejemplo-13C** (80 ml, 0,43 mmoles) se agregó $Et_3N$ (44 mg) y anhídrido tríflico (146 mg, 0,52 mmoles) a 0° C, la mezcla fue agitada durante 1,5 horas. La solución fue concentrada en vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna de destello sobre gel de

sílice eluyendo con EtOAc: hexano (1:1) para dar 62 mg (44%) del producto de triflato deseado como un aceite claro.




**Ejemplo-13E)** A una solución en THF (10 ml) de (2S,4S)-3-benzoil-2-t-butil-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona (Ref.) (532 mg, 2,04 mmoles) a -78° C se agregó KHMDS (4,48 ml, 2,2 mmoles, 0,5 M en THF). La solución coloreada de naranja resultante fue agitada durante 15 minutos seguidos por la adición del producto del ejemplo-13D (580 mg, 1,8 mmoles). La solución resultante se le permitió calentarse a temperatura ambiente seguida por la adición de $KHSO_4$ (10%, 1,5 ml) de salmuera y EtOAc. La capa orgánica fue separada, secada y concentrada en vacío para producir 960 mg de un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por cromatografía de destello sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc: hexano (1:1) para dar 138 mg (18%) del producto titulado alquilatado deseado como un aceite claro.

312

313

**Ejemplo-13)** A una solución en metanol (10 ml) del producto del **Ejemplo-13E** (138 mg, 0,32 mmoles) se agregó el catalizador Lindlar (260 mg). La suspensión agitada fue puesta en reflujo durante dos hors y luego enfriada a temperatura ambiente. El catalizador fue removido por filtración a través de celita, y el filtrado fue limpiado para dar el producto de amidina desprotegido deseado como un aceite amarillo pálido. Una solución del aceite amarillo en HCl (6N, 10 ml) fue puesto en reflujo durante 1,75 horas. El disolvente fue removido en vacío y la espuma resultante fue purificada por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 30 minutos de 0 a 40% de $CH_3CN/H_2O$ (0,25% de ácido acético). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y concentradas hasta una espuma. Para dar 34 mg (20%) del producto titulado.

MS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214 $[M+H]^+$, encontrado: 214. (100%)

El producto monclorhidrato fue disuelto en HCl al 1N y el disolvente fue removido en vacío (2X) para dar el producto deseado dihidrocloruro de ácido (2S, 5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico.

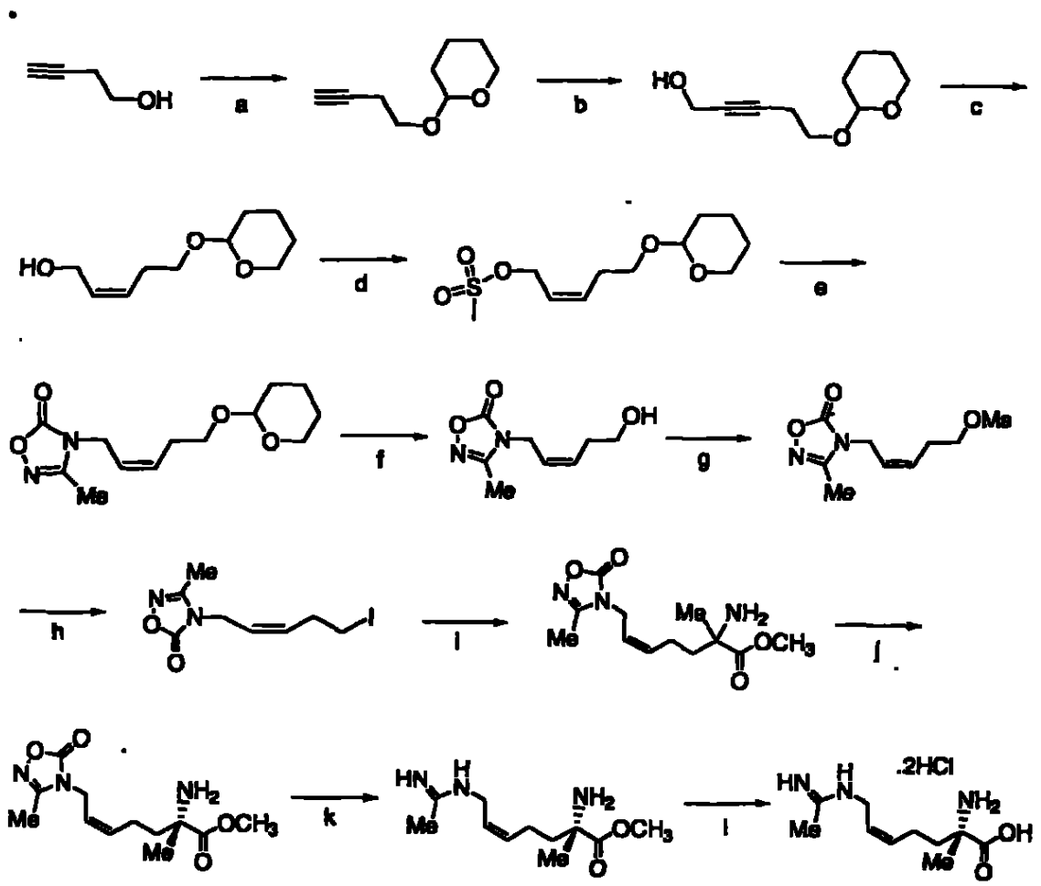
~~313~~
314

MS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214 $[M+H]^+$, encontrado: 214. (100%)

1H RMN (D2O) δ 1,40 (s, 3H), 1,5-2,0 (m, 4H) 1,90 (s, 3H), 3,35 (m, 2H) 5,15-5,25 (m, vinil, 1H), 5,30-5,45 (m, vinil, 1H).

~~314~~
315

**Esquema 11**




a) 3,4-dihidro-2-H-H-pirtan, conc. HCl

b) EtMgCl, $(CH_2O)n$, THF TBSCl

c) Lindlar/$H_2$

d) MsCl, $Et_3N$, THF

e) Na sal de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona, DMF

f) PTSA, MeOH

~~315~~
316

g) MsCl, N $Et_3$, THF

h) NaI, acetona

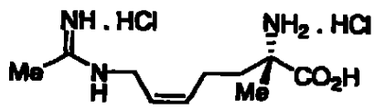
i) Metil éster de ácido 2-[(3,4-dicloro-benzilideno)-amino]propiónico, $Cs_2CO_3$, DMF, 2-PTSA

j) Separación quiral

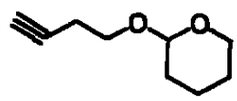
k) Catalizador Lindlar, ácido fórmico

l) HCl

**Ejemplo 14**




**Diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

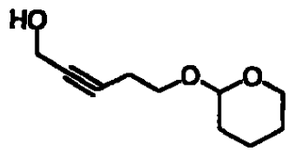



**4-[(tetrahidropiranil)oxi]butino**

**Ejemplo 14A)** Una mezcla de 4-dihidro-2H-piridina (293,2 g, 3,5 mmoles) y HCl concentrado (1,1 ml) fue enfriado a 5° C. mientras que se continuó enfriando

~~316~~
317

externamente, se agregó 3-butin-1-ol (231,5 g, 3,3 mmoles) durante un periodo de 30 minutos permitiendo que la temperatura alcanzara 50° C. La reacción fue mantenida con mezclado a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de que fuera diluido con MTBE (1,0 l). La mezcla resultante fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 150 ml). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para proporcionar 500 g (98% de producción de crudo) del producto; G% de área de GC 96%.

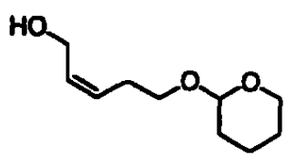



**5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-in-1-ol**

**Ejemplo 14B)** A una solución del producto 4-[(tetrahidropiranil)oxi]butina del **Ejemplo 14A** (50,0 g, 0,33 moles) en THF (125 ml) se agregó una solución de EtMgCl en THF (242 ml, 0,48 moles) bajo atmósfera de nitrógeno sobre un periodo de 30 minutos, permitiendo que la temperatura se eleve a 48° C. La mezcla fue calentada adicionalmente a 66° C y fue mantenida a esta temperatura

~~317~~
318

durante dos horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se agregó para formaldehido (14,5 g, 0,48 moles) (un pequeño exotermo fue observado) y la mezcla resultante fue calentada a 45° C. Después de una hora de controlar la temperatura entre 45 a 55° C, la mezcla se volvió clara. En este punto, la mezcla fue calentada hasta 66° C y agitada durante 2,5 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se agregó cloruro de amoniaco saturado (125 ml) lentamente durante 30 minutos (un exotermo fuerte fue observado) manteniendo la temperatura por debajo de 40° C. La fase líquida fue separada por decantación; se agregó acetato de etilo (250 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera (2 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para proporcionar 51 g de un aceite coloreado amarillo claro (85% de producto crudo); % de área GC = 88% de producto titulado, 6% de material de partida.

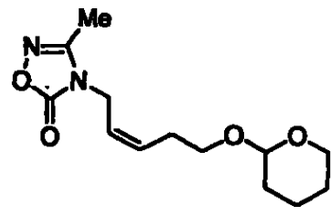


318
319

**5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol**

**Ejemplo 14C)** A una botella Parr de 500 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, fue cargado el producto 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-in-1-ol del ejemplo 14B (40,2 g, 0,22 mmoles), el catalizador Lindlar (2,0 g), etanol (120 ml), hexano (120 ml), y 2,6-lutidina (457 mg). La mezcla de reacción fue purgada cinco veces cada vez con nitrógeno y gas hidrógeno. La botella Parr fue presurizada con hidrógeno hasta 5 psi y agitada hasta que el 98% del hidrógeno teórico fue consumido. El hidrógeno fue liberado de la vasija y la reacción fue purgada con nitrógeno cinco veces. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Solka Floc y el catalizador fue enjuagado con etanol (2 x 50 ml). El filtrado y los enjuagados fueron combinados y concentrados bajo presión reducida para proporcionar 40,3 g (99 % de rendimiento) del material titulado como un aceite coloreado amarillo (% de área GC = 96%).

~~319~~
320

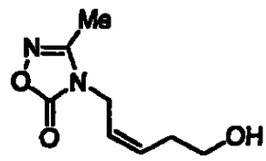



**3-metil-4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

**Ejemplo 14D)** A una solución del producto 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol del Ejemplo 14C (11,8 g, 0,06 moles) en tolueno (42 ml) se agregó trietilamina (6,4 g, 0,063 moles). La mezcla fue enfriada a -5° C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (7,3 g, 0,63 moles) por medio de una jeringa a una proporción tal que se mantenía la temperatura de la vasija por debajo de 10° C. La mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla fue filtrada por succión y enjuagada sobre el filtro con tolueno (2 x 20 ml). El filtrado y los lavados fueron agregados a una mezcla de sal de sodio de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona (8,6 g, 0,063 moles) en DMF (10 ml). La mezcla fue agitada con un agitador mecánico y calentada a 450 C durante 5 horas. Se agregó agua (40 ml) y la mezcla

~~320~~
321

fue agitada durante 5 minutos y luego las capas fueron separadas. La capa de tolueno fue lavada con agua (3 x 20 ml), secada sobre $MgSO_4$ y concentrada para proporcionar 16,5 g (97,3%) del producto crudo coloreado naranja (el % de área GC consistió de 71% del producto del título, 18% tolueno, y 4% de una impureza).

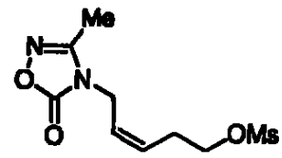



**4-(5-hidroxi-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

**Ejemplo 14E)** A una solución del producto 3-metil-4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enil]-4H-[1,2,4]oxadi-az-ol-5-ona del **Ejemplo 14D)** (16 g, 0,06 moles) en metanol (48 ml) se agregó ácido p-toluenosulfónico (0,34 g, 2,0 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó bicarbonato de sodio (0,27 g, 3,0 mmoles) y la mezcla fue concentrada sobre un evaporador giratorio. El residuo fue diluido con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y la mezcla

322

resultante fue extraída con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos fueron combinados y lavados con agua (2 x 25 ml), secado sobre $MgSO_4$, y concentrados para proporcionar 8,4 g del crudo, un producto titulado como aceite coloreado naranja (% de área GC = 80%).




