SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 05-907

54. **TITULO** DERIVADOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIDIABETICOS Y ANTIOBESIDAD Y METODO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/41, 31/42, 31/52, 31/435. A61P3/00, P3/04 P3/10.

71. **SOLICITANTE** BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** HECTOR GOMEZ MEJIA

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 06/01/2005.

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

SS

PETITORIO

AS: 95.960

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000907 00000000 Folios: 348
Fecha (AMD): 2005-01-06 16:57:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 22720 TP 19436
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Timothy F. Herpin Dirección: 63 Maidenhead road, Princeton, NJ 08540, US; 143 York Drive, Princeton, NJ 08540, US; 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536, US; 226 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/021331 Fecha 08-07-2003
Publicación Internacional No. WO 2004/004655 A3 Fecha 15-01-2004

Titulo (54): DERIVADOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS Y ANTIOBESIDAD Y MÉTODO ver folio 356

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/41 ; 31/42; 31/52; 31/435

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	09-07-2002	60/394.553

9 Comprobante de pago No. 04-93-174-by 05:626 **Fecha** 05-01-2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $443.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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.
- [x] Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 FIRMA(S) DEL(LOS) SOLICITANTE(S)

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

C.C. 7717 de Ibagué T.P. 1933 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000907 00000000
Fecha (AMD): 2005-01-06 16:57:33 Folios: 348
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,171
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2004

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028759	01/12/2004	23,220,000.00

***** 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	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000907 00000000 Folios: 348
Fecha (AMD): 2005-01-06 16:57:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 626
FECHA : ENERO 4 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028773	04/01/2005	1,747,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL : $	21,000.

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

93.960
.5

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/004655 A3

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/41, 31/42, 31/50, 31/52, 31/435

(21) International Application Number: PCT/US2003/021331

(22) International Filing Date: 8 July 2003 (08.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/394,553 9 July 2002 (09.07.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHENG, Peter, T., W. [CA/US]; 63 Maidenhead road, Princeton, NJ 08540 (US). CHEN, Sean [US/US]; 143 York Drive, Princeton, NJ 08540 (US). DING, Charles, Z. [US/US]; 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). HERPIN, Timothy, F. [US/US]; 226 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540 (US).

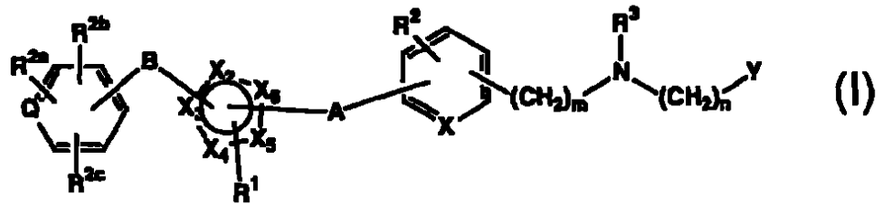
(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

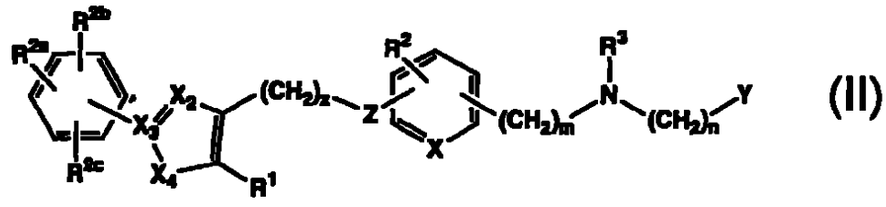
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ,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

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS ANTIDIABETIC AND ANTIOBESITY AGENTS AND METHOD



(I)



(II)

(57) Abstract: Compounds are provided which are useful as antidiabetic agents and antiobesity agents and have the structure (I) wherein m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2; Q is C or N; A is $(CH_2)x$ where x is 1 to 5, or A is $(CH_2)x1$ where x^1 is 1 to 5 with an alkenyl bond or an alkynyl bond embedded anywhere in the chain, or A is $-(CH_2)x^2-O-(CH_2)x^3-$ where x^2 is 0 to 5 and x^3 is 0 to 5, provided that at least one of x^2 and x^3 is other than 0; B is a bond or is $(CH_2)x^4$ where x^4 is 1 to 5; X is CH or N; X_2 is C, N, O or S; X_3 is C, N, O or S; X_4 is C, N, O or S; X_5 is C, N, O or S; X_6 is C, N, O or S; provided that at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is N; and at least one of X_2, X_3, X_4, X_5 and X_6 is C, and specifically excluding the structure (II) where X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O or S, Z = o or a bond; R^1 is H or alkyl; R^2 is H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano; R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} may be the same or different and are selected from H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano; and R^3 and Y are as defined herein, which compounds are useful in treating diabetes and obesity.

WO 2004/004655 A3

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*

(88) Date of publication of the international search report:
14 October 2004

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.

AS: 95760

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/004655 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K

(21) International Application Number:
PCT/US2003/021331

(22) International Filing Date: 8 July 2003 (08.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/394,553 9 July 2002 (09.07.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CHENG, Peter, T., W. [CA/US]; 63 Maidenhead road, Princeton, NJ 08540 (US). CHEN, Sean [US/US]; 143 York Drive, Princeton, NJ 08540 (US). DING, Charles, Z. [US/US]; 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). HERPIN, Timothy, F. [US/US]; 226 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540 (US).

(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

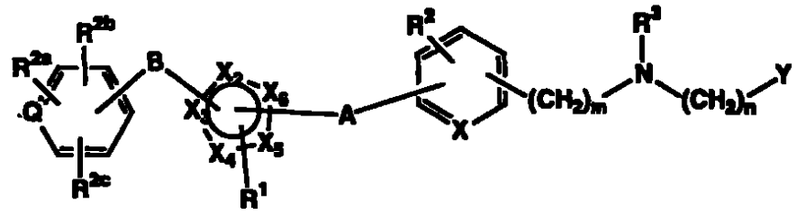
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,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

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

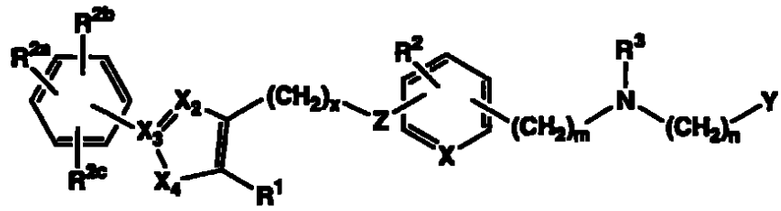
Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS ANTIDIABETIC AND ANTIOBESITY AGENTS AND METHOD



(I)



(II)

(57) Abstract: Compounds are provided which are useful as antidiabetic agents and antiobesity agents and have the structure (I) wherein m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2; Q is C or N; A is $(CH_2)x$ where x is 1 to 5, or A is $(CH_2)x1$ where x^1 is 1 to 5 with an alkenyl bond or an alkynyl bond embedded anywhere in the chain, or A is $-(CH_2)x^2-O-(CH_2)x^3-$ where x^2 is 0 to 5 and x^3 is 0 to 5, provided that at least one of x^2 and x^3 is other than 0; B is a bond or is $(CH_2)x^4$ where x^4 is 1 to 5; X is CH or N; X_2 is C, N, O or S; X_3 is C, N, O or S; X_4 is C, N, O or S; X_5 is C, N, O or S; X_6 is C, N, O or S; provided that at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is N; and at least one of X_2, X_3, X_4, X_5 and X_6 is C, and specifically excluding the structure (II) where $X_2 = N$, $X_3 = C$, $X_4 = O$ or S, Z = o or a bond; R^1 is H or alkyl; R^2 is H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano; R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} may be the same or different and are selected from H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano; and R^3 and Y are as defined herein, which compounds are useful in treating diabetes and obesity.

WO 2004/004655 A2

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.

SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS ANTIDIABETIC AND ANTIOBESITY AGENTS AND METHOD

This application claims priority from U.S. Provisional Application 60/394,553, filed July 9, 2002 which is incorporated herein by reference.

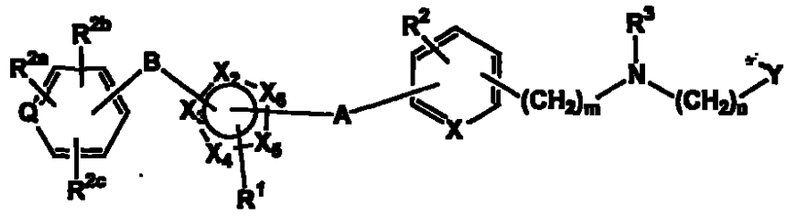
Field of the Invention

The present invention relates to novel substituted heterocyclic derivatives which modulate blood glucose levels, triglyceride levels, insulin levels and non-esterified fatty acid (NEFA) levels, and thus are particularly useful in the treatment of diabetes and obesity, and to a method for treating diabetes, especially Type 2 diabetes, as well as hyperglycemia, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, obesity, atherosclerosis and related diseases employing such substituted heterocyclic derivatives alone or in combination with another antidiabetic agent and/or a hypolipidemic agent and/or other therapeutic agents.

Description of the Invention

In accordance with the present invention, substituted heterocyclic derivatives are provided which have the structure I

I



wherein m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2;

Q is C or N;

A is $(CH_2)_x$ where x is 1 to 5, or A is $(CH_2)_{x^1}$ where x^1 is 1 to 5 with an alkenyl bond or an alkynyl bond embedded anywhere in the chain, or A is $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$ where x^2 is 0 to 5 and x^3 is 0 to 5, provided that at least one of x^2 and x^3 is other than 0;

B is a bond or is $(CH_2)_{x^4}$ where x^4 is 1 to 5;

X is CH or N;

X_2 is C, N, O or S;

X_3 is C, N, O or S;

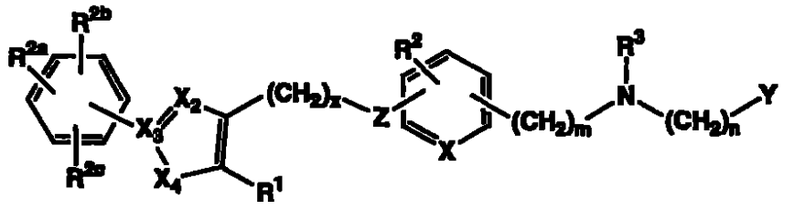
X_4 is C, N, O or S;

X_5 is C, N, O or S;

X_6 is C, N, O or S;

provided that at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is N; and at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is C,

and specifically excluding the structure(s) as shown below:



where X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O or S, z = O or a bond

In each of X through X_6, as defined above, C may include CH.

R^1 is H or alkyl;

R^2 is H, alkyl, alkoxy, halogen, amino, substituted amino or cyano;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} may be the same or different and are selected from H, alkyl, alkoxy, halogen, amino, substituted amino or cyano;

R^3 is selected from H, alkyl, arylalkyl, aryloxycarbonyl, alkyloxycarbonyl, alkynyloxycarbonyl,

alkenyloxycarbonyl, arylcarbonyl, alkylcarbonyl, aryl, heteroaryl, cycloheteroalkyl, heteroarylcarbonyl, heteroaryl-heteroarylalkyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, heteroaryloxycarbonylamino, heteroaryl-heteroarylcarbonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, heteroaryloxycarbonyl, cycloheteroalkyloxycarbonyl, heteroarylalkyl, aminocarbonyl, substituted aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroarylalkenyl, cycloheteroalkyl-heteroarylalkyl; hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyaryloxycarbonyl, arylalkyloxycarbonyl, alkylaryloxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, arylalkylarylalkyl, aryloxyarylalkyl, haloalkoxyaryloxycarbonyl, alkoxycarbonylaryloxycarbonyl, aryloxyaryloxycarbonyl, arylsulfinylarylcarbonyl, arylthioarylcarbonyl, alkoxycarbonylaryloxycarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, heteroaryloxyarylalkyl, aryloxyarylcarbonyl, aryloxyarylalkyloxycarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, arylalkylcarbonyl, aryloxyalkyloxycarbonyl, arylalkylsulfonyl, arylthiocarbonyl, arylalkenylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxyarylalkyl, heteroarylalkoxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, alkoxyarylcarbonyl, aryloxyheteroarylalkyl, heteroarylalkyloxyarylalkyl, arylarylalkyl, arylalkenylarylalkyl, arylalkoxyarylalkyl, arylcarbonylarylalkyl, alkylaryloxyarylalkyl, arylalkoxycarbonylheteroarylalkyl, heteroarylarylalkyl, arylcarbonylheteroarylalkyl, heteroaryloxyarylalkyl, arylalkenylheteroarylalkyl, arylaminoarylalkyl, aminocarbonylarylarylalkyl;

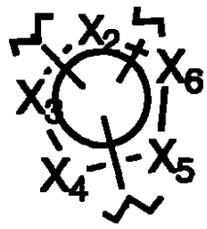
Y is CO_2R^4 (where R^4 is H or alkyl, or a prodrug ester) or Y is a C-linked 1-tetrazole, a phosphinic acid of the structure $P(O)(OR^{4a})R^5$, (where R^{4a} is H or a prodrug

ester, R^5 is alkyl or aryl) or a phosphonic acid of the structure $P(O)(OR^{4a})_2$;

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)x^4$, $(CH_2)_m$, and $(CH_2)_n$ may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents;

including all stereoisomers thereof, prodrug esters thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of

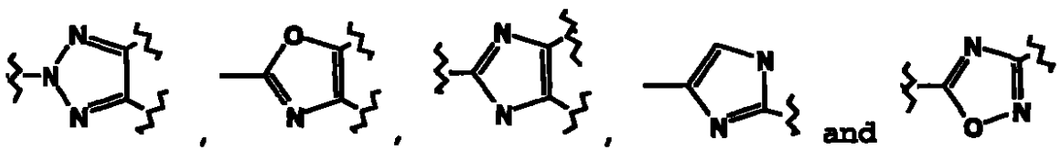


which are present in the compounds of the invention include, but are not limited to,



, as well as the five-membered rings covered under the definition of heteroaryl set out hereinafter,

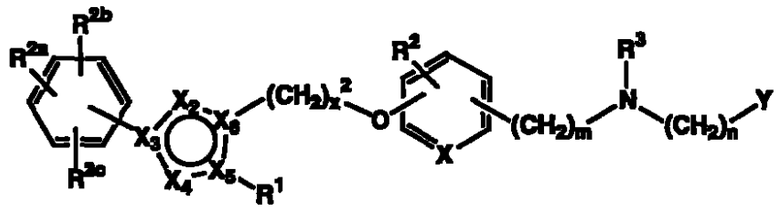
preferably



10

Preferred are compounds of formula I of the invention having the structure IA

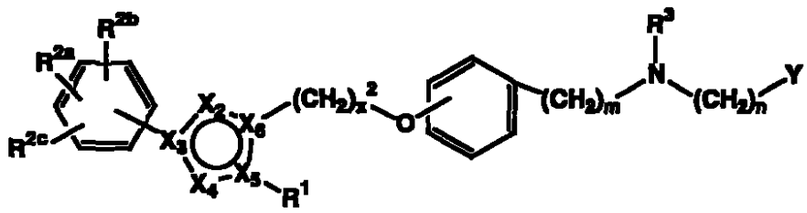
IA



where X is CH

More preferred are compounds of formula I of the invention having the structure IB

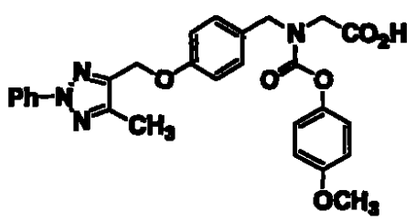
IB

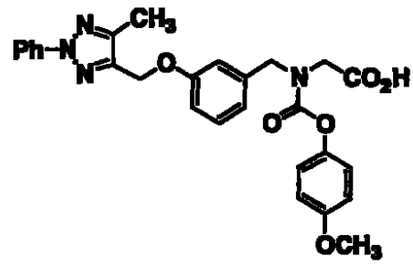


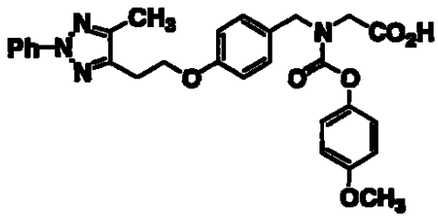
In the above compounds, it is most preferred that R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each H; R^1 is alkyl, preferably CH_3; x^2 is 1 to 3; R^2 is H; m is 0 or $(CH_2)_m$ is CH_2 or CHOH or CH-alkyl, X_2, X_3, X_4, X_5 and X_6 represent a total of 1, 2 or 3 nitrogens; $(CH_2)_n$ is a bond or CH_2, R^3 is arylalkyloxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, aryloxyarylalkyl, arylalkyl, aryloxycarbonyl, haloaryl-oxycarbonyl, alkoxyaryloxycarbonyl, alkylaryloxycarbonyl, aryloxyaryloxycarbonyl, heteroaryloxyarylalkyl, heteroaryloxycarbonyl, aryloxyarylcarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, cycloalkylaryloxycarbonyl, arylalkylarylcarbonyl, heteroaryl-heteroarylalkyl, cycloalkyloxyaryloxycarbonyl, heteroaryl-heteroarylcarbonyl, arylalkylsulfonyl,

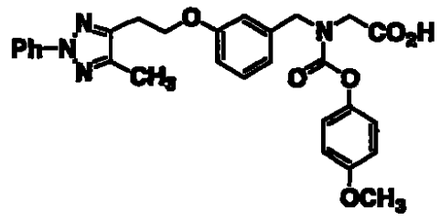
arylalkenylsulfonyl, alkoxyarylalkyl, arylthi carbonyl, cycloheteroalkylalkyloxycarbonyl, cycloheteroalkyloxycarbonyl, or polyhaloalkylaryloxy-carbonyl, which may be optionally substituted, more preferably alkoxyaryloxycarbonyl.

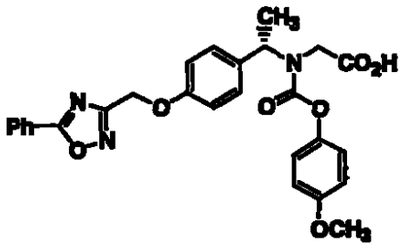
Preferred compounds of the invention include the following:

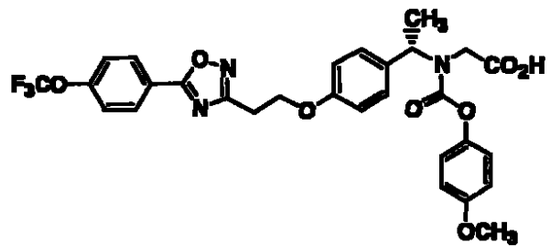


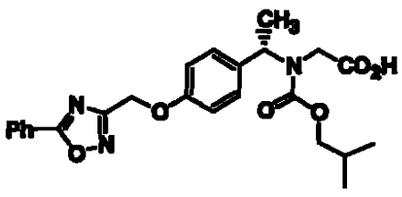


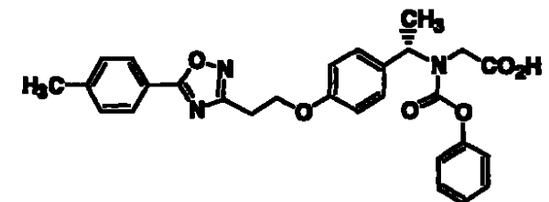


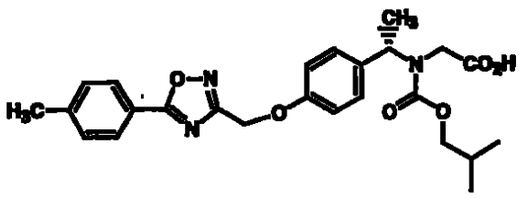


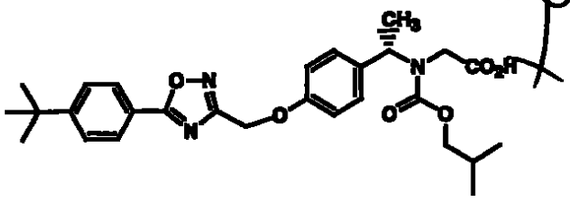


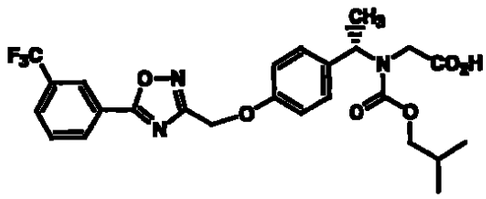


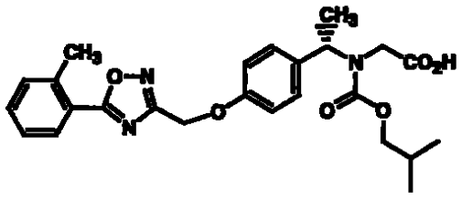


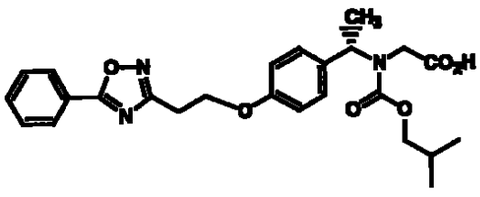


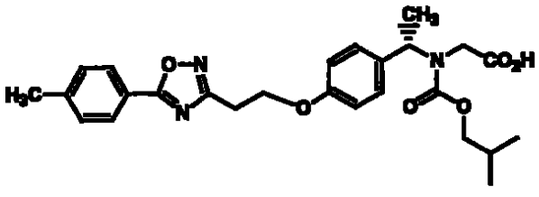


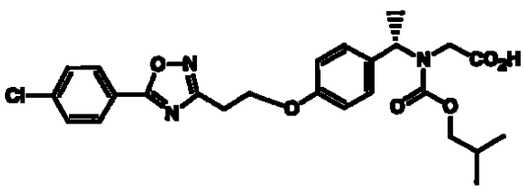


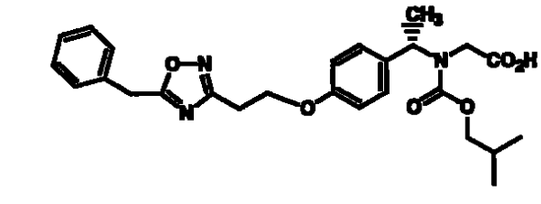


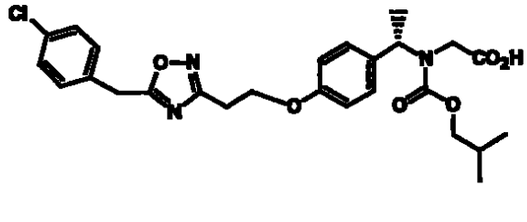


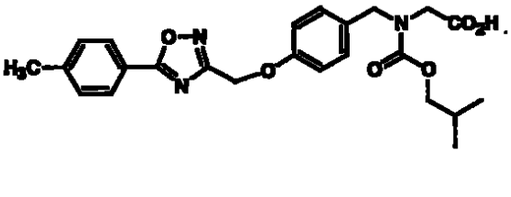


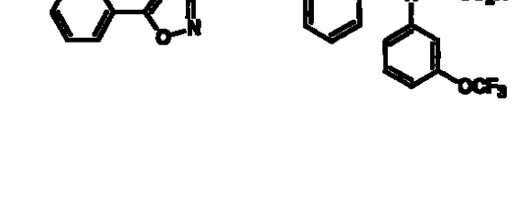












5

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabet s, especially Type 2 diabetes, and related diseases such as Type I diabetes, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, inflammation, Syndrome X, diabetic complications, dysmetabolic syndrome, atherosclerosis, and related diseases wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating early malignant lesions (such as ductal carcinoma in situ of the breast and lobular carcinoma in situ of the breast), premalignant lesions (such as fibroadenoma of the breast and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), liposarcomas and various other epithelial tumors (including breast, prostate, colon, ovarian, gastric and lung), irritable bowel syndrome, Crohn's disease, gastric ulceritis, and osteoporosis and proliferative diseases such as psoriasis, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes and related diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a compound of structure I and another type antidiabetic agent and/or a hypolipidemic agent, and/or lipid modulating agent and/or other type of therapeutic agent, is administered to a human patient in need of treatment.

In the above method of the invention, the compound of structure I will be employed in a weight ratio to the

antidiabetic agent (depending upon its mode of operation) within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 10:1.

The conditions, diseases, and maladies collectively referenced to as "Syndrome X" or Dysmetabolic Syndrome (as detailed in *Johanson, J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997**, *82*, 727-734, and other publications) include hyperglycemia and/or prediabetic insulin resistance syndrome, and is characterized by an initial insulin resistant state generating hyperinsulinemia, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance, which can progress to Type II diabetes, characterized by hyperglycemia, which can progress to diabetic complications.

The term "diabetes and related diseases" refers to Type II diabetes, Type I diabetes, impaired glucose tolerance, obesity, hyperglycemia, Syndrome X, dysmetabolic syndrome, diabetic complications and hyperinsulinemia.

The conditions, diseases and maladies collectively referred to as "diabetic complications" include retinopathy, neuropathy and nephropathy, and other known complications of diabetes.

The term "other type(s) of therapeutic agents" as employed herein refers to one or more antidiabetic agents (other than compounds of formula I), one or more anti-obesity agents, and/or one or more lipid-lowering agents, one or more lipid modulating agents (including anti-atherosclerosis agents), and/or one or more antiplatelet agents, one or more agents for treating hypertension, one or more anti-cancer drugs, one or more agents for treating arthritis, one or more anti-osteoporosis agents, one or more anti-obesity agents, one or more agents for treating immunomodulatory diseases, and/or one or more agents for treating anorexia nervosa.

The term "lipid-modulating" agent as employed herein refers to agents which lower LDL and/or raise HDL and/or lower triglycerides and/or lower total cholesterol and/or other known mechanisms for therapeutically treating lipid disorders.

Detailed Description of the Invention

The compounds of the formula I of the present invention may be prepared according to the following general synthetic schemes, as well as relevant published literature procedures that are used by one skilled in the art. Exemplary reagents and procedures for these reactions appear hereinafter and in the working Examples. Protection and deprotection in the Schemes below may be carried out by procedures generally known in the art (see, for example, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Scheme 1 describes a general synthesis of the amino acids described in this invention. An alcohol 1 ($R^5(CH_2)_x{}^2OH$) is coupled with a hydroxy aryl- or heteroaryl- aldehyde 2 (preferably 3- or 4-hydroxybenzaldehyde) under standard Mitsunobu reaction conditions (e.g. Mitsunobu, O., *Synthesis* , 1981, 1). The resulting aldehyde 3 is then subjected to reductive amination using procedures known in the literature (e.g. Abdel-Magid et al, *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 3849) with an α-amino ester hydrochloride 4. PG in Scheme 1 denotes a preferred carboxylic acid-protecting group, such as a methyl or tert-butyl ester. The resulting secondary amino-ester 5 is then subjected to a second reductive amination using methods known in the literature (e.g. Abdel-Magid et al, *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 3849) with an

R^{3a} aldehyde 6. Final deprotection of the carboxylic acid ester under standard conditions known in the literature (reference: Greene et al supra) utilizing basic conditions (for methyl esters) or acidic conditions (for tert-butyl esters) then furnishes the desired amino acid products II.

An alternative route to the aldehyde 3 is shown in Scheme 1A. Alcohol 1 ($R^5(CH_2)_xOH$) is treated with methanesulfonyl chloride to give the corresponding mesylate 7. The mesylate 7 is then alkylated under standard basic conditions with a hydroxyaryl or hydroxyheteroaryl aldehyde 2 to furnish the aldehyde 3.

A route to the amino acids III is shown in Scheme 2. The secondary amine-ester 5 is deprotected under standard conditions (basic conditions if the protecting group (PG) is methyl; acidic conditions if PG is tert-butyl; ref. Greene et al supra) to furnish the corresponding amino acid 8. Reductive amination with aldehyde 9 under analogous conditions as described in Scheme 1 provides the desired tertiary amino acid products III.

Alternatively, as shown in Scheme 3, reaction of the secondary amine-ester 5 with an alkylating agent 10 (with an appropriate leaving group (LG) such as halide, mesylate, or tosylate) under standard conditions followed by deprotection of the carboxylic acid ester 11 provides the desired tertiary amino acids III.

As shown in Scheme 4, the tertiary amino acid III may also be assembled through reductive amination first of the R^{3a} aldehyde 12 with an appropriate amine ester hydrochloride 4. The resulting secondary amine-ester 13 then is subjected to reductive amination with appropriate alkyl, aryl or heteroaryl aldehydes 3 (as in Scheme 1) followed by deprotection of the carboxylic acid ester to give the desired amino acid analogs III.

An alternative general synthesis of amino acid analogs II is shown in Scheme 5. A hydroxyaryl or heteroaryl aldehyde 2 is subjected to the usual reductive amination conditions with an appropriate amine-ester hydrochloride 4. The resulting secondary amine-ester 14 is functionalized, in this case by a second reductive amination with aldehyde 6 to furnish the corresponding hydroxy tertiary amine-ester 15. Phenol 15 now undergoes a Mitsunobu reaction with a preferred alcohol 1 (R^5-$(CH_2)_nOH$) which is followed by the deprotection of the product, ester 16, to furnish the desired amino acid analogs II.