**Éster de ácido metanosulfónico 5-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-pent-3-enil**

**Ejemplo 14f)** A una solución del producto 4-(5-hidroxi-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona del **Ejemplo 14E** (8,27 g, 0,045 moles) en cloruro de metileno (33 ml) se agregó trietilamina (5,0 g, 0,49 moles). La mezcla fue enfriada a -5° C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (5,5 g, 0,048 moles) a tal velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 8° C. El baño de enfriamiento fue removido y la mezcla fue agitada durante tres horas a medida que se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (15 ml) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos y luego las capas

322
323

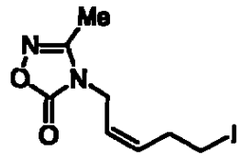
fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con agua (10 ml), secada sobre $MgSO_4$, y concentrada para dar un residuo coloreado en ámbar claro. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (8 ml) y mantenido a 5° C durante la noche. Los sólidos precipitados fueron filtrados retirados por succión y enjuagados sobre el filtro con un volumen, mínimo de acetato de etilo y luego secados al aire sobre el filtro para proporcionar 6,8 g (58% del producto) del producto titulado.

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 5.76 (dtt, J=10.9, 7.5, 1.5 Hz, 1H), δ 5.59 (dtt, J=10.9, 7.0, 1.5 Hz, 1H), δ 4.31 (t, J=6.3 Hz, 2H), δ 4.27 (dd, J=7.0. 1.5 Hz, 2H), δ 3.04 (s, 3H), δ 2.67 (q, J=6.7 Hz, 2H), δ 2.28 (s, 3H)

$^{13}$C ($CDCl_3$) δ 159.0, 156.3, 129.9, 125.1, 68.4, 38.9, 37.2, 27.5, 10.2.

IR ($cm^{-1}$) 1758, 1605, 1342,1320,1170.

Anal. Calcd. for $C_9H_{14}N_2O_5S$: C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68. Found: C, 41.15; H, 5.41; N, 10.51.

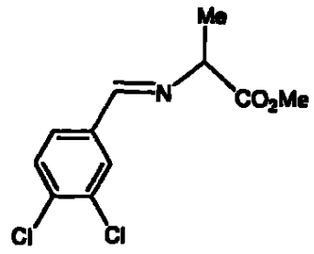



4-(5-yodo-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

~~323~~

324

**Ejemplo 14G)** A una solución de ácido metanosulfónico de éster 5-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-pent-3-enil del producto del Ejemplo 14F (20,0 g, 0,076 moles) en acetona (160 ml) se agregó yoduro de sodio (17,15 g, 0,114 moles). La mezcla fue calentada hasta reflujo y fue agitada durante tres horas. Calentamiento externo fue detenido y la mezcla fue mantenida a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron removidos por filtración y enjuagados sobre el filtro. El filtrado y el lavado fueron combinados y concentrados y el residuo heterogéneo fue extraído con acetato de etilo (120 ml). La capa orgánica fue lavada con agua (60 ml), una solución acuosa al 15% de tiosulfato de sodio (60 ml) y agua (60 ml); secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida para proporcionar 22,1 g (98% de producto) del producto de aceite titulado.

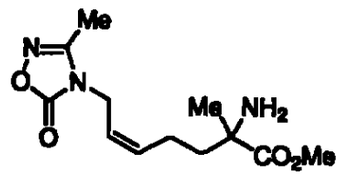



**Metil éster de ácido 2-[(3,4-dicloro-benzilideno)-amino]propiónico**

~~324~~
325

**Ejemplo 14H)** A una suspensión agitada mecánicamente de clorhidrato de éster L-alanina metilo (200,0 g, 1,43 moles) en cloruro de metileno (2,1 L) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó trietilamina (199,7 ml, 1,43 moles) sobre 12 minutos (durante la adición de sólidos parcialmente disueltos y luego precipitados). Después de 10 minutos, se agregó 3,4-diclorobenzaldehido (227,5 g, 1,30 moles) y sulfato de magnesio (173,0 g, 1,43 moles) (temperatura incrementada 6° C durante 30 minutos). Después de 2,5 horas, la mezcla f ue filtrada, el filtrado fue lavado con agua (1 x 1L) y salmuera (1 x 500 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para dar 313,3 g, 92,4% de producción del producto de aceite.

**$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.53 (d, 3H). Anal. Calcd for $C_{11}H_{11}Cl_2NO_2$: C, 50.79; H, 4.26; Cl, 27.26; N, 5.38. Found: C, 50.37; H, 4.10; Cl, 26.87; N, 5.38.**



**Metil éster de ácido Rac-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico**

**Ejemplo 14I) Método A.** Una solución del producto del **Ejemplo 14G** (114,2 g, 0,039 moles) y el tipo del **Ejemplo 14H** (151,5 g 0,58 mol) en dimetilformamida (1,4 l) bajo atmósfera de nitrógeno fue enfriado a -8° C. se agregó luego yoduro de litio (78,1 g, 0,58 moles) en tres porciones iguales durante 19 minutos. La mezcla fue agitada durante 20 minutos a -20° C y luego se agregó (terc-butilimino (-tris(pirrolidino) fosforano (194,0 ml, 0,62) durante 36 minutos (temperatura máxima = -2,6° C). después de 10 minutos, el baño de enfriado fue removido y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla fue entonces vertida en agua fría (1,4 19 y extraída con acetato de etilo (2 x 1,0 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 400 ml) y salmuera. La capa de acetato de etilo fue tratada con HCl al 1N (780 ml) y agitada durante una hora. La capa acuosa fue separada y extraída con acetato de etilo (2 x 400 ml) y luego neutralizada con bicarbonato de sodio (110 g). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (1 x 500 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, concentrada y

326

327

luego tratada con metil t-butiléter para dar un producto cristalino: primera cosecha 14,4 g; segunda cosecha 6,6 g (pureza GC = 89,6 y 88,8%, respectivamente). La fase acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con acetato de etilo (4 x 500 ml). Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, concentradas y luego tratadas con metil t-butiléter para dar un producto cristalino: primera cosecha 33,4 g; segunda cosecha 10,8 g (pureza GC = 89,6 y 88,8%, respectivamente). Producción total de crudo 65,2 g, 62,4%.

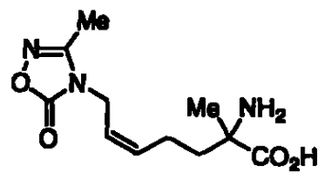
**Método B.** Una solución del producto del **Ejemplo 14G** (20,7 g, 0,070 moles) y el producto del **Ejemplo 14H** (22,9 g 0,088 mol) en dimetilformamida (207 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó carbonato de cesio (29,8 g, 0,092). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas y luego diluida con agua (300 ml) y extraída con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con agua (3 x 100 ml) y salmuera y luego tratadas con HCl al 1N (184 ml). Después de una hora, las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml) y luego neutralizada con bicarbonato de sodio (15,5 g). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (1 x 150

328

ml). La capa acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas para dar un sólido amarillo, 11,9 g, 62,9%; pureza GC = 96,6%. El producto crudo fue recristalizado a partir de metil t-butiléter caliente o acetato de etilo.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.68 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (s, br. 2H), 1.66 (m, 1H), (1.36, 3H)

$^{13}$C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 177.60, 159.01, 156.10, 135.12, 121.82, 57.48, 52.29, 40.12, 39.00, 26.62, 22.56, 10.41




**Ácido Rac-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico**

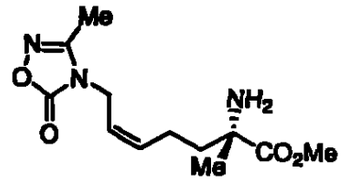
Ejemplo 14J) El producto del Ejemplo 14J (0,269 g, 1 mmoles) fue disuelto en 5 ml de HCl al 2N y calentado hasta reflujo bajo argón. Después de estar en reflujo

328
329

durante 6 horas seguido por agitación a temperatura ambiente durante 72 horas, una alícuota fue removida y verificada por $^1$RMN. Aproximadamente 6% del éster de partida sin reaccionar permaneció junto con el producto deseado (verificado por LC-MS). La porción acuosa fue removida en vacío, dejando 0,38 g de un aceite ámbar grueso. Después de purificación por medio de cromatografía de fase inversa, seguido por liofilización, uno se obtuvo 0,23 g, 90,2% del compuesto titulado como unos sólidos no delicuescentes blancos.

Análisis calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_4$ 0,77 $H_2O$: C, 49,09; 6,94; N, 15,61. Encontrado: C, 48,71; H, 6,94; 15,98

Espectro de masa: M + 1 = 256.




**Metil éster de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico**

329-
330

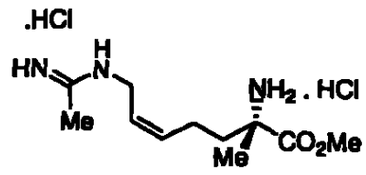
**Ejemplo 14K)** El compuesto del título (827,3 g) fue separado de su enantiómero R por cromatografía quiral preparativa usando el instrumento Novaprep 200 con un estado estable de opción de reciclado. El material fue disuelto en etanol absoluto bajo una concentración de 40 mg/ml y cargado sobre una columna de acero inoxidable de tecnologías quiral preempacada de 50 x 500 mm. El absorbente fue 20 µ de ChiralPak-AD. La fase móvil fue etanol /trietilamina 100/0,1; la velocidad de flujo igualó 125 ml por minuto. La solución de crudo (25 ml) fue cargada sobre la columna cada 12 minutos. Una técnica de reciclado de estado estable fue usada. El disolvente fue removido usando un rotovap. El producto final fue aislado como un aceite color oro que se solidificó al dejarlo quieto; 399,0 g (96,4% de recuperación).

~~330~~
331

$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5.68 (dtt, 1H, $J_{olefinic}$=10.7 Hz), 5.43 (dtt, 1H, $J_{olefinic}$=10.7 Hz), 4.82 (s, br, 2H), 4.28 (d, 2H, $J$=5.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (m,1H), 1.82 (ddd, 1H, $J$=13.6,11.3, 5.4 Hz), 1.67 (ddd, 1H, $J$=13.6, 11.2, 5.5 Hz), 1.34 (s, 3H)

$^{13}$C NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 178.49, 161.13, 158.70, 135.92, 123.47, 58.55, 52.77, 41.38, 39.96, 26.23, 23.47, 10.23

Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}N_3O_4$: C, 53.52; H, 7.11; N, 15.60. Found: C 52.35; H, 7.20; N, 15.60.




**Hidrato de dihidrocloruro de metiléster de ácido (2S,5Z)-7-acetimido-2-metil-hept-5-enoico**

**Ejemplo 14L)** A una solución del producto del Ejemplo 14 K (114,5 g, 0,425 moles) en metanol (2,4 l) se agregó ácido dibenzoil-L-tartárico sólido (152,5 g, 0,425 moles) y ácido fórmico al 88%) 147 ml, 3,428 moles) a temperatura ambiente. Una suspensión del catalizador Lindlar, 5% en peso de paladio sobre carbonato de calcio envenenado con acetato de plomo (37,9 g), en metanol (200 ml) fue preparado bajo nitrógeno. La solución del material de partida fue entonces agregado a temperatura

ambiente hasta que una suspensión de catalizador gris claro seguido por un enjuague de metanol (200 ml). La mezcla de reacción heterogénea fue calentada a 45° C durante una hora y media. La devolución estable de gas fue observada partiendo desde cerca de 40° C, lo cual indicó que la reacción continuaba. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo/agua y luego filtrado a través de un tapón de Supercell HyFlo. La solución amarilla fue concentrada en vacío para dar un aceite viscoso, el cual fue disuelto y particionado entre HCl acuoso al 2N (2 l) y acetato de etilo (0,8 l). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue lavada una vez con acetato de etilo (0,8 l). Los disolventes y volátiles fueron removidos en vacío a temperaturas elevadas (= 70° C). El producto intermedio fue usado en la siguiente etapa sin una purificación adicional o caracterización. LC-MS $[M+H]^+$ = 228.