Scheme 6 illustrates the synthesis of the carbamate-acid analogs IV. The secondary amine-ester 5 can be reacted with appropriate chloroformates 17 under standard literature conditions (optimally in CH_2Cl_2 or $CHCl_3$ in the presence of a base such as Et_3N) to furnish the corresponding carbamate-esters. The requisite analogs IV are then obtained after deprotection of the carbamate-ester. Alternatively, the secondary amine-ester 5 can be reacted with phosgene to generate the corresponding carbamyl chloride 18. This carbamyl chloride intermediate 18 can be reacted with R^{3a}-OH (19; optimally substituted phenols) to afford the corresponding carbamate-acids IV after deprotection.

The secondary amine-ester 5 can be functionalized with substituted aryl or aliphatic carboxylic acids 20, under standard peptide coupling conditions, as illustrated in Scheme 7. The amide bond-formation reactions are conducted using standard peptide coupling procedures known in the art. Optimally, the reaction is conducted in a solvent such as DMF at 0°C to RT using 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDAC or EDCI or WSC), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT) and a base, e.g.

diisopropylethylamine, N-methyl morpholine or triethylamine. Deprotection of the amide-ester then furnishes the desired amide-acid analogs V.

The secondary amine-ester 5 can also be reacted with aliphatic or aryl isocyanates 21 to provide the corresponding urea-esters. Deprotection of this product provides the desired urea-acid analogs VI, as shown in Scheme 8. Alternatively, as shown in Scheme 9, the carbamyl chloride intermediate 18 described in Scheme 6 can be reacted with appropriate primary or secondary aliphatic or aryl amines 23 and 23 in the presence of a tertiary amine (e.g. Et_3N) to furnish tri- or tetrasubstituted urea-acid analogs VII or VIII after deprotection of the ester.

The secondary amine-ester 5 can also be reacted with appropriate sulfonyl chlorides 24 under standard literature conditions (optimally in the presence of a base such as pyridine, either neat or using chloroform as a co-solvent), followed by deprotection, to provide the corresponding sulfonamide-acids IX, as shown in Scheme 10.

The different approaches to the preparation of the preferred racemic α-alkylbenzyl carbamate-acid and amino acid analogs X and XI respectively are exemplified in synthetic Schemes 11 and 12. In Scheme 11 a substituted aryl nitrile (with a suitable aromatic heterocycle R^5 already appended) is treated with an appropriate organometallic reagent (e.g. a Grignard reagent $R^{10}MgX$ 26 or an organolithium reagent $R^{10}Li$) under standard conditions to give the corresponding imine intermediate, which is immediately reduced (e.g. with $LiAlH_4$) to give the corresponding primary amine 27. Amine 27 is then reacted with an appropriately substituted α-halo-ester 28 to provide the corresponding α-amine-ester 29. It will

be understood that in the amine-ester 29, the moiety  does not necessarily represent two repeating units.

Acylation of the amine-ester 29 with an appropriately substituted aryl or heteroaryl chloroformates 17 followed by deprotection provides the racemic carbamate-acid analogs X. Reductive amination of alkylbenzyl amine-ester 29 with aryl aldehyde 6 followed by deprotection provides the racemic amino-acid analogs XI.

Alternatively (as shown in Scheme 12), a protected aryl or heteroaryl nitrile 30 is treated with an appropriate organometallic reagent (e.g. a Grignard reagent $R^{10}MgX$ 26) to give the corresponding imine intermediate, which is immediately reduced (e.g. with $LiAlH_4$) to give the corresponding primary amine 31. This amine is then reacted with an appropriately substituted α-halo-ester 28 to give the corresponding α-amine-ester 32. This intermediate 32 can then be acylated with an appropriately substituted aryl or heteroaryl chloroformate 17 to provide the corresponding carbamate-ester, whose phenolic functionality is then deprotected to provide the key intermediate phenol 33. Alkylation of the phenol 33 with a halide or mesylate 7 followed by deprotection provides the racemic carbamate-acid analogs X. An analogous sequence, which involves reductive amination of the secondary amino-ester 32 with an aryl or heteroaryl aldehyde 6, then selective phenol deprotection, alkylation with mesylate 7 and a final deprotection, provides the racemic amino acid analogs XI.

A synthesis of chiral carbamate analogs XII and amino acid analogs XIII is shown in Scheme 13. Asymmetric reduction (e.g. using the Corey oxazaborolidine reduction protocol; review: E. J. Corey

& C. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1986-2012) of the aryl-ketone 34 provides each of the two desired enantiomeric alcohols 35 (although only one enantiomer is represented in the scheme). Treatment of the chiral alcohol 35 with azide in a Mitsunobu-like reaction (ref: A. S. Thompson et. al., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888) gives the corresponding chiral azide (with inverted stereochemistry from the starting alcohol). This azide is then reduced to the amine 36 by standard methods (e.g. hydrogenation or $Ph_3P/THF/H_2O$). Treatment of the chiral amine 36 with an α-halo-ester 28 provides the secondary amine-ester 37. Acylation of amino-ester 36 with an aryl or heteroaryl chloroformate 17 followed by deprotection provides the chiral carbamate-acid analogs XII (which may be either enantiomer depending upon the stereochemistry of 36). Reductive amination of alkyl amino-ester 37 with aryl aldehydes 6 followed by deprotection provides the chiral amino-acid analogs XIII (which may be either enantiomer depending upon the stereochemistry of 36).

An alternative synthesis of analogs XII and XIII is shown in Scheme 14. An appropriately protected oxyaryl ketone 38 undergoes asymmetric reduction to give the chiral alcohol 39. This is converted to the chiral amine 40 via the identical sequence as in Scheme 13 (via the chiral azide). Treatment of the chiral amine 40 with an ester 28 (LG = halogen or mesylate) gives the corresponding secondary amino-ester 41. Acylation of 41 with an aryl or heteroaryl chloroformate 17 provides the corresponding carbamate-ester. Selective deprotection furnishes the free phenol carbamate-ester 42. Alkylation of the phenol 42 with a halide or mesylate 7 followed by deprotection provides the chiral carbamate-acid analogs XII. An analogous sequence which involves reductive

amination of the secondary amine-ester 41 with an aryl or heteroaryl aldehyde 6, then selective deprotection, alkylation with 7 and a final deprotection, provides the chiral amino acid analogs XIII. It will be appreciated that either the (R)- or (S)-enantiomer of X or XI may be synthesized in Schemes 13 and 14, depending upon the chirality of the reducing agent employed.

A preferred alternative asymmetric synthesis of carbamate-acids XII is shown in Scheme 15. Protection of a chiral amine 43 (with the phenol differently protected), preferably as a carbamate, provides intermediate 44. Selective removal of the phenolic protecting group of 44 provides the free phenol 45. Alkylation of phenol 45 with the mesylate 7 furnishes the protected amine 46. Deprotection of the amine of 45 then furnishes the key intermediate, the primary amine-ester 36, which then undergoes alkylation with a α-halo-ester 28 in the presence of base to provide the secondary amine 37. Reaction of amine 37 with a chloroformate 17 provides the chiral carbamate acid analogs XII.

A preferred asymmetric synthesis of analogs XIV and XV is shown in Scheme 16. The aldehyde 3 is subjected to standard Wittig reaction conditions (ref: Preparation of Alkenes, a Practical Approach, J. J. Williams, Ed., Chapter 2, pp 19-58) to furnish the alkene 47. Asymmetric aminohydroxylation according to known literature procedures (ref: O'Brien, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 326 and Reddy, K. L., and Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1207) furnishes the desired amino-alcohol 48 as a single enantiomer. It is understood that this reaction can produce either enantiomer (of which only one is shown here). Selective protection of the amine 48 provides the alcohol 49. Alcohol 49 is then converted by standard methods to the

16

intermediate 50, which contains a suitable leaving group (either a halide or a mesylate) for the subsequent cuprate displacement reaction. Reaction of an appropriate higher-order cuprate 51 (ref: L. A. Paquette, Ed., *Organic Reactions*, **1992**, Vol. *41*, J. Wiley & Sons) with the protected amine substrate 50 provides the coupled, protected amine 52. Deprotection of the amine functionality of 52, followed by reaction with an ester 28 (LG = halogen or mesylate), furnishes the corresponding secondary amino-ester 53. Acylation of amine 53 with an aryl or heteroaryl chloroformate 17 provides the corresponding carbamate-ester, which is then deprotected to furnish the carbamate-acid analogs XIV. Alternatively, reductive amination of amine 53 with an aldehyde 6 followed by deprotection provides the tertiary amino acid analogs XV.

The synthesis of carbon-linked analogs are shown in Schemes 17-19. Scheme 17 describes a general synthesis of the acetylene-linked acids XVI and the alkyl-linked acids XVII. A halo-substituted aryl aldehyde 54 (preferably iodide or bromide) is subjected to reductive amination using procedures known in the literature (e.g. Abdel-Magid et al, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849) with an α-amino acid ester hydrochloride V. The resulting secondary amino-ester 55 is then reacted with an aryl or heteroaryl chloroformate 17 in the presence of an appropriate base (e.g. pyridine or triethylamine) to furnish the corresponding halo-aryl carbamate-ester 56. Aryl halide 56 is then reacted with an appropriate heteroaryl (R^5)-substituted acetylene 57 in the presence of an appropriate palladium catalyst (e.g. $(Ph_3P)_2PdCl_2$) and a copper (I) salt (e.g. CuI) in a Sonogashira coupling reaction (ref: Organocopper Reagents, a Practical Approach, R. J. K. Taylor, Ed., Chapter 10, pp 217-236, Campbell, I. B., Oxford

University Press, 1994) to furnish the key intermediate, arylacetylene 58. The arylacetylene ester 58 is deprotected to provide the corresponding arylacetylene acid analogs XVI. The acetylene moiety of 58 can be reduced by standard methods (e.g. hydrogenation, ref: M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, 2nd Edition, ACS, 1996, Chapter 1) to furnish the corresponding fully saturated alkyl aryl carbamate esters, which are then deprotected to give the alkyl aryl carbamate acid analogs XVII.

Stereoselective reduction of the acetylene ester 58 by standard methods (e.g. Lindlar's catalyst; ref: Preparation of Alkenes, A Practical Approach, J. J. Williams, Ed., Chapter 6, pp 117-136, Oxford University Press, 1996) can be achieved to provide the corresponding cis-alkenyl aryl carbamate-ester, which is then deprotected to furnish the Z-alkenyl aryl carbamate acid analogs XVIII (Scheme 18). Alternatively, this sequence can be reversed, i.e. the initial step being the deprotection of acetylenic ester 58 to the acetylenic acid, followed by stereoselective reduction of the acetylene moiety to provide the Z-alkene-acid analogs XVIII.

The corresponding trans-alkenyl aryl carbamate acids XIX are synthesized according to the general route in Scheme 19. A heteroaryl (R^5)-acetylene 57 is halogenated under standard conditions (ref: Boden, C. D. J. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1996**, 2417; or Lu, W. et. al., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9521) to give the corresponding halo-acetylene, which is then converted to the corresponding trans-alkenyl stannane 59 (ref: Boden, C. D. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 2417). This aryl- or heteroaryl-substituted trans-alkenyl stannane 59 is then coupled with the halo-aryl carbamate ester 56 under standard Stille coupling

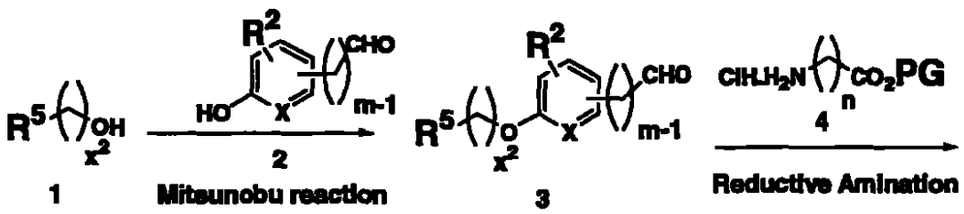
conditions (ref: Farina, V. et. al., "The Stille Reaction", *Organic Reactions*, **1997**, *50*, 1) to furnish the corresponding trans-alkenyl aryl carbamate ester 60. This carbamate-ester is then deprotected under standard conditions to give the desired trans-alkenyl aryl carbamate acid analogs XIX.

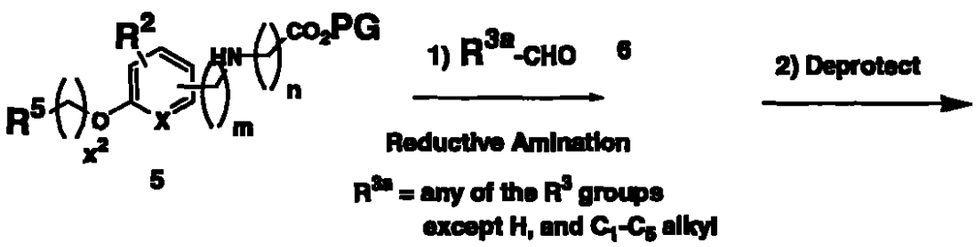
In Scheme 20, treatment of a suitably protected halo-aryl carbamate-ester 56 with a metallating agent (e.g. isopropyl magnesium bromide, reference: P. Knochel et al., *Synthesis*, 2002, 565-569) furnishes the corresponding arylmagnesium reagent, which is then reacted with formaldehyde to provide benzyl alcohol 61. Treatment of alcohol 61 with mesylate VIII in the presence of base provides the corresponding ether-carbamate ester, which is then deprotected to furnish the ether-acid XX of the invention.

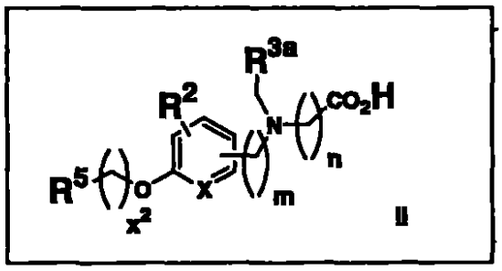
In Scheme 21, treatment of a suitably protected halo-aryl carbamate-ester 56 with an appropriate vinyl tin reagent (e.g. tributylvinyltin) under Stille coupling conditions (reference: Farina, V., Krishnamurthy, V., and Scott, W. J., *Organic Reactions*, **1997**, *50*, 1) provides the corresponding vinyl intermediate, which can then undergo hydroboration (e.g. borane-THF) to give the alcohol 62. Treatment of alcohol 62 with mesylate VIII in the presence of base provides the corresponding ether carbamate-ester, which is then deprotected to provide the ether acid XXI of the invention.

The synthesis of N-aryl acids XXII of the invention is shown in Scheme 22. Reductive amination of protected phenol-aldehyde 2 with an appropriate aniline 63 (or other heteroarylamine) provides the substituted aromatic amine intermediate 64. N-alkylation of the aromatic amine 64 with an appropriate halo-substituted ester 65 in the presence of base (e.g. sodium hexamethyldisilazide) provides the N-aryl (or heteroaryl) ester 66. Deprotection of the phenol of amino-ester 66

provides fr e phenol 67, which then undergoes Mitsunobu reaction (e.g. using cyanomethylene tributylphosphorane) With an appropriate alcohol 1 to provide the alkylated phenol N-aryl amino-ester 68. Deprotection of the ester 68 provides N-aryl (or N-heteroaryl) acids XXII of the invention. Alternatively, phenol 67 can be alkylated with mesylate 7 in the presence of base (e.g. K_2CO_3) followed by acid deprotection to also provide N-aryl (or N-heteroaryl) acids XXII of the invention.

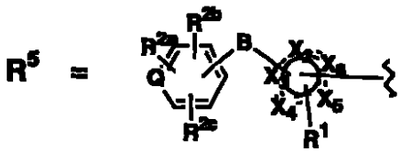




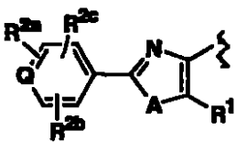


Scheme 1

In this and the following Reaction Schemes:

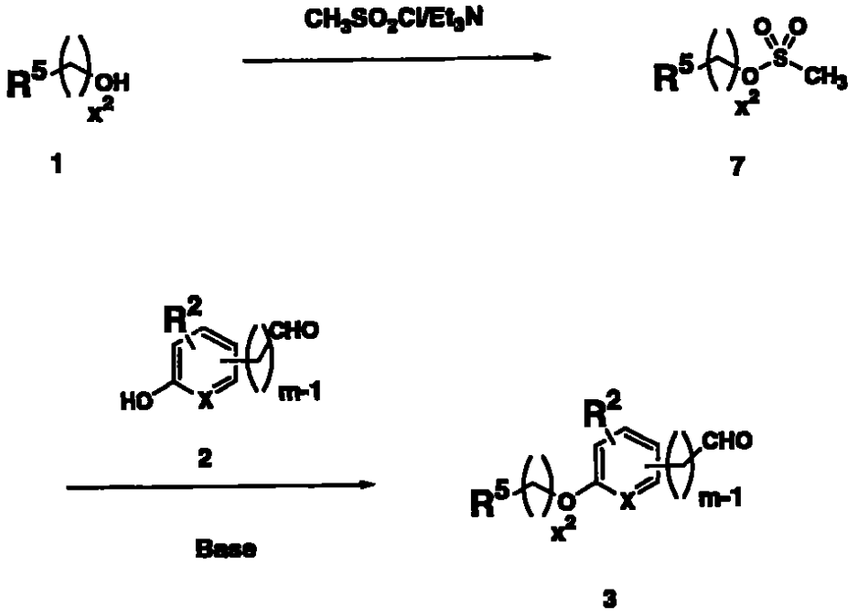


excluding the cases where:

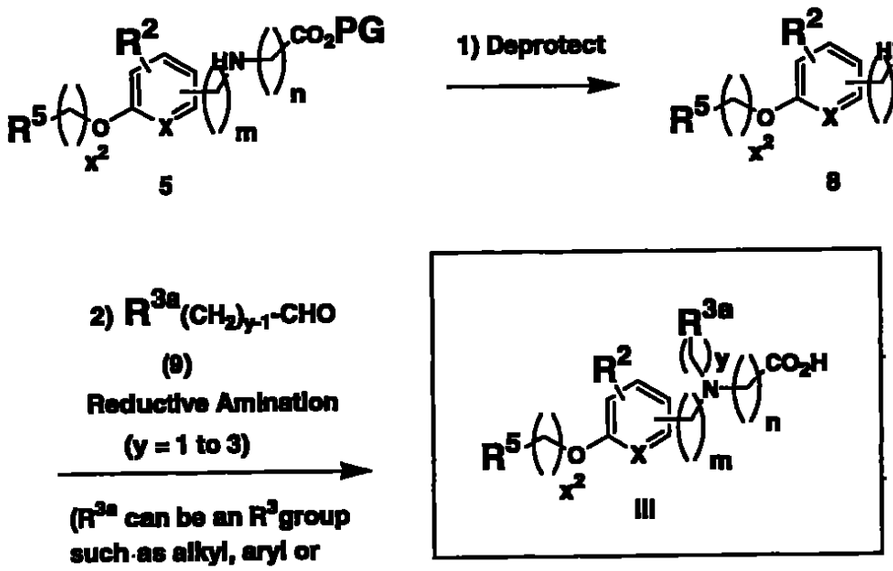


A = O or S

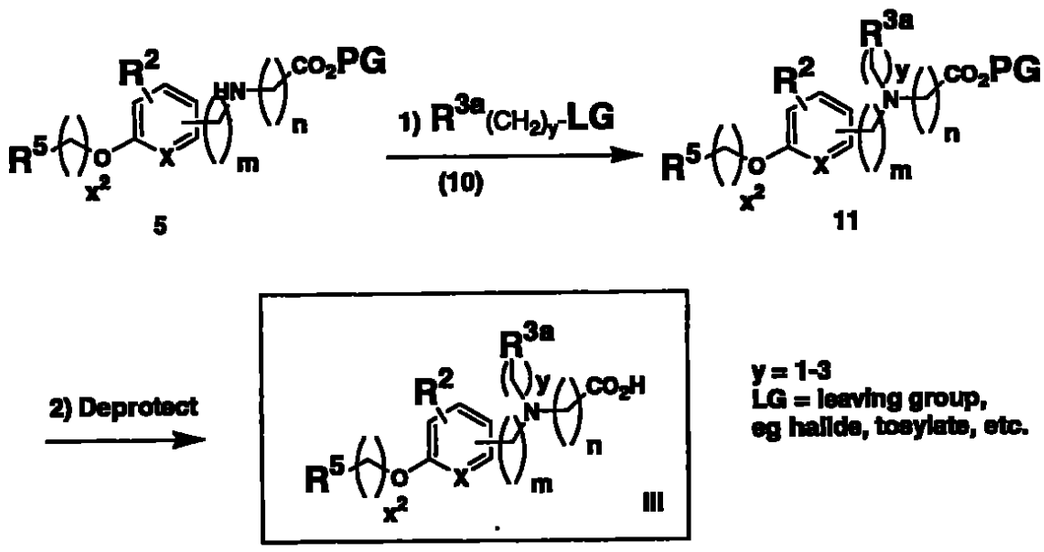
Alternative Scheme 1A for Preparing Aldehyde IV



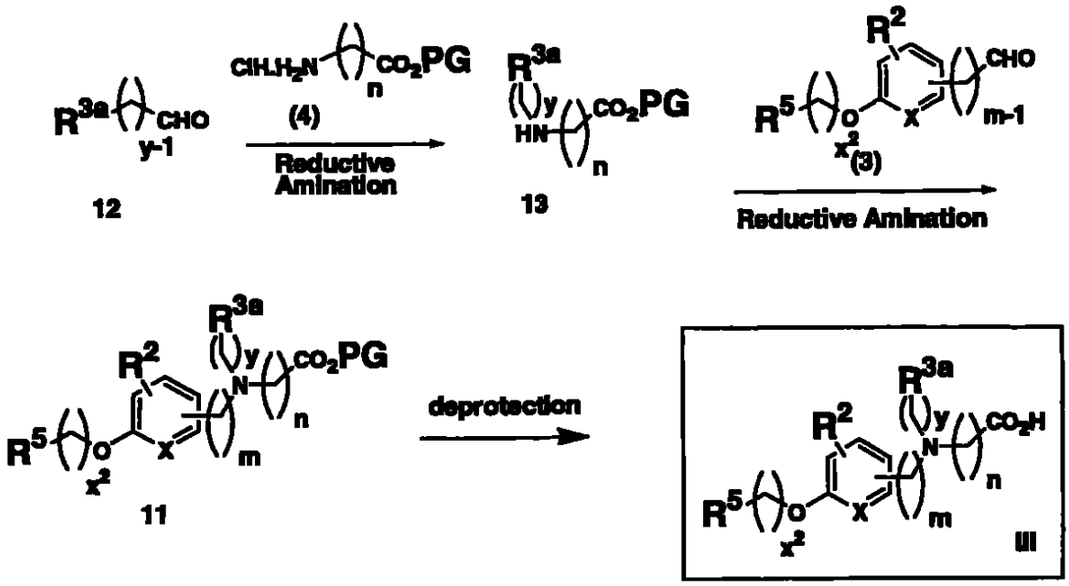
SCHEME 1A



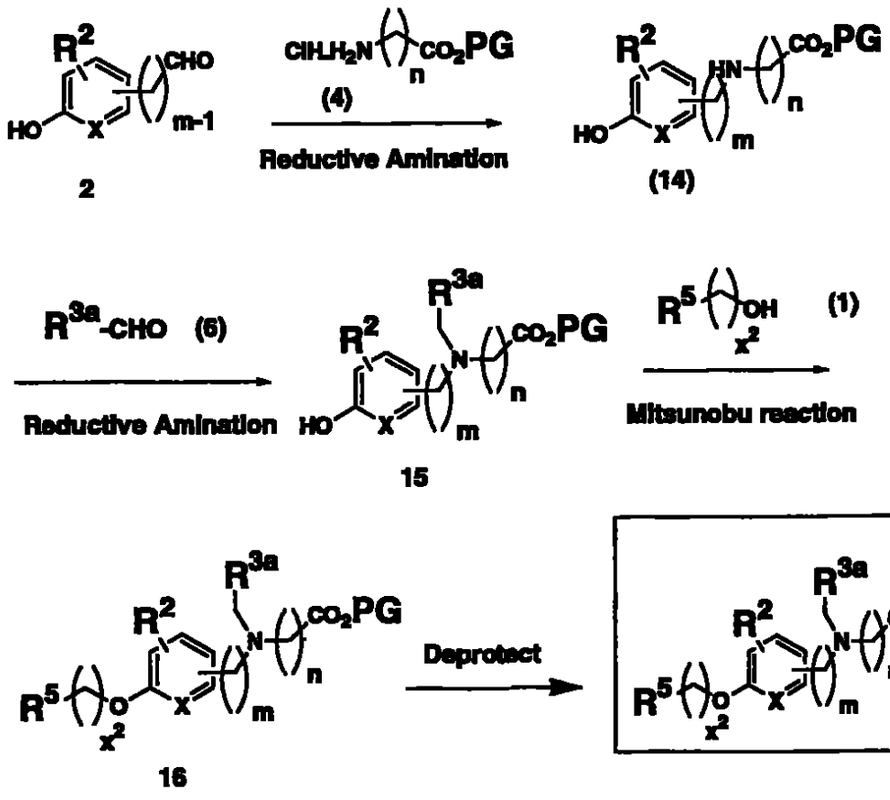
Scheme 2



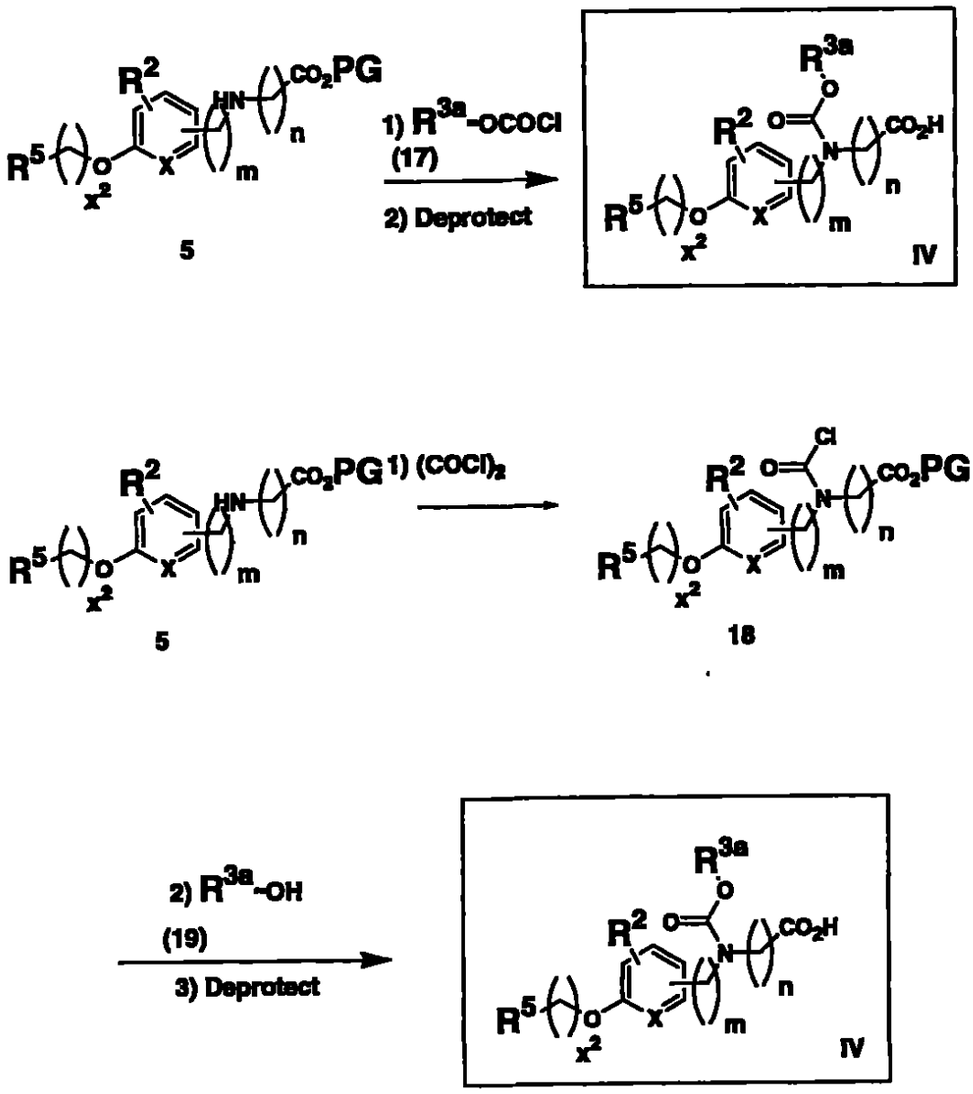
Scheme 3



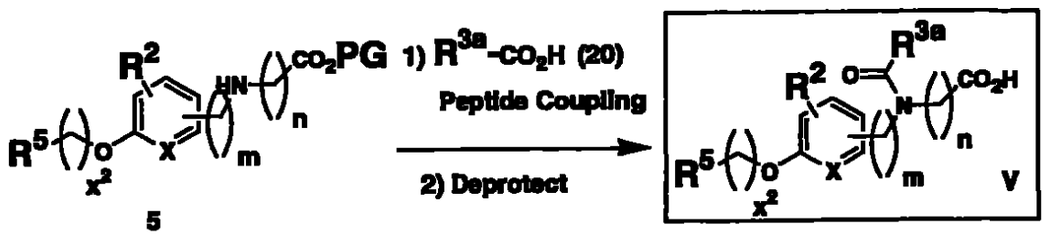
Scheme 4



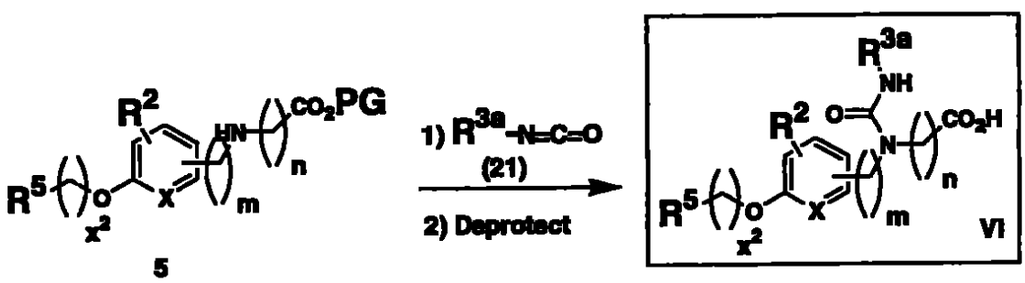
Scheme 5


1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotect
5
IV
1) (COCl)2
18
2) R3a-OH
(19)
3) Deprotect