**Ejemplo 14)** El producto crudo del **Ejemplo 14L** (170 g) fue disuelto en HCl al 2N (1 l). La solución naranja resultante fue puesta en reflujo durante la noche antes de que se permitiera enfriarse de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada hasta cerca de un tercio de su volumen, y la solución acídica

fue pasada a través de un cartucho de extracción de fase sólida (25 g de sílice C18) para remover el color y otras impurezas. El disolvente fue removido en vacío (=70° C) para dar 208 g del producto crudo como una goma amarillenta.

La goma cruda (31,3 g) fue retirada en agua (250 ml) y el material fue cargado en una columna de intercambio de ion peritratada empacada on la resina acídica Dowex 50WX4-400 (cerca de 600 g). La resina fue lavada primero con agua (1 L), luego fue diuida con CHl acuoso (1 l de 10/90 v/v de concentración de HCl/agua). El producto fue eluido fuera de la resina con un HCl acuoso más fuerte de mayor ion (1,5 l de 20/90 v/v a 25/75 v/v de HCl concentrado/agua). El disolvente acuoso fue removido en vacío (= 70° C), y el residuo gomoso fue retirado en 4% de volumen de ácido trifluoroacético acuoso (100 ml). El disolvente acuoso fue removido en vacío (= 70° C) y el procedimiento fue repetido una vez más. El residuo fue entonces secado bajo un alto vacío para dar 32,2 g de goma como la sal de ácido trifluoroacético.

Hidrato de sal de ácido (2S,5Z)-7-acetimidoilamino-2-amino-2-metil-hept-5-enoico, hidrato de sal de ácido

ditrifluoroacético crudo 32,2 g) fue purificado por cromatografía preparativa de fase inversa. El crudo fue disuelto en TFA acuoso al 0,1% (50 ml) y cargado sobre una columna de acero inoxidable de dos pulgadas de ID x 1 metro empacada con absorbente (BHK polar W/S, 50 µ, 1,16 kg). El producto fue eluido a una velocidad de flujo de 120 ml/min con un gradiente de paso de TFA acuoso al 0,1%a 25/75/0,1 de acetonitrilo/agua/TFA. La proporción de carga fue de 36:1 p/p de sílice a muestra. El disolvente fue removido en vacío, y el material fue convertido en sal de HCl por enjuagues repetidos con HCl acuoso diluido y la remoción del disolvente en vacío. El secado bajo alto vacío dio 27,4 g del hidrato de dihidrocloruro titulado como una goma amarillenta.

LC-MS $[M+H]^+ = 214.16$ Da

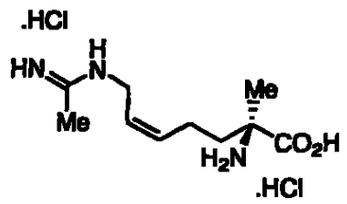
$^1H$ NMR ($D_2O$, δ): 1.48 (s, 3H), 1.8-1.9 (AB, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01/2.12 (AB, 2H), 3.78 (d, 2H), rotamere 3.87 (d, 2H), 5.6/5.5 (dt, 2H, 11 Hz)

$^{13}C$ NMR ($D_2O$) δ: 18.7, 21.5, 21.6, 36.4, 39.1, 59.8, 122.6, 134.3, 164.5, 173.7

Elemental Anal. Calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2 \cdot 2.2HCl \cdot 2H_2O$: C, 36.21; H, 8.33; N, 12.67; Cl 23.51. Found: C, 36.03; H, 7.72; N, 12.67; Cl, 23.60.

337
335

**Ejemplo 15**




**Diclorhidrato de (2S,5R)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

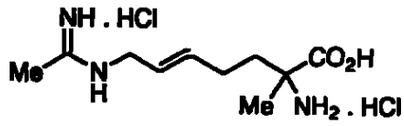
El enantiómero R aislado durante la separación descrita en el **Ejemplo 14K** (1,13 g, 4,2 mmoles) fue disuelto en 11 ml de ácido acético acuoso al 25% y calentado a 60° C. Polvo de zinc (1,10 g) fue entonces agregado en 4 porciones iguales a intervalos de 30 minutos. Después de calentamiento para un total de 3 horas, una alícuota fue removida y verificada por LC-MS, que indicó solamente una traza de material de partida que no había reaccionado restante, junto con el producto deseado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada y separada en vacío, dejando 2,31 g de un sólido blanco nuboso. El éster de metilo fue hidrolizado con HCL caliente diluido hasta dar el compuesto titulado. después de purificación por cromatografía de fase inversa seguido

335
336

por liofilización, 0,31 g del compuesto titulado como un sólido vidrioso fue obtenido.

Anal. Calcd. for $C_{10}H_{19}N_3O_2.1.22\ HCl.1.15\ H_2O$: C, 46.13; H, 8.15; N, 15.09; Cl, 15.53.
Found: C, 46.38; H, 8.51; N, 15.13; Cl, 15.80
Mass spec: M+1 = 214

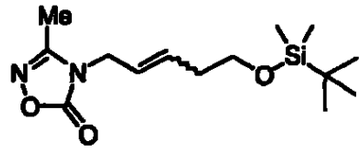
**Ejemplo 16**




**Diclorhidrato de (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**



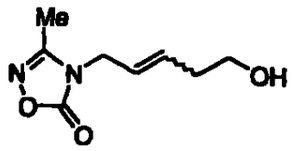

**Ejemplo 16A) Una muestra de (E/Z)-5-t-butildimetilsililoxi-2-penten-1-ol** fue preparado a partir de 5,5-dihidro-2-pirona (Aldrich, por el método de Harol, Mohr y Tamm Helvetica Chimica Acta 66,2, 1983 744-754.




**Ejemplo 16B)** A una solución del producto del ejemplo 16A (17,7 gm, 81,8 mmoles) en THF (230 ml), a 0° C se agregó $Et_3N$ (12,4 gm, 122,7 mmoles), seguido por cloruro dee metanosulfonilo (11,25 gm, 98,2 mmoles), de modo que $\Delta t$ < +10° C (~30 minutos). La mezcla de reacción fue agitada durante una adicional a 0° C. Una alícuota de 25 ml de $KHCO_3$ saturado fue entonces agregada seguida por 25 ml de DI $H_2O$. Las capas fueron separadas, y la orgánica fue lavada con 25 ml de una solución de ácido cítrico al 5% seguido por 25 ml de salmuera. La capa orgánica fue entonces secada sobre MgSO-, filtrada y luego concentrada en vacío para dar 23,3 g (79,1 mmoles) de un aceite amarillo. El $^1H$ RMN indicó que el alcohol mesilatado en una proporción de 2:1 (E:Z). Este aceite fue disuelto en DMF (225 ml) y a esta solución se agregó la sal de sodi de 3-metil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona (17,7 gm, 118,6 mmoles) y la mezcla fue agitada durante 48 horas. La mezcla fue entonces concentrada y particionada entre EA y agua. La capa orgánica fue separada y luego lavada con salmuera, secada sobre $MgSO_4$. La suspensión fue filtrada

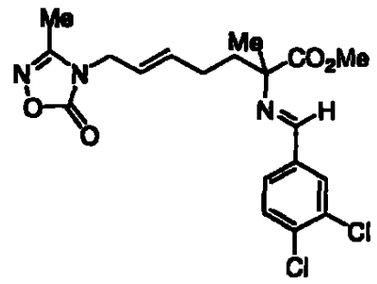
~~337~~
338

y concentrada en vacío para proporcionar 23 g del producto alquilatado deseado. (2:1, E:Z, por $^1$H RMN). Este material fue purificado por cromatografía de columna (IPA al 5%: heptano) para proporcionar tres gramos puros del isómero E del título deseado por $^1$H RMN.



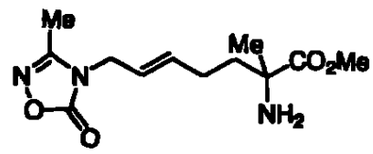

**Ejemplo 16C)** A una solución del producto del **Ejemplo 16B** (3 gm) en THF (6 ml), se agregó ácido acético glacial (6 ml) y 5 ml de $H_2O$. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante cinco horas antes de ser concentrada en vacío para proporcionar 2,25 g del material deseado como se indicó por $^1$H RMN. La mezcla cruda fue entonces llevada a la siguiente etapa sin purificación.

~~338~~
339




**Ejemplo 16D)** A una solución a -10° C de imidazol (1,49 gm, 21,96 mmoles) y trifenilfosfina (3,84 g, 14,65 mmoles) en $HC_2Cl_2$ (25 ml) se agregó yodina (3,75 g, 14,65 mmoles) a esta mezcla se agregó, gota a gota, una solución del **Ejemplo 16C** (2,25 g, 12,2 mmoles) en $CH_2Cl_2$. Esta mezcla fue entonces agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla cruda fue vertida sobre 5 x 10 cm del lecho de sílice, y el producto fue eluido con 20% de EA:hexanos. Los orgánicos fueron entonces concentrados para proporcionar 3,6 gm de un derivado de yodo aceitoso. El yoduro de litio (2,46 gm, 18,36 mmoles) fue entonces disuelto en DMF (30 ml) y enfriado a -10° C. a esta solución se agregó el producto del **Ejemplo 14H** (4,8 g, 18,36 mmoles), seguido por el compuesto de yodo (3,6 gm, 12,2 mmoles). El BTTP (6,1 gm, 19,5 mmoles) fue entonces agregado gota a gota. Después de agitación durante 18 horas desde -10° C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y

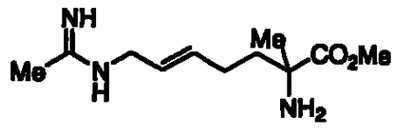
diluida con 120 ml de EA. La capa orgánica fue lavada con 80 ml de $H_2O$, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y CIV para proporcionar 4,1 g del producto. $^1H$ RMN indicó que esto fue el compuesto deseado que fue utilizado en la reacción subsiguiente.




**Ejemplo 16E)** El producto del **Ejemplo 16D** (4,1 g) fue disuelto en 15 ml de EA. A este se agregó 50 ml de HCl al 1N y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La reacción fue transferida al embudo de separación y la capa acídica fue separada. La capa orgánica fue lavada con 15 ml de HCl al 1N y las capas acuosas combinadas fueron ajustadas en pH hasta aproximadamente 7,5 con $KHCO_3$. La base libre fue aislada por medio de lavar con una capa acuosa tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. Esta fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y CIV para proporcionar 3,2 g. el residuo fue purificado a través de HPLC de fase inversa para obtener 1 g del compuesto titulado E deseado puro.

~~340~~ 341

$^1$HNMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (s, 3H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.95-2.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.12 (d, 2H, J = 6Hz), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H)




**Ejemplo 16F)** A un tubo de reacción se agregó 180 mg del producto del **Ejemplo 16E** en 10 ml de metanol. Esta solución se cargaron 360 mg del catalizador Lindlar (200 moles %) y 300 µl de ácido fórmico. El tubo fue sellado y calentado a 60° C durante 18 horas. La reacción se le permitió enfriarse y fue filtrada a través de celita. Al filtrado se agregó 2 ml de HCl a 1N y CIV para proporcionar 150 mg del producto titulado. $^1$H RMN Indicó que la conversión deseada a amidina. Este material fue llevado o transportado hacia la reacción siguiente sin purificación.

$^1$HNMR ($D_2O$) δ 1.5 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.9(d, 2H, J = 6Hz), 5.55-5.65 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H).