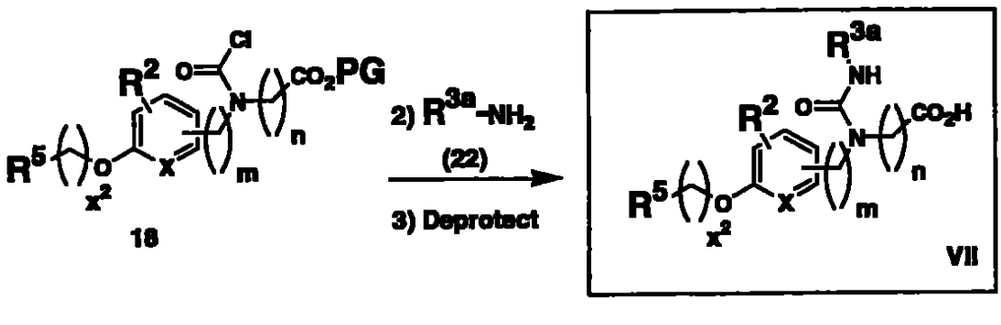
Scheme 6



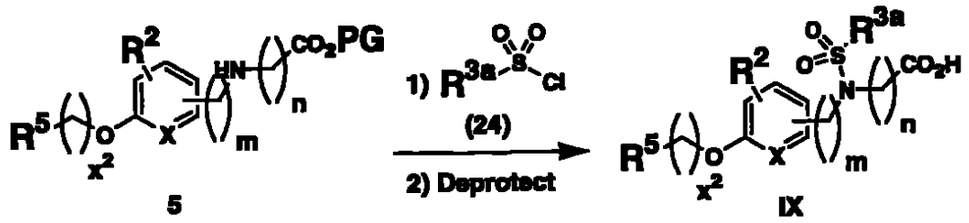
Scheme 7



Scheme 8

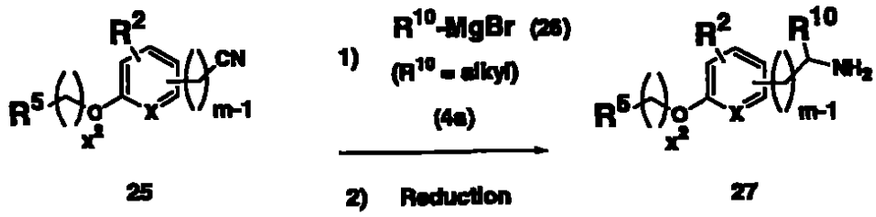


Scheme 9

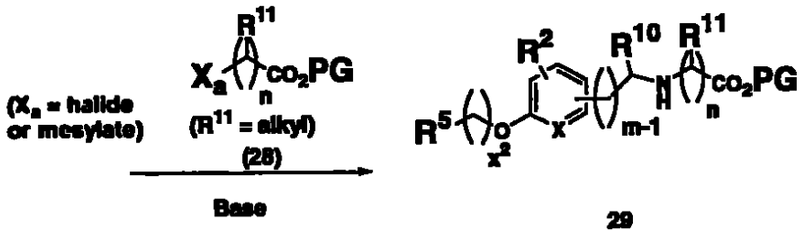


5 IX

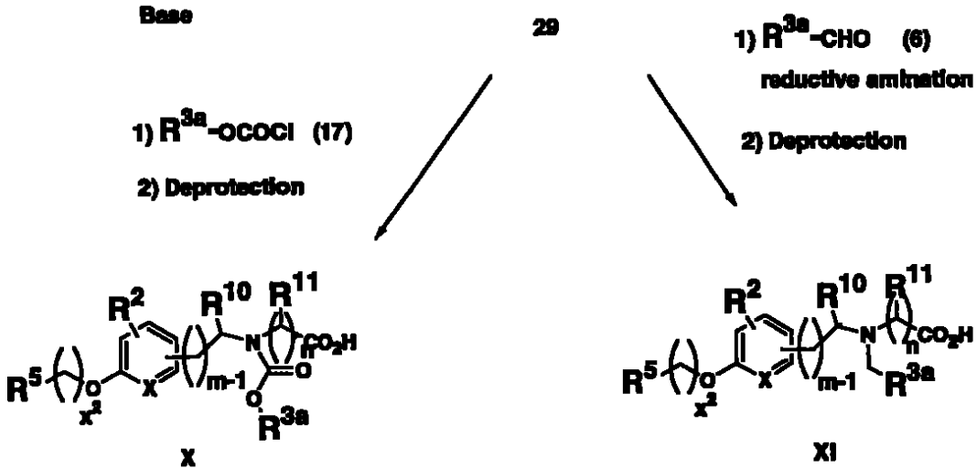
Scheme 10



25 27

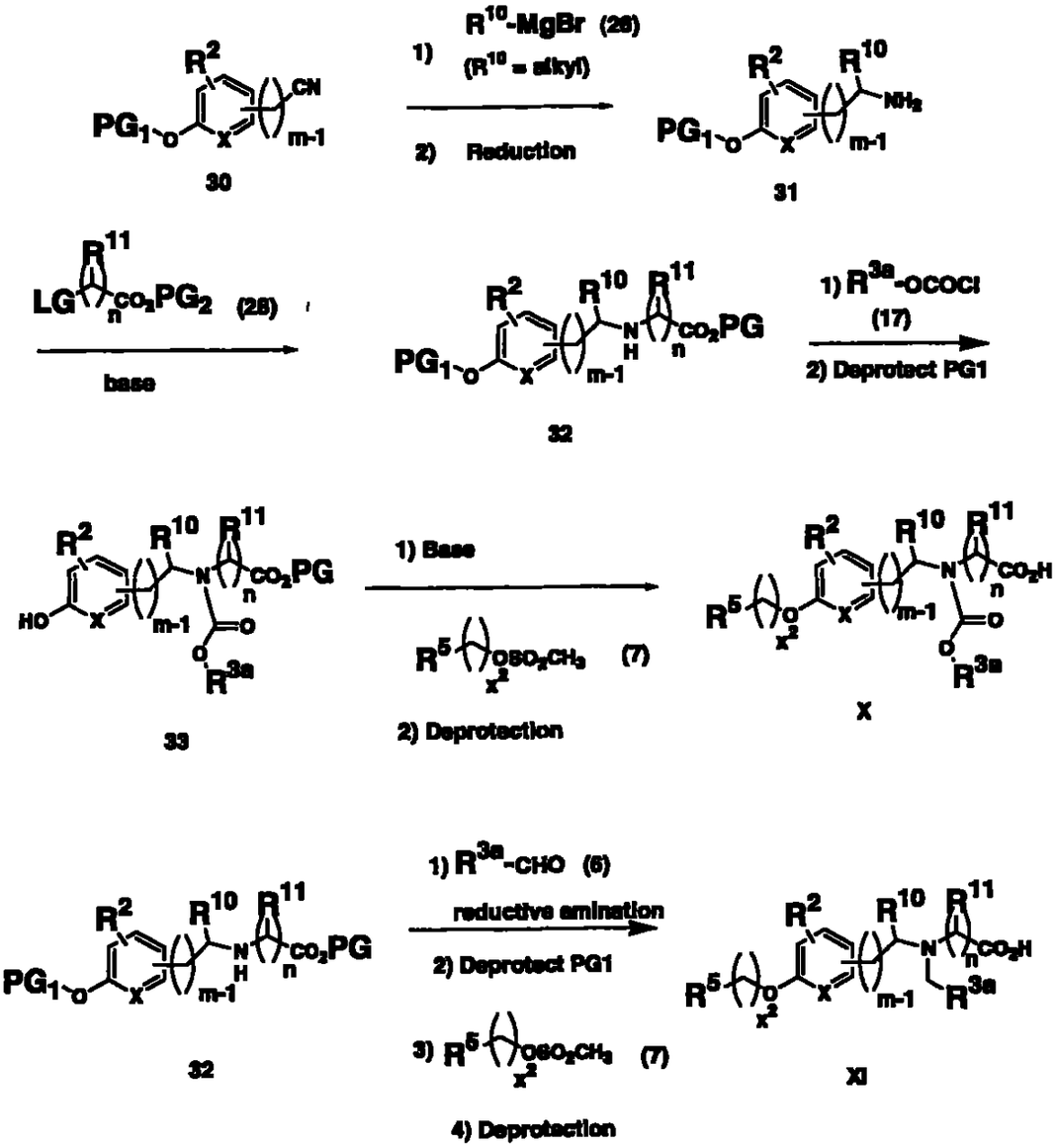


29

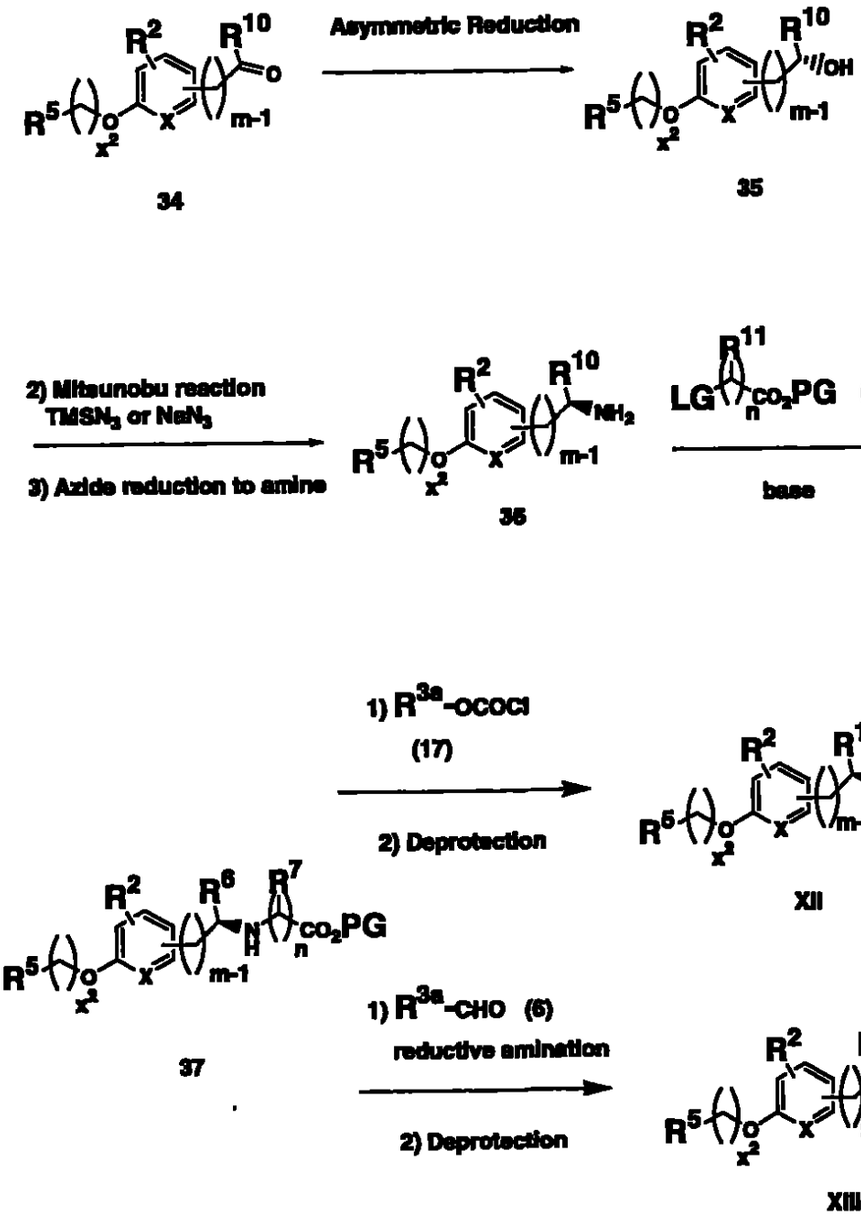


X XI

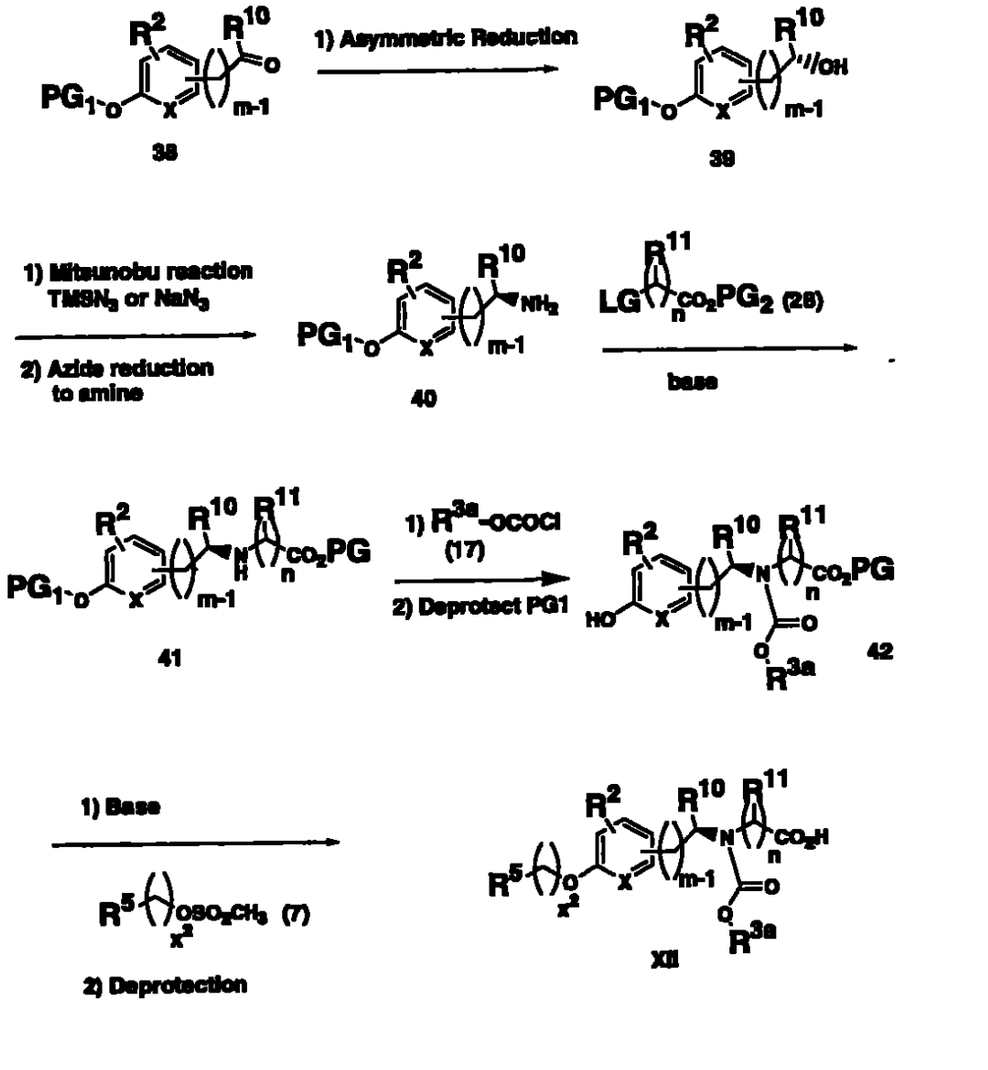
Scheme 11


R10-MgBr (26)
1) (R10 = alkyl)
2) Reduction
30
31
LG-(CH2)n-CO2PG2 (28)
base
32
1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotect PG1
1) Base
R5-(CH2)x2-OSO2CH3 (7)
2) Deprotection
33
X
1) R3a-CHO (6)
reductive amination
2) Deprotect PG1
3) R5-(CH2)x2-OSO2CH3 (7)
4) Deprotection
32
XI

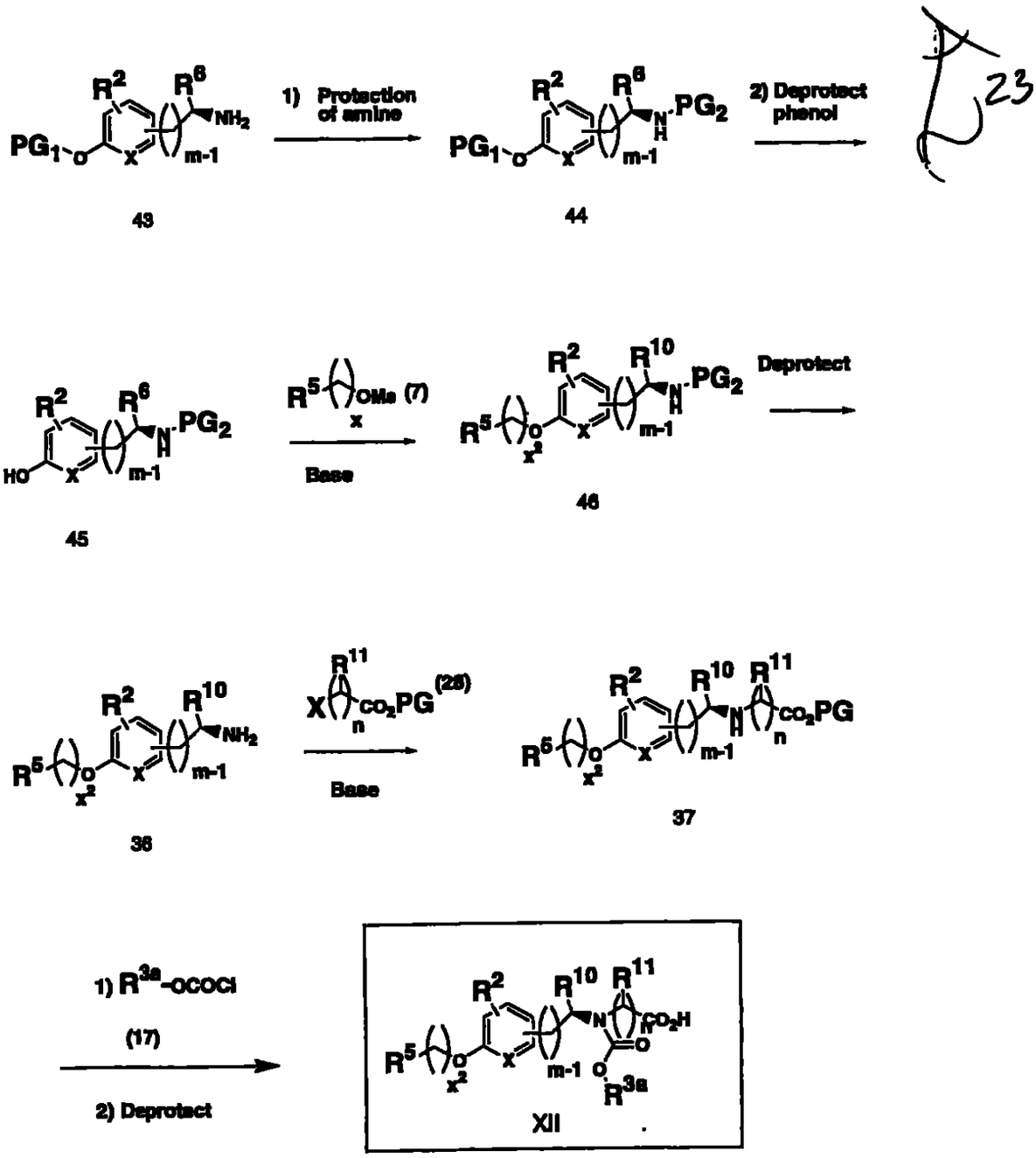
Scheme 12


Asymmetric Reduction
34
35
2) Mitsunobu reaction
TMSN3 or NaN3
3) Azide reduction to amine
36
LG
CO2PG (28)
base
1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotection
XII
37
1) R3a-CHO (6)
reductive amination
2) Deprotection
XIII

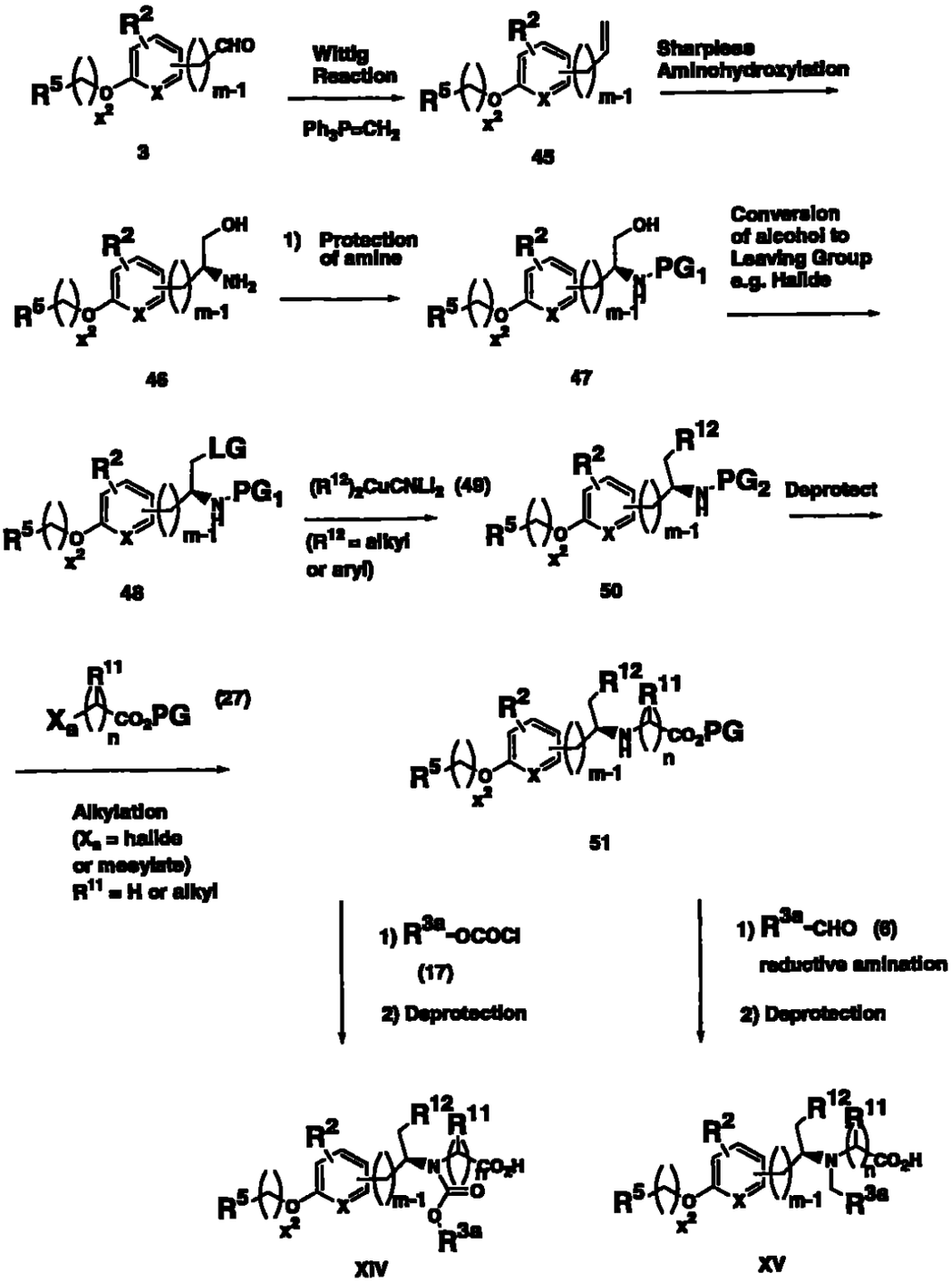
Scheme 13


1) Asymmetric Reduction
38
39
1) Mitsunobu reaction
TMSN3 or NaN3
2) Azide reduction
to amine
40
LG
CO2PG2 (28)
base
41
1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotect PG1
42
1) Base
R5
OSO2CH3 (7)
2) Deprotection
XII
1) R3a-CHO (5)
reductive amination
2) Deprotect PG1
3) R5
OSO2CH3 (7)
4) Deprotection
XIII

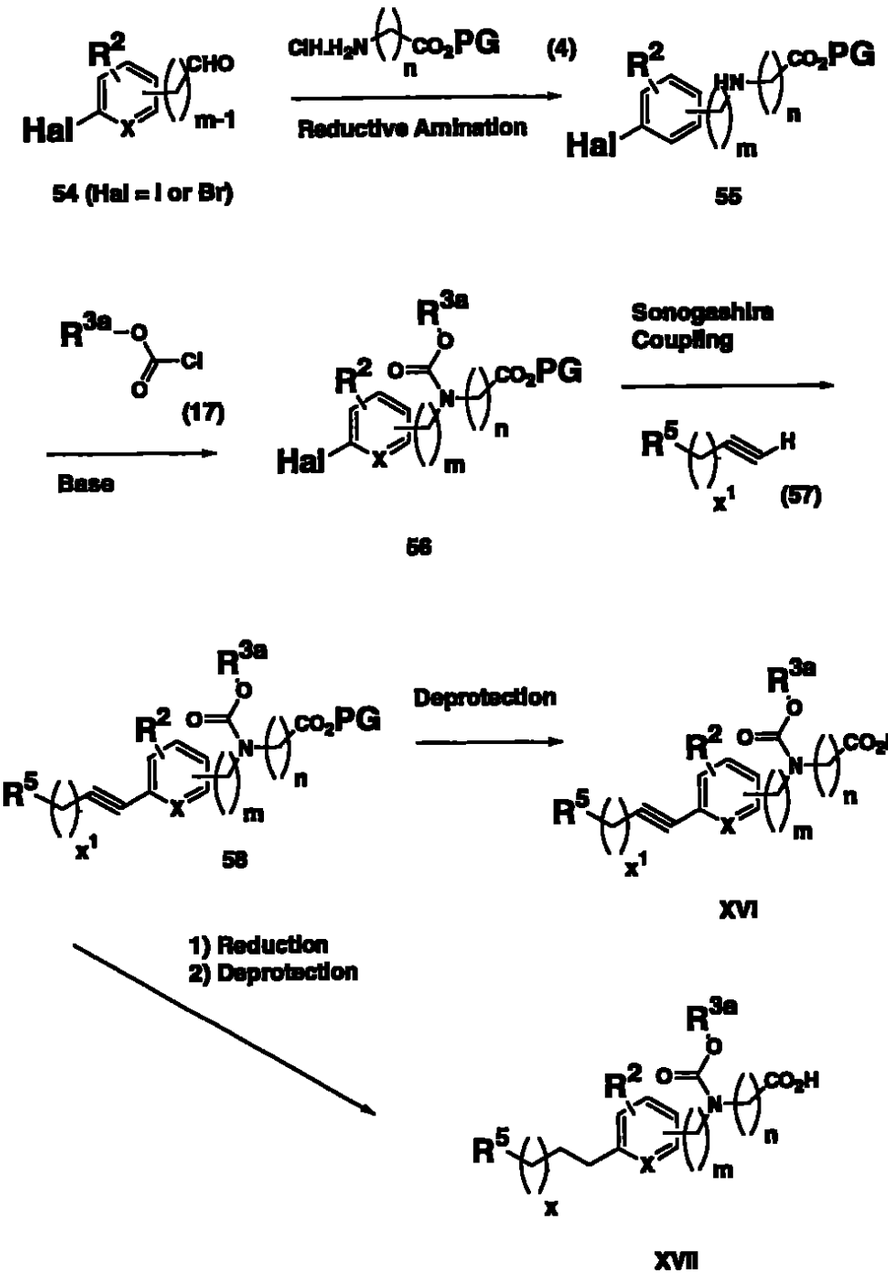
Scheme 14


1) Protection of amine
2) Deprotect phenol
43
44
45
Base
46
Deprotect
38
Base
37
1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotect
XII