344
342

**Ejemplo 16)** El producto del **Ejemplo 16F** (100 mg) fue disuelto en 10 ml de HCl al 2N y puesto en reflujo durante 24 horas. $^1H$ RMN de la alícuota indicó una hidrólisis completa. Por lo tanto, el CIV para proporcionar 90 mg de ácido amino crudo. Este material fue purificado sobre HPLC de fase inversa para dar 78 mg del isómero E titulado deseado puro.

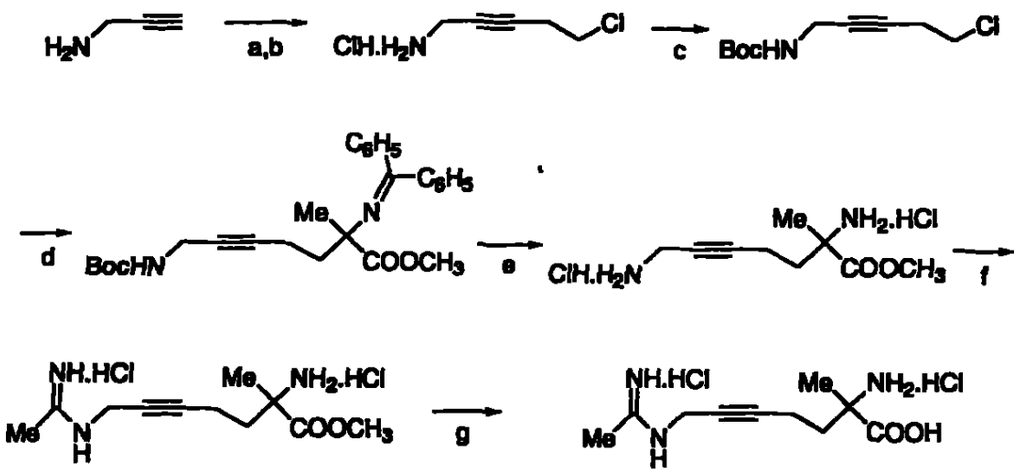
$^1$HNMR ($D_2O$) δ 1.5 (s, 3H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.95(d, 2H, J = 6Hz), 5.55-5.65 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H)

Análisis elemental (para el contenido deseado 2,3 moles de HCl y 0,5 moles de $H_2O$); C% (calculado) 39,23, (encontrado) 39,21, H% (calculado) 7,34 (encontrado) 7,51, N% (Calculado) 13,73 (encontrado) 13,48.

~~342~~

343

**ESQUEMA 13**




(a) $Li/NH_3$

(b) $BrCH_2CH_2Cl$

(c) $Boc_2O$

(d) Metil N-(difenilmetileno)-L-alaninato

(e) HCl

(f) Clorhidrato de etilacetamidato

(g) HCl

~~343~~
344

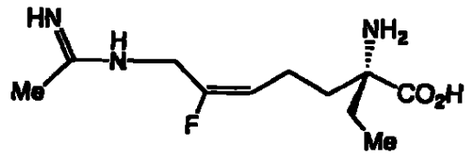
**Ejemplo 17**




2HCl

**Diclorhidrato de (2R/S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptinoico**

**Ejemplo 18**

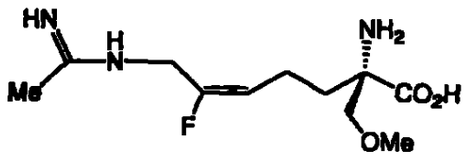



2HCl

**Diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-etil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico**

345

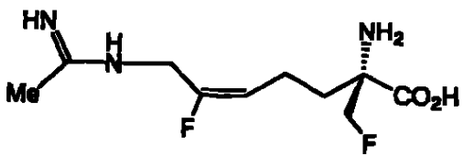
## Ejemplo 19




2HCl

Diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metoximetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 20

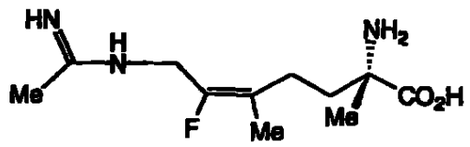



2HCl

Diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-fluorometil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

~~345~~
346

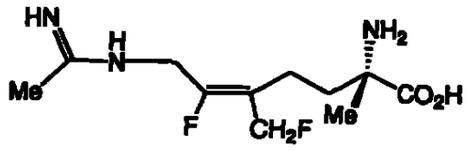
## Ejemplo 21




2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5E)-2-amino-2,5-dimetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 22

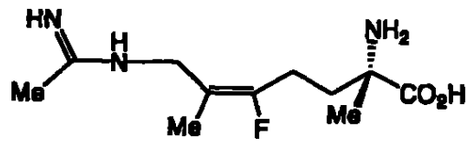



2HCl

Dihidrocloruro de (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

~~346~~
347

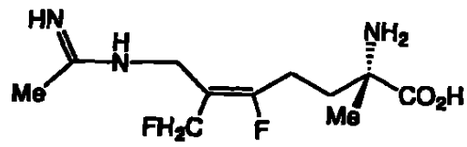
## Ejemplo 23




2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5E)-2-amino-2,6-dimetil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 24

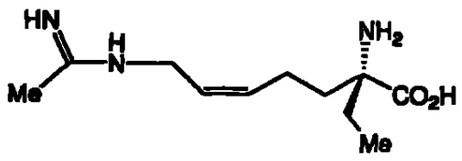



2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

347
348

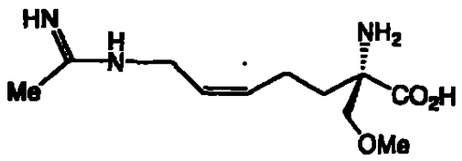
## Ejemplo 25




2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-etil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 26

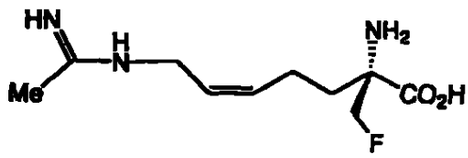



2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

348
349

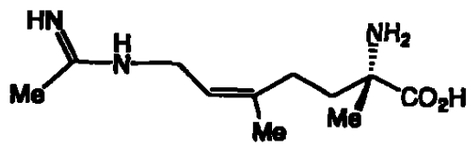
## Ejemplo 27




2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 28

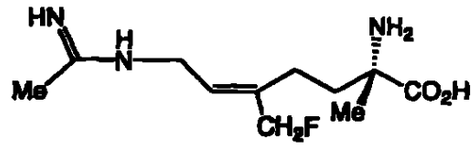



2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,5-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

~~344~~
350

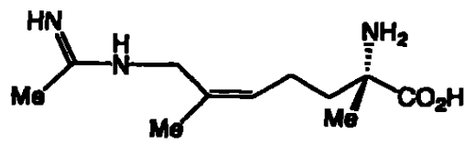
## Ejemplo 29




2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 30

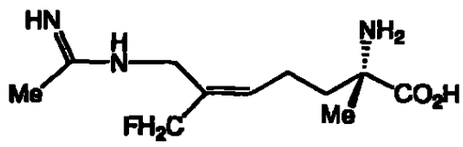



2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,6-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

~~350~~
351

## Ejemplo 31



2HCl

Dihidrocloruro de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

## Ejemplo 32



2HCl

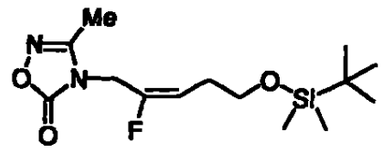
Dihidrocloruro de ácido (2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

~~357~~
352

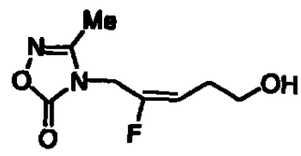
**Intermedios Novedosos**

Intermedios novedosos útiles en la sintetización de compuestos de la presente invención incluyen:

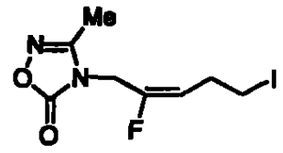
4-[(2E)-5-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-fluoro-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;



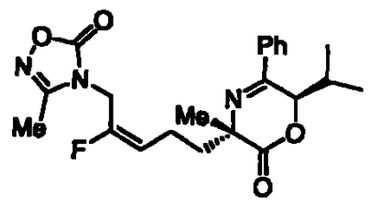

4-[(2E)-2-fluoro-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;



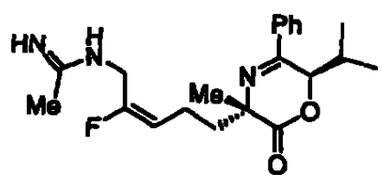

4-[(2E)-2-fluoro-5-yodo-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;



(3S,6R)-3-[(3E)-4-fluoro-5-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-3-pentenil]-3,6-dihidro-3-metil-6-(1-metiletil)-5-fenil-2H-1,4-oxaniz-2-ona;

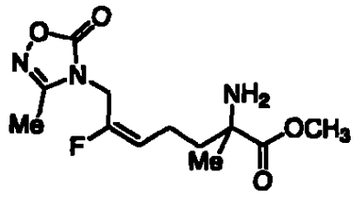


N-[(2E)-5-[(3S,6R)-3,6-dihidro-3-metil-6-(1-metiletil)-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-oxazin-3-il]-2-fluoro-2-pentenil]etanimidamida;

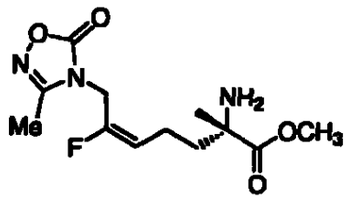


Metiléster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

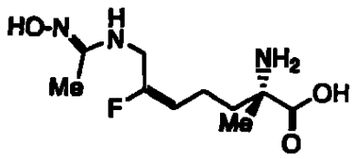
~~253~~
354



Metiléster de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;



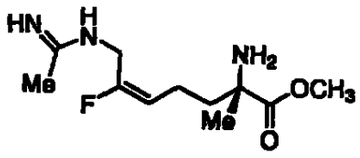
Acido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[[(1E)-1-(hidroxiimino)etil]amino]-2-metil-5-heptenoico;



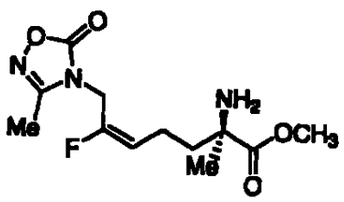
Metiléster de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

377

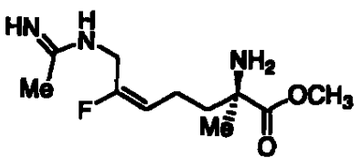
355



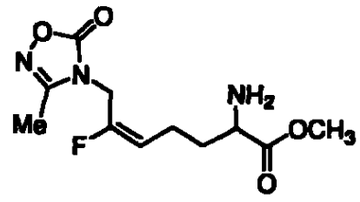
Metiléster de ácido (2R,5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;



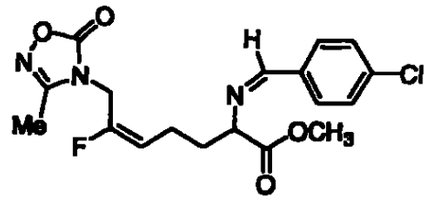
Etiléster de ácido (2R,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;



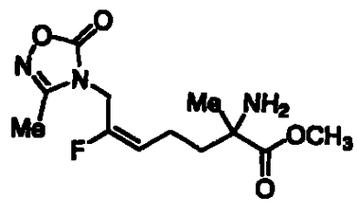
Metiléster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;



Metiléster de ácido (5E)-2-[[(1Z)-(4-clorofenil)metilideno]amino]-6-fluoro-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;



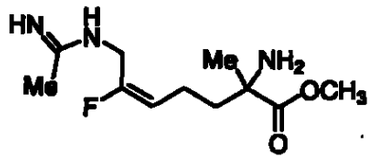
Metiléster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;



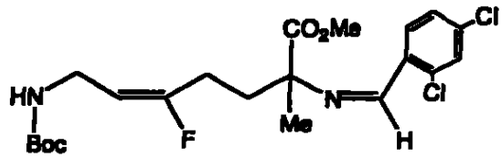
Metiléster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