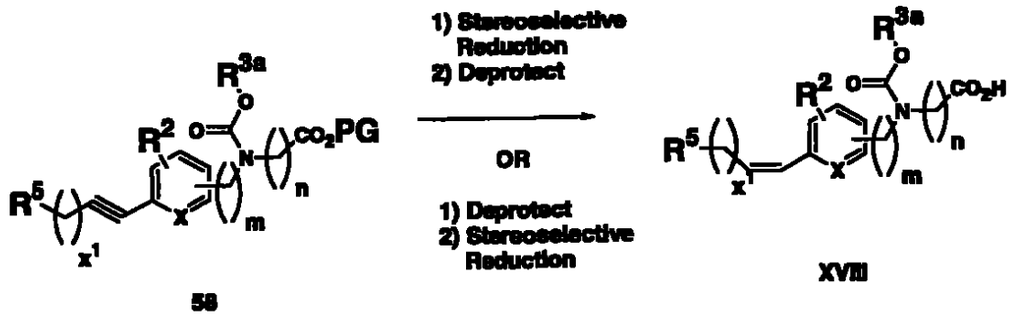
Scheme 15


Wittig Reaction
Ph3P=CH2
Sharpless Aminohydroxylation
1) Protection of amine
Conversion of alcohol to Leaving Group e.g. Halide
(R12)2CuCNLi2 (49)
(R12 = alkyl or aryl)
Deprotect
(27)
Alkylation
(Xa = halide or mesylate)
R11 = H or alkyl
1) R3a-OCOCl
(17)
2) Deprotection
1) R3a-CHO (6)
reductive amination
2) Deprotection

Scheme 16


Reductive Amination
(4)
54 (Hal = I or Br)
55
Base
(17)
56
Sonogashira Coupling
(57)
58
Deprotection
XVI
1) Reduction
2) Deprotection
XVII

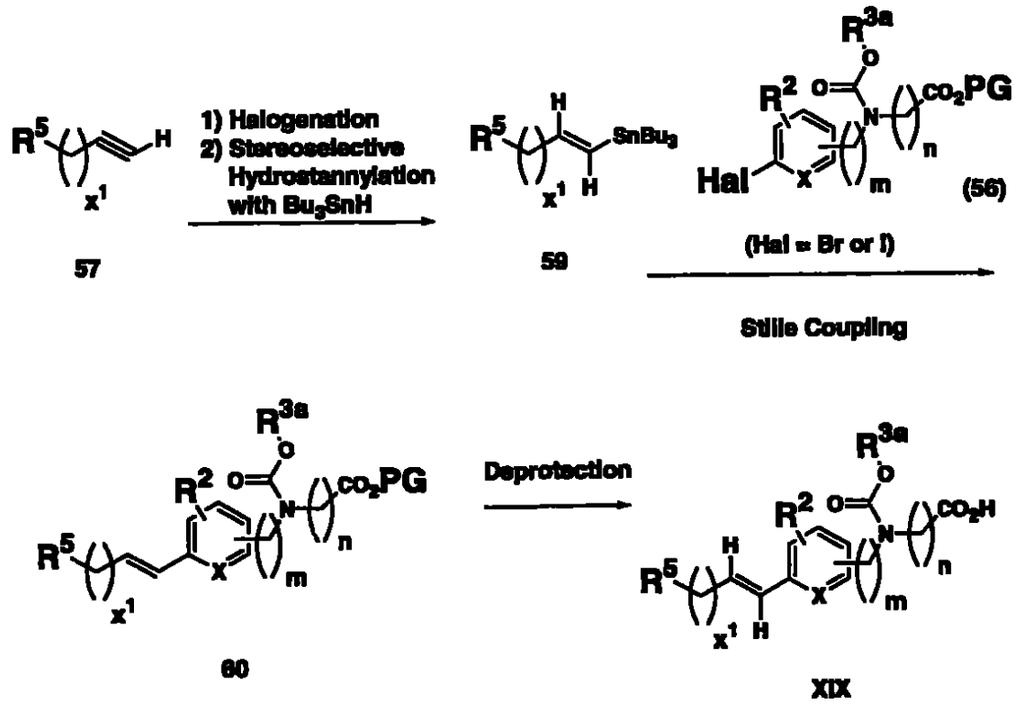
Scheme 17



58 XVIII

Scheme 18

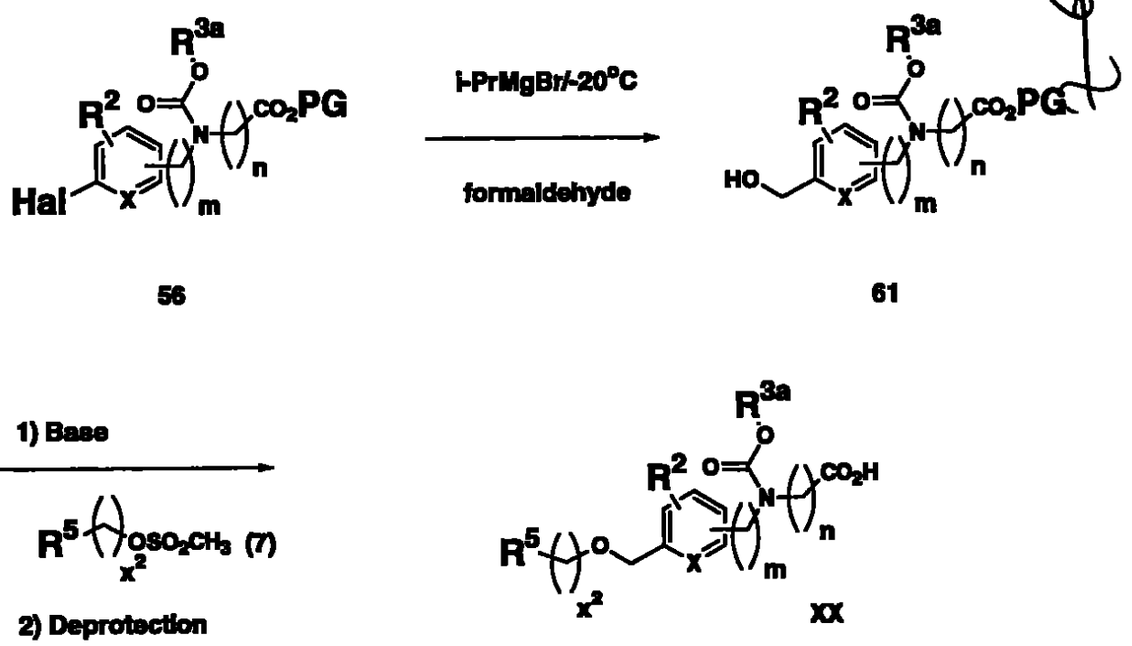
5



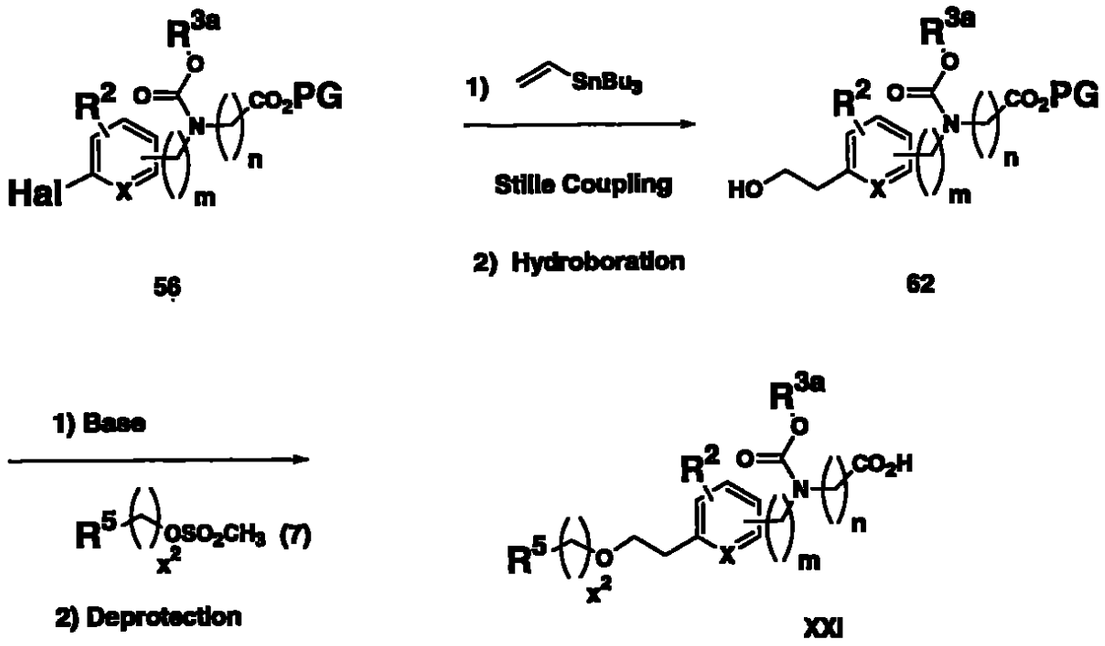
57 59 (56)

60 XIX

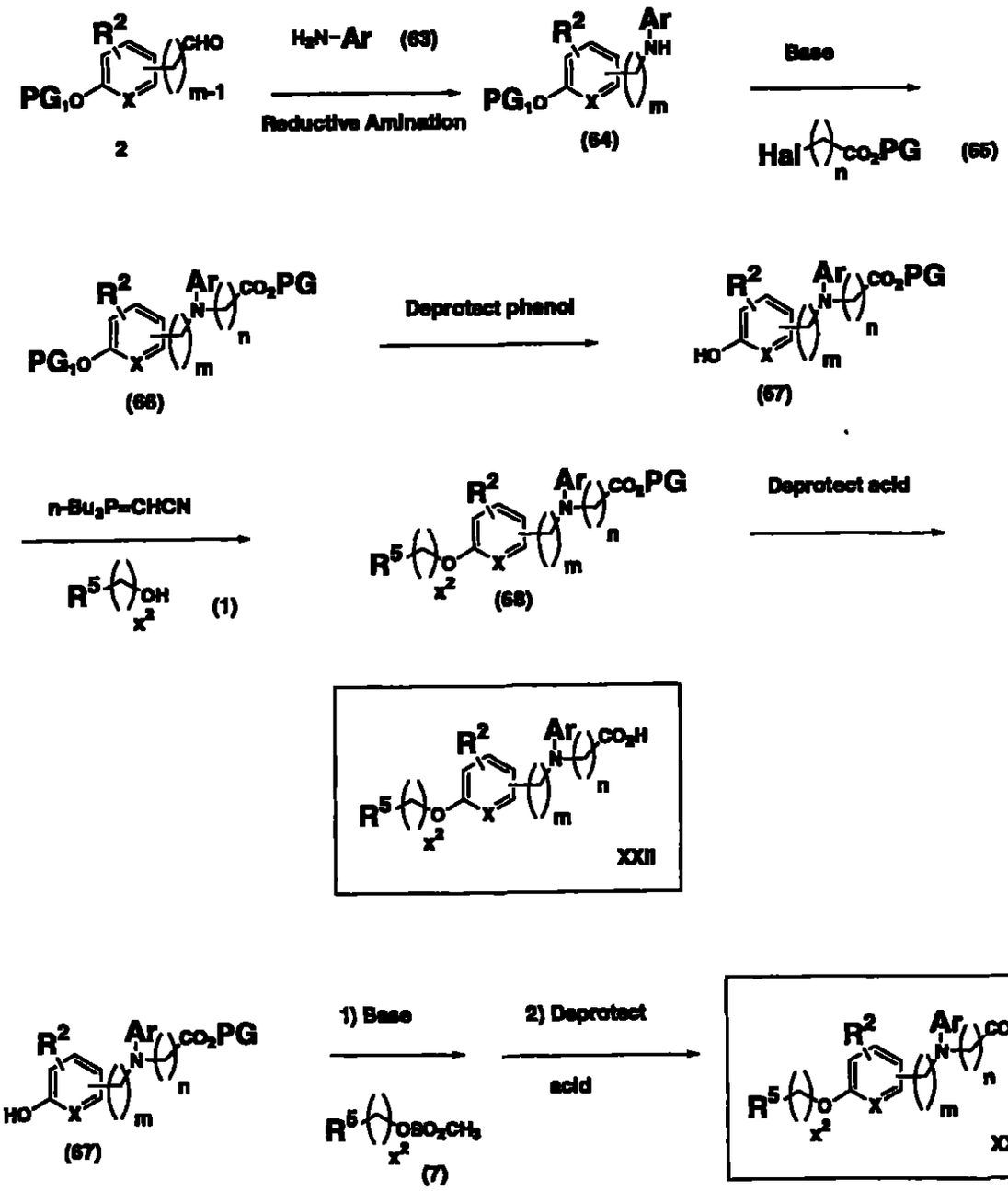
Scheme 19



Scheme 20



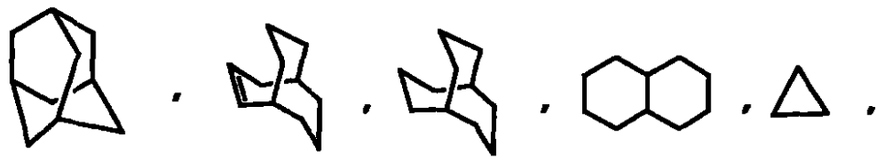
Scheme 21


H2N-Ar (63)
Reductive Amination
Base
Deprotect phenol
n-Bu3P=CHCN
Deprotect acid
1) Base
2) Deprotect
acid
2
(64)
(65)
(66)
(67)
(68)
(1)
XXII
(7)

Scheme 22

Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl", "alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons, containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal chain, and may optionally include an oxygen or nitrogen in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like as well as such groups including 1 to 4 substituents such as halo, for example F, Br, Cl or I or CF_3, alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, heteroaryl, heteroaryloxy, cycloheteroalkyl, arylheteroaryl, arylalkoxycarbonyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl and/or alkylthio and/or any of the R^3 groups.

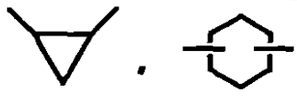
Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group includes saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3 rings, including monocyclicalkyl, bicyclicalkyl and tricyclicalkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,



any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, amino, nitro, cyano, thiol and/or alkylthio and/or any of the substituents for alkyl.