375

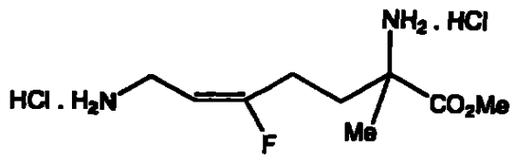
357



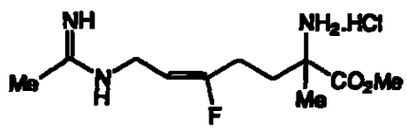
Metil (5E)-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-{[(1Z)-(2,4-diclorofenil)metilideno]amino}-5-fluoro-2-metilhept-5-enoato;



Diclorhidrato de metiléster de ácido (5E)-2,7-diamino-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;

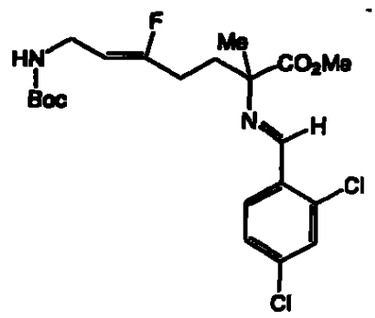


Monoclorhidrato de metiléster de ácido (5E)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

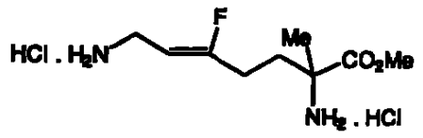


~~37~~
358

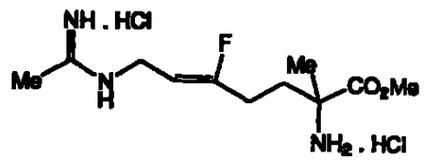
Metiléster de ácido (5E)-2-[[(1E)-(2,4-diclorofenil)metilideno]amino]-7-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;




Diclorhidrato de metiléster de ácido (5Z)-2,7-diamino-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;

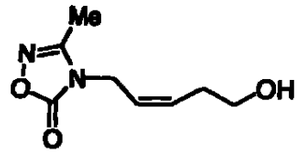



Diclorhidrato de metiléster de ácido (5Z)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

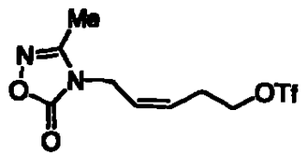


~~378~~
359

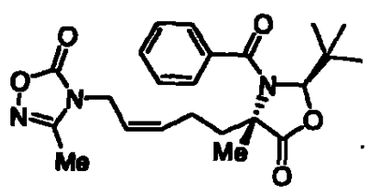
4-[(2Z)-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;



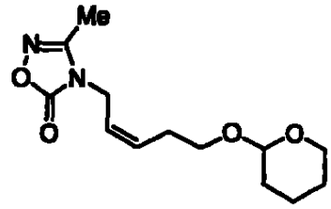

trifluoro de ácido (3Z)-5-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-3-pentenil éster acético



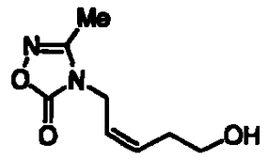

4-[(2Z)-5-[(2R,4S)-3-benzoil-2-(1,1-dimetiletil)-4-metil-5-oxo-4-oxazolidinil]-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;



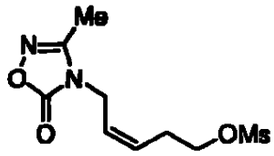

3-metil-4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;



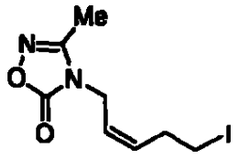

4-(5-hidroxi-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;




Ácido metanosulfónico de éster 5-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il]-pent-3-enilo;

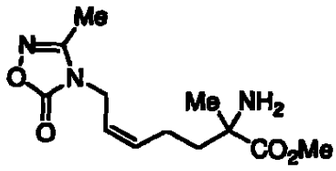



4-(5-yodo-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;

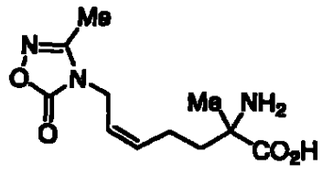


~~360~~
361

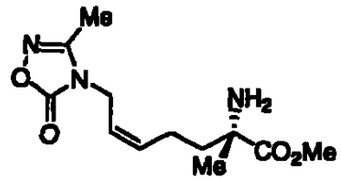
Metiléster de ácido Rac-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico




Ácido Rac-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico

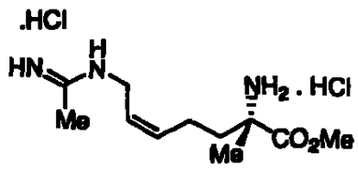



Metiléster de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico

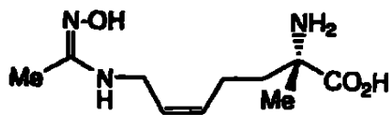



Hidrato de dihidrocloruro de metiléster de ácido (2S,5Z)-7-acetimidoilamino-2-amino-2-metil-hept-5-enoico

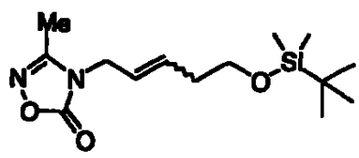
361
362



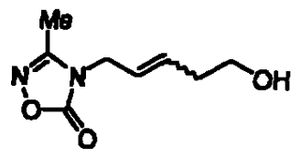

Ácido (2S,5Z)-2-amino-7-[[/1E)-1-(hidroxiimino)etil]amino]-2-metil-5-heptenoico;




4-[(2E)-5-[[(1,1-dimetiloetil)dimetilsilil]oxi]-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

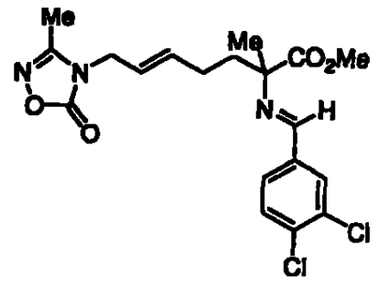



4-[(2E)-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

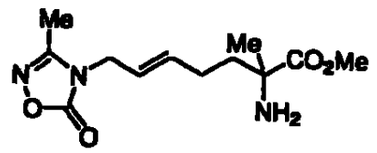


~~362~~
363

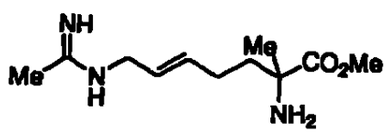
Metiléster de ácido (5E)-2-[[(1E)-(3,4-diclorofenil)metilideno]amino]-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)heptenoico




Metiléster de ácido (5E)-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)heptenoico; y




Metil (5E)-2-amino-7-(etanimidoilamino)-2-metilhept-5-enoato.



**Datos Biológicos**

Algunos o todos de los siguientes ensayos son utilizados para demostrar la actividad inhibitoria de la sintasa de óxido nítrico de los compuestos de la invención así como también demostrar la utilidad de las propiedades farmacológicas.

**Ensayo de Citrulina para sintasa de óxido nítrico**

La actividad de la sintasa de óxido nítrico (NOS) se puede medir al monitorear la conversión de L-[2,3-3H]-arginina a L-[2,3-3H]-citrulina (Brendt y Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 y Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996). NOS constitutivo endotelial humano (hecNOS) y NOS constitutivo neuronal humano (hncNOS) son cada uno clonados de ARN extraído de tejido humano. El cADN para NOS inducible humano (hiNOS) se aísla de una librería de λ cADN hecha de ARN extraída de una muestra colon de un paciente con colitis ulcerativa. El cADN para NOS constitutivo endotelial humano (NOS) se aísla de la librería λ cADN hecha de ARN extraído de células endoteliales de vena umbilical humana

364
365

(HUVEC) y cADN para NOS constitutivo neuronal humano (hncNOS) se aísla de una librería λ cADN hecho de ARN extraído de cerebelo humano obtenido de un cadáver. Las enzmas recombinantes son expresadas en células de insecto Sf9 utilizando un vector baculovirus (Rodi et al, en The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzimology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London; 1995; pp 447-450). La actividad de la enzima se aisla de los extractos de célula soluble y se verifica parcialmente mediante cromatografía de DEAE-sefarosa. Ara medir la actividad en NOS, se agregan 10 µl de enzima a 40 µl y 50 mm tris (pH 7,6) en la presencia o ausencia de los compuestos del ensayo y la reacción se inicia mediante la adición de 50 µl de la una mezcla de reacción que contiene 50 nm tris (pH 7,6), 2,0 mg/ml. Seroalbúmina de bovino, 2,0 mM DTT, 4,0 mM de $CaCl_2$, 20 µM FAD, 100 µM de tetrahidrobiopterina, 0,4 mM de NADPH y 60 µM de L-arginina que contiene 0,9 µCi de L-[2,3-$^3$H]-arginina. La concentración final de L-arginina en el ensayo es 30 µM. para hecNOS o hncNOS, se incluye calmotulina a una concentración final de 40-100 nM. Luego de la incubación a 37° C durante 15 minutos, la reacción se termina

mediante la adición de 400 ml de una suspensión (1 parte de resina, 3 partes de amortiguador) de una resina de intercambio de cationes 50WX-8 DOWEX (forma de sodio) en un amortiguador de detención que contiene 10 mM de EGTA, 100 mM de HEPES, pH 5,5 y 1 mM de L.citrulina. Después de mezclar la resina se le permite asentarse y la formación de L-[2,3-$^3$H]-citrulina se determina al contar las alícuotas de supernadante con un contador de centelleo líquido. Los valores $IC_{50}$ se pueden determinar al ensayas cada uno de los compuestos a varias concentraciones. Los resultados se reportan en la tabla 1 como valores IC50 de los compuestos para hiNOS, hecNOS y hncNOS.

**TABLA I**

| Ejemplo | $IC_{50}$ [μM] | | |
|---|---|---|---|
| Número | hiNOS | hecNOS | hnsNOS |
| Ejemplo 1 | 0,4 | 37 | 7,6 |
| Ejemplo 3 | 56 | 352 | 584 |
| Ejemplo 4 | 0,57 | 52 | 13 |
| Ejemplo 14 | 0,7 | 31 | 12 |
| Ejemplo 15 | 121 | 1930 | 1480 |

366
367

**Ensayo in vivo**

Las ratas pueden ser tratadas con inyección intraperitoneal de 1.12,5 mg/kg de endotoxina (LPS) para inducir expresión sistémica de sintasa de óxido nítrico inducible, que resulta de niveles de nitrilo/nitrato de plasma marcadamente elevados. Los compuestos son administrados oralmente 0,5-1 hora antes de la administración LPS y los niveles de nitrito/nitrato plasma son determinados 5 horas luego de administración LPS. Los resultados se pueden utilizar para mostrar que la administración de los inhibidores de sintasa de óxido nítrico decrece el crecimiento del plasma de los niveles nitrito/nitrato, un indicador confiable de la producción de óxido nítrico inducido por endotoxina. Los valores $ED_{50}$ (mg/kg) para la inhibición de LPS-inducido incrementa los niveles de nitrito/nitrato de plasma son mostrados en la tabla II.

**TABLA II**

El $ED_{50}$ para los ejemplos determinado en las ratas tratadas con endotoxina.

Todos los compuestos administrados oralmente a menos que se anote otra cosa.

| Ejemplo No. | $ED_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|
| 1 | 0,4 |
| 4 | 0,3 |
| 14 | 0,3 |

**Ensayo de nitrito en célula de materia prima**

267,7 células materia prima pueden ser plateadas para confluenciar sobre un plato de tejidos de cultivo de 96 pozos que crecen durante toda la noche (17 h) en la presencia de LPS para inducir NOS. Una hilera de 3-6 pozos se puede dejar sin tratar para que sirvan como controles para la sustracción de antecedente no específico. El medio se puede remover de cada pozo y las células lavadas dos veces con kreb-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7,4) con 2 mg/ml de glucosa. Las células son entonces ubicadas sobre hielo e incubadas por 50 ml de amortiguador que contiene L-arginina (30 μM9 +/- inhibidores durante 1 h. el ensayo se puede iniciar al

calentar el plato a 37° C en un baño de agua durante 1 h. la producción de nitrito mediante iNOS intracelular será lineal con el tiempo. Para determinar el ensayo celular, el plato de células se puede ubicar sobre hielo y el amortiguador que contiene nitrito se remueve y se analiza para nitrito utilizando una determinación fluorescente publicada previamente para nitrito. (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

**Ensayo de explanta de cartílago**

Piezas de hueso son enjuagadas dos veces con una solución salina amortiguada con fosfato Dulbecco's (GibcoBRL) y una vez por medio Eagles modificado Dulbecco (GibcoBRL) y ubicado en un plato petri con rojo fenol libre de medio esencial mínimo (MEM) (GibcoBRL). El cartílago fue cortado en pequeños explantes de aproximadamente 15-45 mg en peso y uno o dos explantes por pozo son ubicados en cualquiera de los 96 o 48 platos de cultivo de pozo con 200 - 500 ml de medio de cultivo por pozo. En un medio de cultivo era una modificación de costumbre de medio esencial mínimo (Eagle) con sales Earle (GibcoBRL) preparada sin L-Arginina, sin L-Glutamina y sin rojo fenol o una modificación de

costumbre de medio Neuman y Tytell sin suero (GibcoBRL) preparado sin L-arginina, sin insulina, sin ácido ascórbico, sin L-glutamina y sin rojo fenol. Ambos son suplementados antes de usarsen con 100 μM de L-arginina (Sigma), 2 mM de L-glutamina, suplemento 1X HL-1 (BioWhittaker), 50 mg/ml (Sigma) y 150 pg/ml de IL-1β (Sistemas RD) para inducir sintasa de óxido nítrico. Los compuestos son entonces agregados en alícuotas de 10 μL y los explantes incubados a 37° C con 45% de $CO_2$ durante 18-24 horas.

Los supernadantes de un día son entonces descartados y reemplazados con un medio de cultivo fresco que contiene IL-1β humano recombinante compuesto e incubado durante otras 20-24 horas. Este supernadante se analiza para nitrito con ensayo fluorométrico (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). Todas las muestras so hechas por cuadruplicado. Los controles no estimulados son cultivados en la ausencia de IL-1β humano recombinante. Los valores $IC_{50}$ (tabla III) se determinan de graficar el porcentaje de inhibición de producción de nitrito a seis diferentes concentraciones de inhibidor

**TABLA III**

| Ejemplo No. | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 1 | 0,4 |
| 14 | 0,8 |

**Ensayo para Inhibición Dependiente del Tiempo**

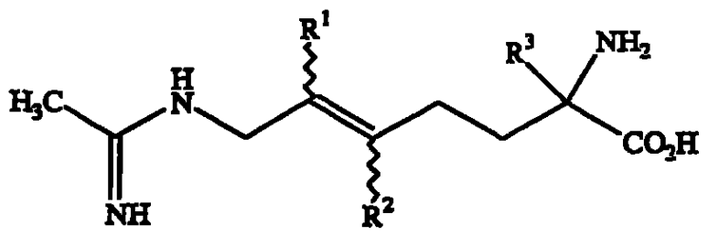
Los compuestos son evaluados para inhibición dependiente del tiempo de isoformas NOS humanas mediante preincubación del compuesto con la enzima a 37° C en la presencia de componente de ensayo de enzima citrulina, menos L-arginina, para tiempos que varían desde 0-60 minutos. Las alícuotas (10 μl son removidas a 0,10, 25 y 60 minutos e inmediatamente agregadas a una mezcla de reacción de enzima de ensayo de citrulina que contiene 1_2,3-$^{3}$H]-arginina y una concentración de L-arginina final de 30 μM en un volumen final de 100 μL. La reacción se le permite proceder durante 15 minutos a 37° C y termina mediante la adición de una suspensión de una resina de intercambio de catión 50WX-8 Dowex. Como se describió anteriormente para el ensayo de NOS citrulina.

~~371~~
372

El porcentaje de inhibición de la actividad NOS mediante un inhibidor es tomada como una inhibición porcentual en la actividad comparada con la enzima de control preincubada durante el mismo tiempo en la ausencia del inhibidor. La inhibición dependiente del tiempo se puede demostrar un incremento en la inhibición con tiempos de preincubación incrementados.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante Halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el isómero Z.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

4. La composición de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de, hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$; dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

~~375~~
376

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

8. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en donde:

~~377~~
378

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

13. El compuesto de la reivindicación 11 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

14. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

15 El compuesto de la reivindicación 14 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

16. El compuesto de la reivindicación 15 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

17. El compuesto de la reivindicación 14 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

374
380

20. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

21. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

22. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno o flúor;

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

24. el compuesto de la reivindicación 23 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

25. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno;

y $R^3$ es metilo.

~~381~~
382

26. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

27. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

28. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

29. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

382
383

30. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el isómero Z.

31. El compuesto de la reivindicación 30 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante Halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

32. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_3$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por haloo alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

383
384

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

33. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$, opcionalmente sustituido por flúor.

34. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de, hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

384
385

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

35. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

36. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

385
386

37. El compuesto de la reivindicación 36 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

38. El compuesto de la reivindicación 37 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

39. El compuesto de la reivindicación 38 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es metilo.

40. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

396
397

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

41. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

42. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo.

43. El compuesto de la reivindicación 42 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

44. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

45. El compuesto de la reivindicación 42 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

46. El compuesto de la reivindicación 45 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

47. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

388
389

48. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

49. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

50. El compuesto de la reivindicación 30 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es metilo opcionalmente sustituido con alcoxi o uno o más halo.

384
390

51. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno o flúor;

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

52. El compuesto de la reivindicación 51 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

53. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

54. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

55. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

56. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

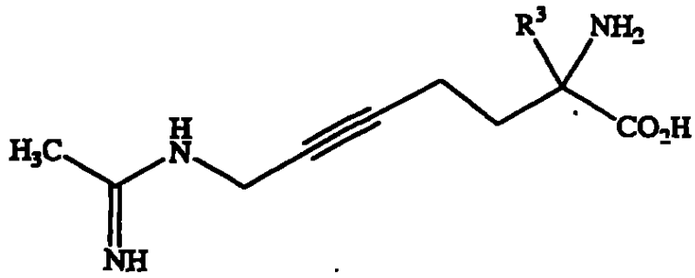
57. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

58. Un compuesto de fórmula II



II

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

59. El compuesto de la reivindicación 58 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

60. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

61. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

62. El compuesto de la reivindicación 61 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor.

63. El compuesto de la reivindicación 61 en donde:

$R^3$ es $CH_2F$.

64. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

65. El compuesto de la reivindicación 64 en donde:

$R^3$ es metoxi metilo.

66. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

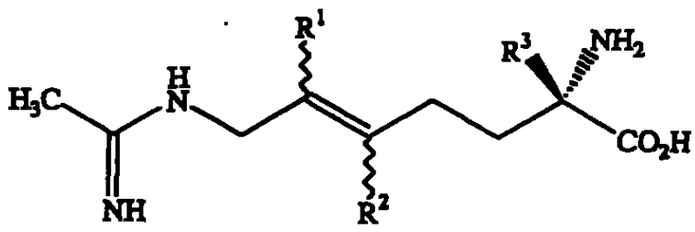
$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

67. El compuesto de la reivindicación 65 en donde:

393
394

$R^3$ es metilo.

68. Un compuesto de fórmula III



III

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$ dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

394
395

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

69. El compuesto de la reivindicación 68 en donde el compuesto es el isómero Z.

70. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi.

395
396

71. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$; dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

72. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor.

396
397

73. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

74. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

75. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

76. El compuesto de la reivindicación 75 en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

77. El compuesto de la reivindicación 76 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

398
399

78. El compuesto de la reivindicación 77 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ es hidrógeno o flúor; y

$R^3$ es metilo.

79. El compuesto de la reivindicación 78 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

80. El compuesto de la reivindicación 78 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

81. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

399
40C

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

82 El compuesto de la reivindicación 81 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

83. El compuesto de la reivindicación 82 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

84. El compuesto de la reivindicación 81 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es seleccionado a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

400
401

85. El compuesto de la reivindicación 84 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

86. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

86. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

87. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

401
402

88. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

89. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es metilo, opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi o halo.

90. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

402
403

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$, sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

91. El compuesto de la reivindicación 90 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

92. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

93. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

94. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

403-
404

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

95. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

96. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

97. El compuesto de la reivindicación 68 en donde el compuesto es el isómero E.

98. El compuesto de la reivindicación 97 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

404
405

opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

99. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$; dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

405
406

100. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor.

101. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

102. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

406
407

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

103. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

104. El compuesto de la reivindicación 103 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

408

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

105. El compuesto de la reivindicación 104 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

106. El compuesto de la reivindicación 105 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

$R^3$ es metilo.

107. El compuesto de la reivindicación 106 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

108. El compuesto de la reivindicación 106 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

109. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

110. El compuesto de la reivindicación 109 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

111. El compuesto de la reivindicación 110 en donde:

409

410

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

112. El compuesto de la reivindicación 109 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es seleccionado a partir del grupo que consiste de hidrógeno, y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

113. El compuesto de la reivindicación 112 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

114. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

410
411

115. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

116. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

117. El compuesto de la reivindicación 79 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es metilo, opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi o halo.

411
412

118. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$, sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

119. El compuesto de la reivindicación 118 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

120. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

121. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

413

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

122. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

123. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

124. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

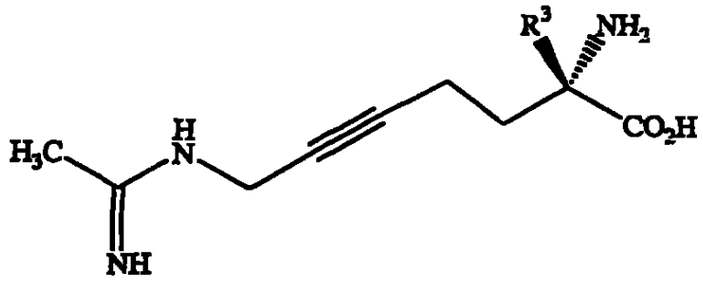
$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

125. Un compuesto de fórmula IV

414



IV

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sus por uno o más halo.

126. El compuesto de la reivindicación 125 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

127. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

128. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

129. El compuesto de la reivindicación 128 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor.

130. El compuesto de la reivindicación 128 en donde:

$R^3$ es $CH_2F$.

131. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

132. El compuesto de la reivindicación 131 en donde:

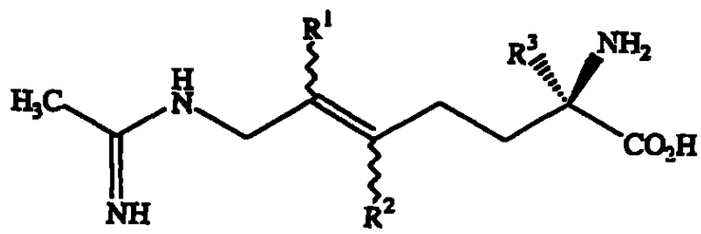
$R^3$ es metoxi metilo.

133. El compuesto de la reivindicación 126 en donde: $R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

134. El compuesto de la reivindicación 132 en donde:

$R^3$ es metilo.

135. Un compuesto de fórmula V,



V

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

136. El compuesto de la reivindicación 135 en donde el compuesto es el isómero Z.

137. El compuesto de la reivindicación 136 en donde:

$R^1$ es hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

138. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

139. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor.

140. El compuesto de la reivindicación 136 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$, dicho alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

141. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

142. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

143. El compuesto de la reivindicación 142 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno o halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

144. El compuesto de la reivindicación 143 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno o flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

145. El compuesto de la reivindicación 144 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno o flúor; y

$R^3$ es metilo.

146. El compuesto de la reivindicación 145 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

147. El compuesto de la reivindicación 145 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

148. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

149. El compuesto de la reivindicación 148 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

150. El compuesto de la reivindicación 149 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

151. El compuesto de la reivindicación 148 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

152. El compuesto de la reivindicación 151 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

153. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

154. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

155. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

156. El compuesto de la reivindicación 136 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es alquilo C1-C5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más halo.

157. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

158. El compuesto de la reivindicación 157 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

159. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

160. El compuesto de la reivindicación 159 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

161. El compuesto de la reivindicación 159 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

162. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

163. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

164. El compuesto de la reivindicación 135 en donde el compuesto es el isómero E.

165. El compuesto de la reivindicación 164 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ es hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

166. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

167. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor.

427
428

168. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$, dicho alquilo $C_1$-$C_3$ opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

169. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_3$;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

170. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

171. El compuesto de la reivindicación 170 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

172. El compuesto de la reivindicación 171 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

173. El compuesto de la reivindicación 172 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

$R^3$ es metilo.

174. El compuesto de la reivindicación 172 en donde:

$R^1$ es hidrógeno,

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

175. El compuesto de la reivindicación 173 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

176. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

177. El compuesto de la reivindicación 176 en donde:

$R^1$ es halo;

$R^2$ es halo; y

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_3$.

178. El compuesto de la reivindicación 177 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es flúor; y

$R^3$ es metilo.

179. El compuesto de la reivindicación 176 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo $C_1$-$C_3$; y

$R^3$ es metilo.

180. El compuesto de la reivindicación 179 en donde:

$R^1$ es flúor;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

181. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

182. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

183. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

$R^1$ es metilo;

$R^2$ es metilo; y

$R^3$ es metilo.

184. El compuesto de la reivindicación 164 en donde:

2695
433

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor;

$R^2$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

$R^3$ es metilo opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi.

185. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

$R^1$ se selecciona a partir del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

$R^2$ es alquilo $C_1$-$C_3$ sustituido por uno o más halo; y

$R^3$ es metilo.

186. El compuesto de la reivindicación 185 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es $CH_2F$; y

$R^3$ es metilo.

187. El compuesto de la reivindicación 185 en donde:

$R^1$ es $CH_2F$;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

188. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es $CH_2F$.

189. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es metoximetilo; y

$R^3$ es metilo.

190. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

$R^1$ es metoximetilo;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metilo.

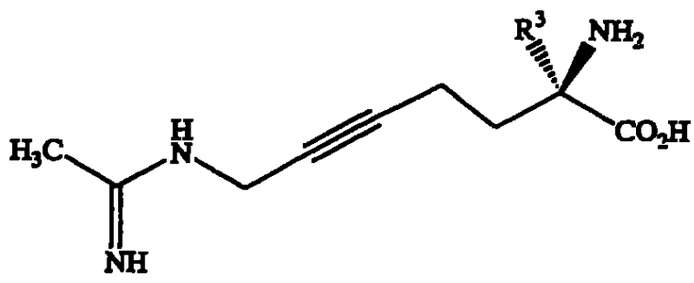
191. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

$R^1$ es hidrógeno;

$R^2$ es hidrógeno; y

$R^3$ es metoximetilo.

192. Un compuesto de fórmula VI




VI

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

435
436

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

193. El compuesto de la reivindicación 192 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por uno o más halo.

194. El compuesto de la reivindicación 193 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido con uno o más flúor.

195. El compuesto de la reivindicación 193 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más halo.

196. El compuesto de la reivindicación 195 en donde:

$R^3$ es metilo sustituido por uno o más flúor.

197. El compuesto de la reivindicación 195 en donde:

$R^3$ es $CH_2F$.

436
437

198. El compuesto referido en la reivindicación 193 en donde:

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido por alcoxi.

199. El compuesto de la reivindicación 198 en donde:

$R^3$ es metoxi metilo.

200. El compuesto de la reivindicación 193 en donde:

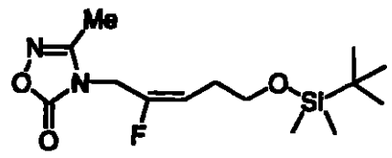
$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$.

201. El compuesto de la reivindicación 199 en donde:

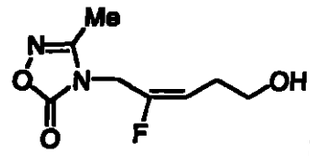
$R^3$ es metilo.

Un compuesto intermedio novedoso seleccionado de:

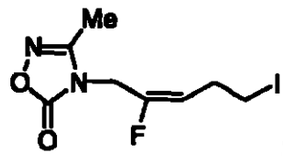
438



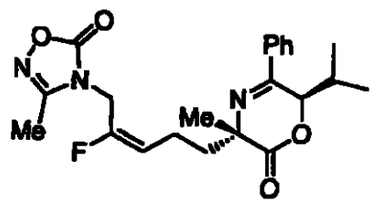
;



;

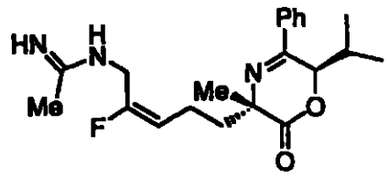


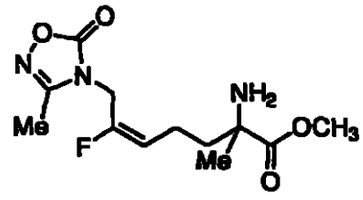
;

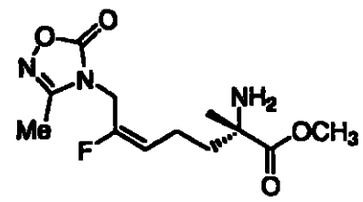


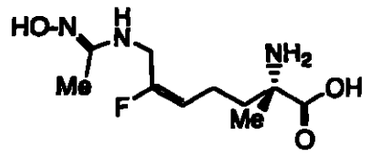
;

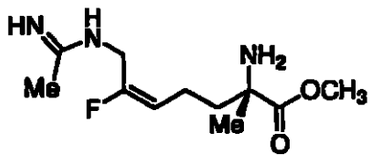
~~438~~
439

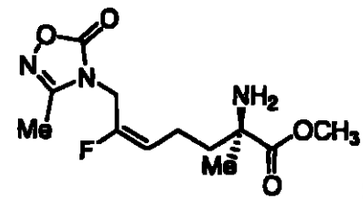

HN
H
N
Me
F
Ph
N
Me
O
O
;

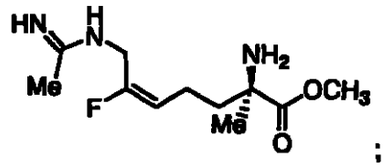

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;


O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
O
;

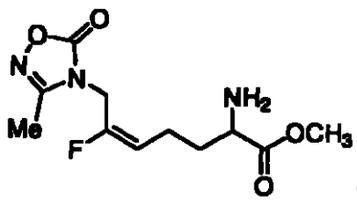

HO-N
H
N
Me
F
NH2
OH
Me
O
;


HN
H
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;

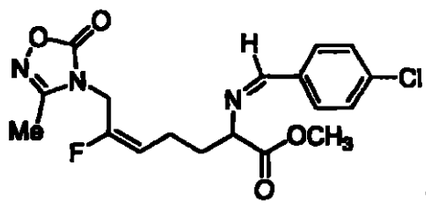

O
O
N
N
Me
F
NH2
OCH3
Me
O
;



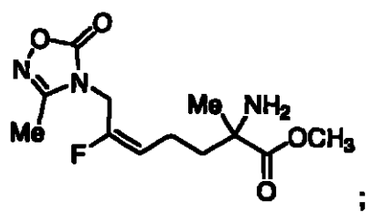
;



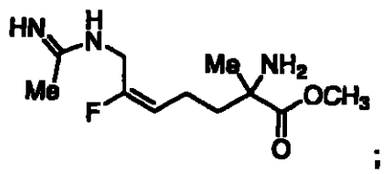
;



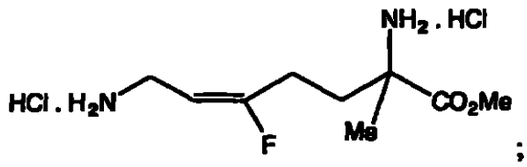
;

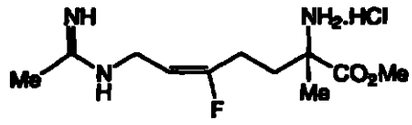


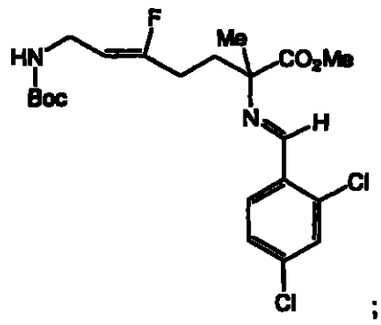
;

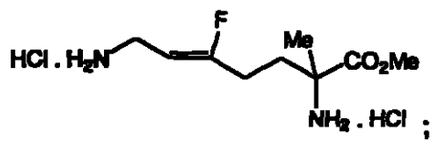


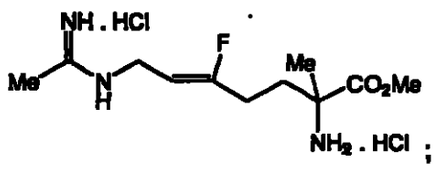
;

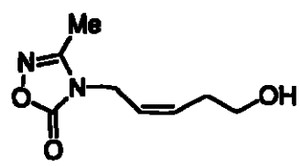

NH2 . HCl
HCl . H2N
CO2Me
Me
F
;


NH
NH2.HCl
Me
N
H
CO2Me
F
Me
;

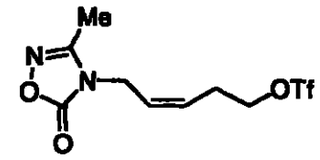

F
HN
Boc
Me
CO2Me
N
H
Cl
Cl
;

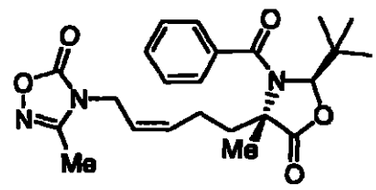

F
HCl . H2N
Me
CO2Me
NH2 . HCl
;

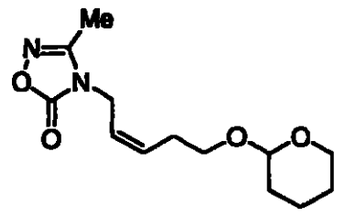

NH . HCl
F
Me
Me
N
H
CO2Me
NH2 . HCl
;

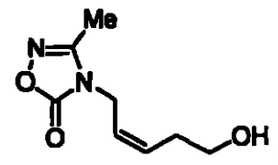

Me
N
O
N
OH
O
;

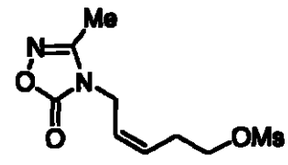
~~444~~
442

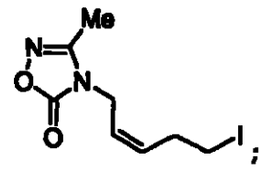

Me
N
O
N
OTf
O
;

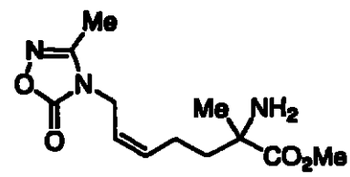

O
O
N
O
N
Me
O
N
Me
O
O
;

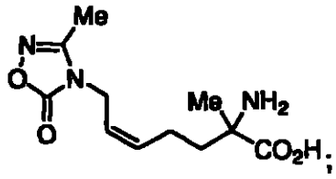

Me
N
O
N
O
O
O
;


Me
N
O
N
O
OH
;

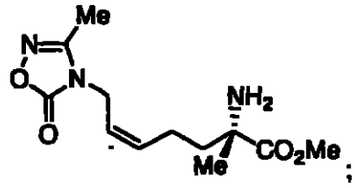

Me
N
O
N
O
OMs
;


Me
N
O
N
O
I
;

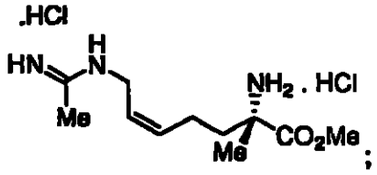

Me
N
O
N
O
Me
NH2
CO2Me
;



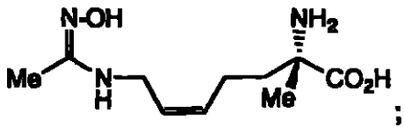
;



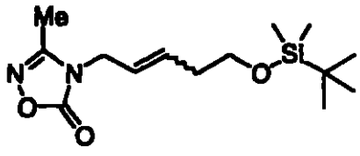
;



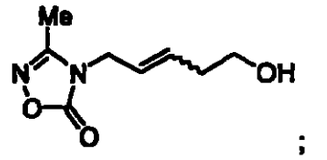
;



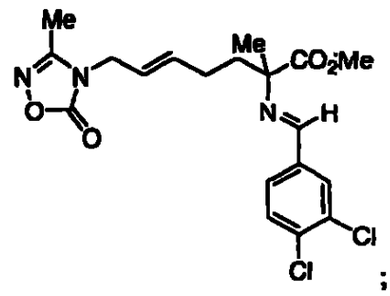
;



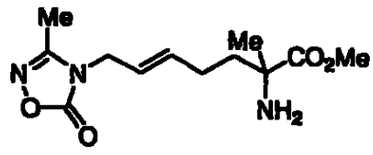
;



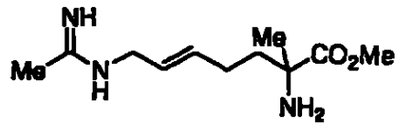
;



;



; y



.

203. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

ácido (2S,6E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

444
445

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-etil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-metoximetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

~~446~~
447

ácido (2S,5E)-2-amino-2-fluorometil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2,5-dimetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2,6-dimetil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-etil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-fluorometil-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

448

ácido (2S,5Z)-2-amino-2,5-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2,6-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

448
449

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

449
450

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

450
451

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ABL
452

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-2-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-etil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metoximetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-fluorometil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2,5-dimetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2,6-dimetil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-etil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-fluorometil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

454
455

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,5-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,6-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico; y

diclorhidrato de ácido (2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptinoico.

204. Un compuesto intermnedio novedoso seleccionado de:

4-[(2E)-5-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-fluoro-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

455
456

4-[(2E)-2-fluoro-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

4-[(2E)-2-fluoro-5-yodo-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

(3S,6R)-3-[(3E)-4-fluoro-5-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4-(5H)-il)-3-pentenil]-3,6-dihidro-3-metil-6-(1-metiletil)-5-fenil-2H-1,4-oxazin-2-ona;

N-[(2E)-5-[(3S,6R)-3,6-dihidro-3-metil-6-(1-metiletil)-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-oxazin-3-il]-2-fluoro-2-pentenil]etanimidamida;

Metiléster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico

metil éster de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[[(1E)-1-(hidroxiimino)etil]amino]-2-metil-5-heptenoico;

metil éster de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

metil éster de ácido (2R,5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

etil éster de ácido (2R,5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5E)-2-[[(1Z)-(4-clorofenil)metilideno]amino]-6-fluoro-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5E)-2-amino-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

Metil (5E)-7-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-{[(1Z)-

457
458

(2,4-diclorofenil)metilideno]amino}-5-fluoro-2-metilhept-5-enoato;

diclorhidrato de metil éster de ácido (5E)-2,7-diamino-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;

monohidrocloruro metil éster de ácido (5E)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5Z)-2-[[(1E)-(2,4-diclorofenil)metilideno]amino]-7-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;

diclorhidrato de metil éster de ácido (5Z)-2,7-diamino-5-fluoro-2-metil-5-heptenoico;

diclorhidrato metil éster de ácido (5Z)-2-amino-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-2-metil-5-heptenoico;

4-[(2Z)-5-hidroxi-2-pentenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

trifluoro- ácido acético de (3Z)-5-(3-metil-5-oxo-

458
459

1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-3-pentenil éster,

4-[(2Z)-5-[(2R,4S)-3-benzoil-2-(1,1-dimetiletil)-4-metil-5-oxo-4-oxazolidinil]-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

3-Metil-4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-2-enil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;

4-(5-Hidroxi-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;

Ácido metanosulfónico 5-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-pent-3-enil éster;

4-(5-yodo-pent-2-enil)-3-metil-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;

metil éster de ácido Rac-2-Amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico;

ácido Rac-2-Amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico;

459-460

metil éster de ácido (2S,5Z)-2-Amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-[1,2,4]oxadiazol-4-il)-hept-5-enoico;

hidrato de diclorhidrato de metil éster de ácido (2S,5Z)-7-Acetimidoilamino-2-amino-2-metil-hept-5-enoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-7-[[(1E)-1-(hidroxiimino)etil]amino]-2-metil-5-heptenoico;

4-[(2E)-5-[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-pentenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

4-[(2E)-5-hidroxi-2-pentenil]-3-metil-2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

metil éster de ácido (5E)-2-[[(1E)-(3,4-diclorofenil)metilideno]amino]-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico;

metil éster de ácido (5E)-2-amino-2-metil-7-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)-5-heptenoico; y

Metil (5E)-2-amino-7-(etanimidoilamino)-2-metilhept-5-anoato.

460
461

205. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-

iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-7-[(1-

463

iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2R/S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino)-5-heptinoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-etil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-metoximetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2-fluorometil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2,5-dimetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-2,6-dimetil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-5-

~~463~~
464

fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-etil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetilo-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2-fluorometil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5Z)-2-amino-2,5-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

ácido (2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)aminoj-5-heptinoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-6-

464
465

fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R, 5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-

difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5Z)-2-amino-2-metil-5,6-difluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino)-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S,5E)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2R/S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptinoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-etil-6-

466
467

fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-metoximetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2-fluorometil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2,5-dimetil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-6-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-2,6-dimeti]-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

dihidrocloruro de ácido (2S,5Z)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-5-fluoro-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-etil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,

~~467~~
468

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metoximetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2-fluorometil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,5-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-5-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-ácido heptenoico;

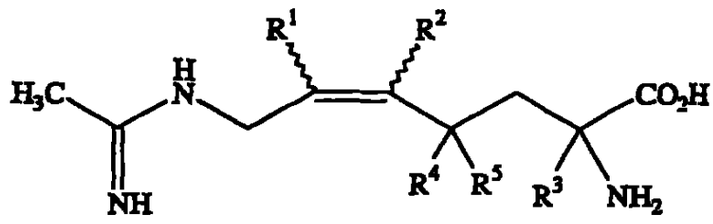
diclorhidrato de ácido (2S,5Z)-2-amino-2,6-dimetil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;

diclorhidrato de ácido (2S,5E)-2-amino-6-fluorometil-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico;
y

diclorhidrato de ácido (2S)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptinoico.

468
469

206. Un compuesto de fórmula VII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

207. El compuesto de la reivindicación 206 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

~~470~~
471

opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

208. El compuesto de la reivindicación 206 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi;

209. El compuesto de la reivindicación 207 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

210. El compuesto de la reivindicación 209 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por uno o más halo;

211. El compuesto de la reivindicación 208 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

~~474~~
475

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es halo.

212. El compuesto de la reivindicación 211 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

475
476

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es flúor.

213. El compuesto de la reivindicación 210 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

476
477

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, sustituido por halo.

214. el compuesto de la reivindicación 213 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es $CH_2F$.

215. El compuesto de la reivindicación 214 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

216. El compuesto de la reivindicación 208 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

479
480

$R^4$ es halo; y

$R^5$ halo;

217. El compuesto de la reivindicación 208 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es halo.

480
481

218. El compuesto de la reivindicación 217

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

219. El compuesto de la reivindicación 210 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

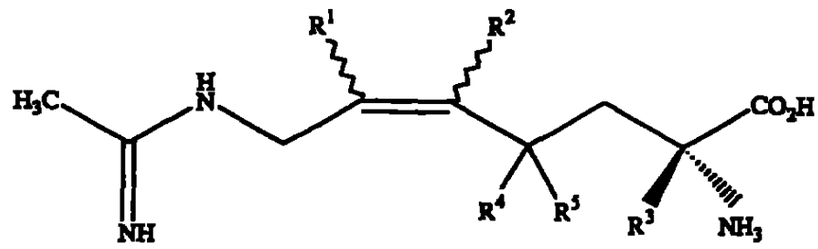
$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

220. Un compuesto de fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

221. El compuesto de la reivindicación 220 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi.

222. El compuesto de la reivindicación 220 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi.

223. El compuesto de la reivindicación 221 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

224. El compuesto de la reivindicación 223 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, o alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

225. El compuesto de la reivindicación 222 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es halo.

226. El compuesto de la reivindicación 225 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ flúor.

227. El compuesto de la reivindicación 227 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

490
491

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, sustituido halo.

228. El compuesto de la reivindicación 227 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es $CH_2F$.

228. El compuesto de la reivindicación 227 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi; y

$R^5$ es $CH_2F$.

229. El compuesto de la reivindicación 228 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

~~443~~
494

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

230. El compuesto de la reivindicación 222 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es halo; y

$R^5$ es halo.

231. El compuesto de la reivindicación 221 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es halo.

495
496

232. El compuesto de la reivindicación 231 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

233. El compuesto de la reivindicación 224 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

496
497

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

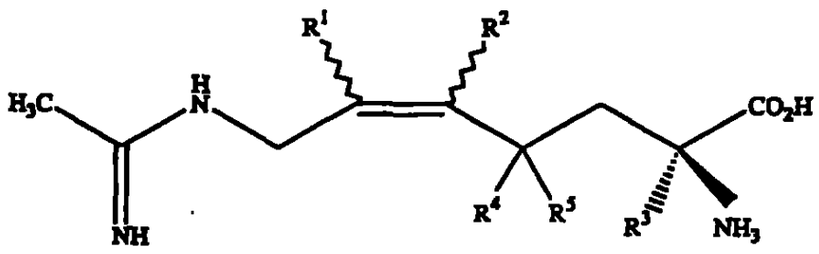
$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

234. Un compuesto de fórmula IX:




IX

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi sustituido por uno o más halo.

235. El compuesto de la reivindicación 234 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

236. El compuesto de la reivindicación 234 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y halo; y

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi.

237. El compuesto de la reivindicación 235 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

238. El compuesto de la reivindicación 237 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

239. El compuesto de la reivindicación 234 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es halo.

240. El compuesto de la reivindicación 239 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

JOF 505

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

$R^5$ es flúor.

241. El compuesto de la reivindicación 238 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi; y

$R^5$ es alquilo $C_1$-$C_5$ sustituido mediante halo.

242. El compuesto de la reivindicación 241 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi; y

$R^5$ $CH_2F$.

243. El compuesto de la reivindicación 242 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es $CH_2F$.

244. El compuesto de la reivindicación 236 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

508
509

$R^4$ es halo; y

$R^5$ es halo.

245. El compuesto de la reivindicación 234 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es halo.

509
510

246. El compuesto de la reivindicación 245 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es flúor; y

$R^5$ es flúor.

247. El compuesto de la reivindicación 238 en donde:

$R^1$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$

510
511

opcionalmente sustituido mediante halo y alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido mediante halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$, dicho alquilo $C_1$-$C_5$ opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^4$ es hidrógeno; y

$R^5$ es metilo.

SHT 512

## RESUMEN

La presente invención se relaciona con derivados de ácido 2-amino-2-alquil-5 heptenoico y heptinoico y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de sintasa de óxido nítrico.

**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 15,135
FECHA : MARZO 3 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021912 00000000 Folios: 512
Fecha (AMD): 2003-03-14 18:14:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 12169291 | 03/03/2003 | 13,256,000.00 |

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

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 400,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 17482-841-003-3