The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 3 to 12 carbons, preferably 5 to 10 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

The term "cycloalkylene" as employed herein refers to a "cycloalkyl" group which includes free bonds and thus is a linking group such as

 and the like, and may optionally be substituted as defined above for "cycloalkyl".

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

Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" or "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal chain, and may optionally include an oxygen or nitrogen in the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-

hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, alkylthio and/or any of the substituents for alkyl set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" or "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, and may optionally include an oxygen or nitrogen in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonynyl, 4-decynyl,3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the substituents for alkyl set out herein.

The terms "arylalkenyl" and "arylalkynyl" as used alone or as part of another group refer to alkenyl and alkynyl groups as described above having an aryl substituent.

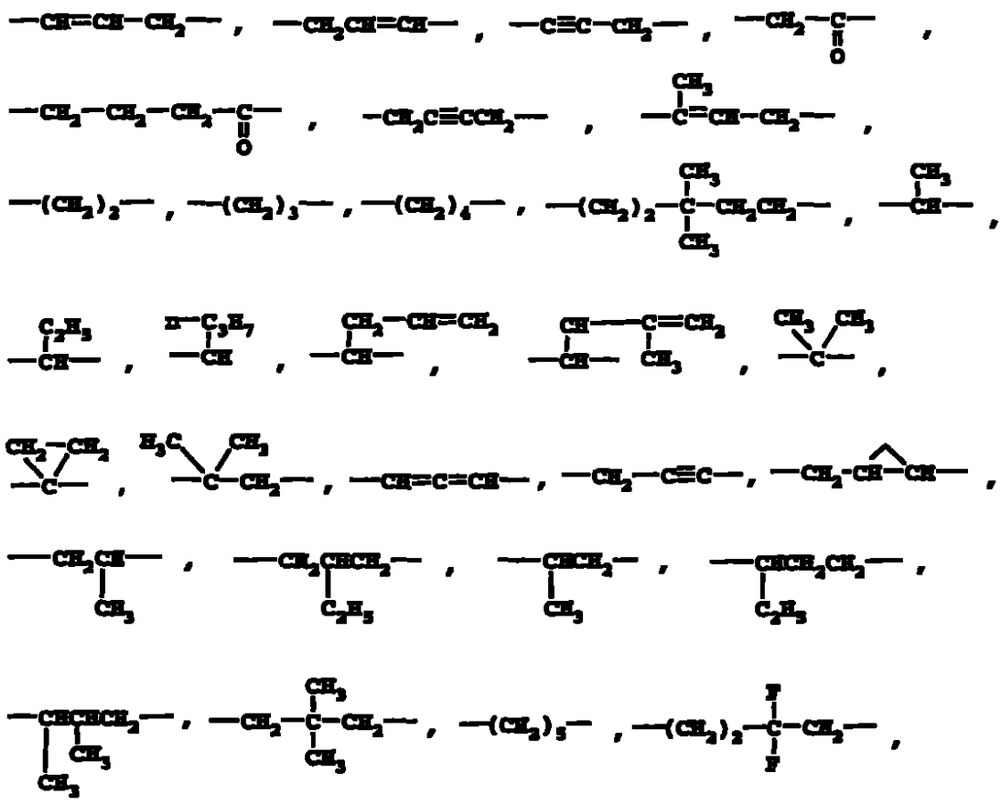
Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted as defined above for "alkyl".

Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are

termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$ $(CH_2)_{x^4}$, $(CH_2)_m$ or $(CH_2)_n$ includes alkylene, allenyl, alkenylene or alkynylene groups, as defined herein, each of which may optionally include an oxygen or nitrogen in the normal chain, which may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include alkyl, alkenyl, halogen, cyano, hydroxy, alkoxy, amino, thioalkyl, keto, C_3-C_6 cycloalkyl, alkylcarbonylamino or alkylcarbonyloxy; the alkyl substituent may be an alkylene moiety of 1 to 4 carbons which may be attached to one or two carbons in the $(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$, $(CH_2)_{x^4}$, $(CH_2)_m$ or $(CH_2)_n$ group to form a cycloalkyl group therewith.

Examples of $(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$ $(CH_2)_{x^4}$ $(CH_2)_m$, $(CH_2)_n$, alkylene, alkenylene and alkynylene include



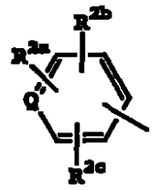
28



The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine as well as CF_3, with chlorine or fluorine being preferred.

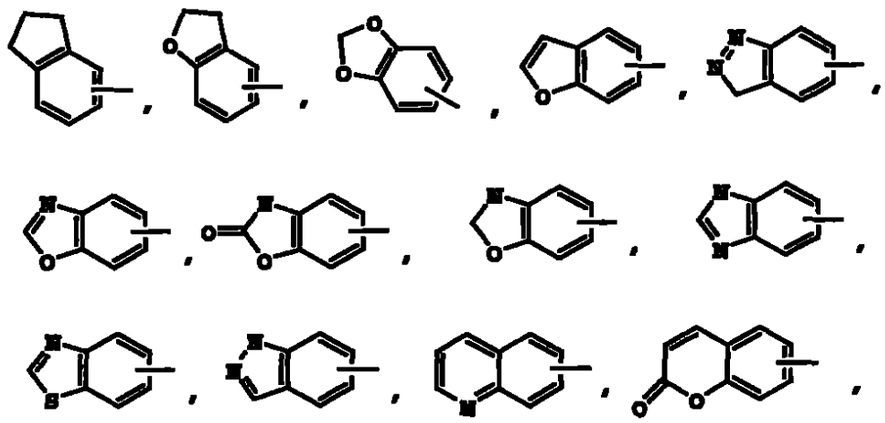
The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

Unless otherwise indicated, the term "aryl" or the group



where Q is C, as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings

for example



and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, arylalkenyl, aminocarbonylaryl, arylthio, arylsulfinyl, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfonaminocarbonyl and/or any of the substituents for alkyl set out herein.

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

29

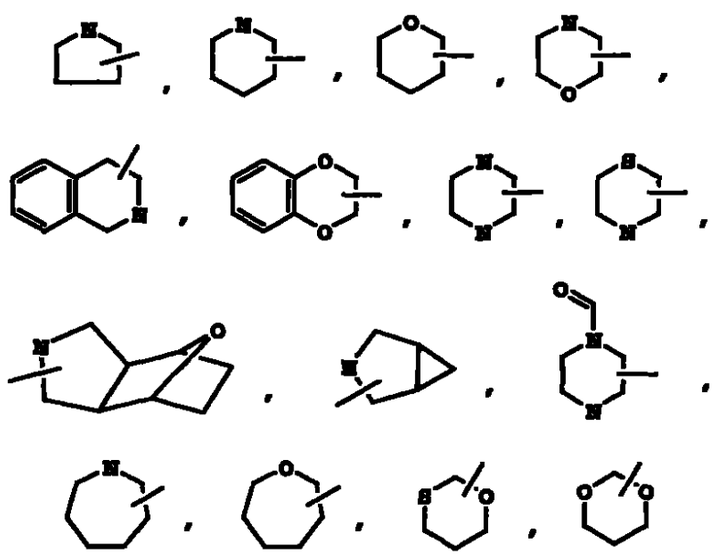
Unless otherwise indicated, the term "substituted amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl,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

Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio", alkylthio", "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

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

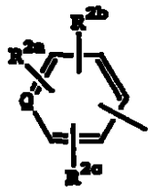
Unless otherwise indicated, the term "acyl" as employed herein by itself or part of another group, as defined herein, refers to an organic radical linked to a carbonyl $\left(\begin{matrix}O\\ \|\\ C\end{matrix}\right)$ group; examples of acyl groups include any of the R^3 groups attached to a carbonyl, such as alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

Unless otherwise indicated, the term "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2 hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker $(CH_2)_p$ (where p is 1, 2 or 3), such as



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

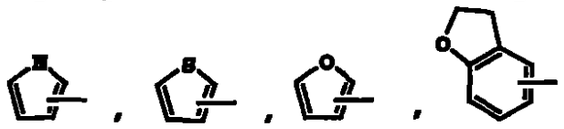
Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring including

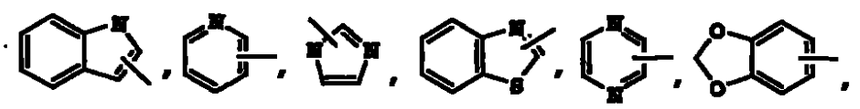


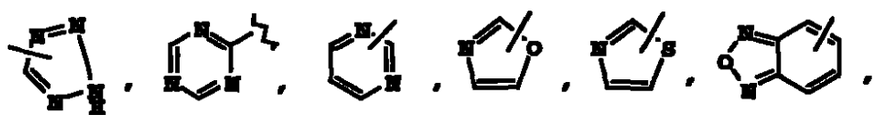
where Q is N, which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur,and such rings fused

30

to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the the substituents for alkyl or aryl set out above. Examples of heteroaryl groups include the following:









and the like.

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

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

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

The term "polyhaloalkyloxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo

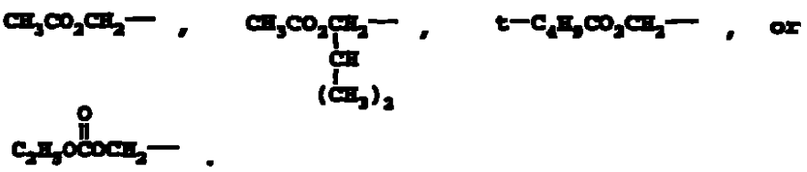
substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2O, CF_3O or $CF_3CF_2CH_2O$.

The term "prodrug esters" as employed herein includes prodrug esters which are known in the art for carboxylic and phosphorus acid esters such as methyl, ethyl, benzyl and the like. Other prodrug ester examples of R^4 include the following groups: (1-alkanoyloxy)alkyl such as,

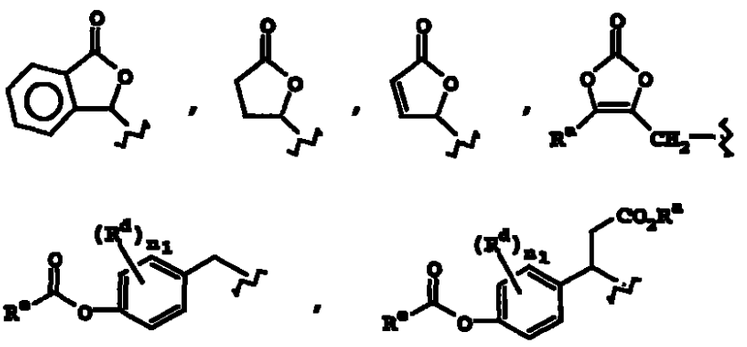


wherein R^a, R^b and R^c are H, alkyl, aryl or arylalkyl; however, R^aO cannot be HO.

Examples of such prodrug esters R^4 include



Other examples of suitable prodrug esters R^4 include



wherein R^a can be H, alkyl (such as methyl or t-butyl), arylalkyl (such as benzyl) or aryl (such as phenyl); R^d is H, alkyl, halogen or alkoxy, R^e is alkyl, aryl, arylalkyl or alkoxyl, and n_1 is 0, 1 or 2.

Where the compounds of structure I are in acid form they may form a pharmaceutically acceptable salt such as alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium as well as zinc or aluminum and other cations such as ammonium, choline, diethanolamine, lysine (D or L), ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, tris-(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS), N-methyl glucosamine (NMG), triethanolamine and dehydroabietylamine.

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

Where desired, the compounds of structure I may be used in combination with one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents and/or one or more other types of therapeutic agents including antidiabetic agents, anti-obesity agents, antihypertensive agents, platelet aggregation inhibitors, and/or anti-osteoporosis agents, which may be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage form or by injection.

The hypolipidemic agent or lipid-lowering agent which may be optionally employed in combination with the compounds of formula I of the invention may include 1,2,3 or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxygenase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na^+/bile acid cotransporter

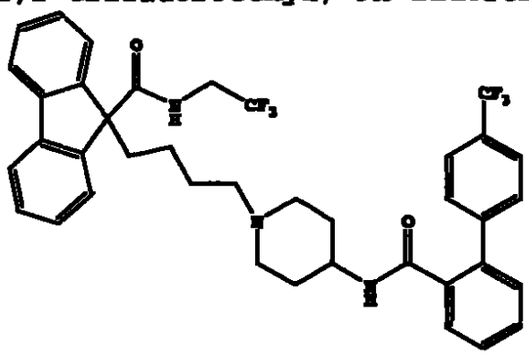
inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

MTP inhibitors employed herein include MTP inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No. 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications.

All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

Most preferred MTP inhibitors to be employed in accordance with the present invention include preferred MTP inhibitors as set out in U.S. Patent Nos. 5,739,135 and 5,712,279, and U.S. Patent No. 5,760,246.

The most preferred MTP inhibitor is 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl] butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide



The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related

32

compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, itavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104)) disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca visastatin (ZD-4522) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl)pyran-2-ones and derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Searle"s SC-45355 (a 3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propane-phosphonic acid derivatives as disclosed in French Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No. 4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin (lovastatin) as disclosed in European Patent Application No.0,142,146 A2, and quinoline and pyridine derivatives disclosed in U.S. Patent No. 5,506,219 and 5,691,322.

In addition, phosphinic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.

The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α-phosphono-sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31,

No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinylmethyl)phosphonates as well as other known squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®) and cholestagel (Sankyo/Geltex), as well as lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid (niacin), acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in

U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

The hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) as well as F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 and YIC-C8-434.

The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).

The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 (ezetimibe) as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

The hypolipidemic agent may be an ileal Na^+/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

The lipid-modulating agent may be a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor such as Pfizer's CP 529,414 as well as those disclosed in WO/0038722 (i.e. (torcetrapib) and in EP 818448 (Bayer) and EP 992496 and Pharmacia's SC-744 and SC-795, as well as CETi-1 and JTT-705.

The ATP citrate lyase inhibitor which may be employed in the combination of the invention may include, for example, those disclosed in U.S. Patent No. 5,447,954.

The other lipid agent also includes a phytoestrogen compound such as disclosed in WO 00/30665 including isolated soy bean protein, soy protein concentrate or soy flour as well as an isoflavone such as genistein, daidzein, glycitein or equol, or phytosterols, phytostanol or tocotrienol as disclosed in WO 2000/015201; a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor such as disclosed in EP 675714; an HDL upregulator such as an LXR agonist, a PPAR alpha agonist and/or an FXR agonist; a PPAR delta agonist (e.g. GW-501516, ref: Oliver, Jr., W. R., et. al, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2001**, *98*, 5306-5311), an LDL catabolism promoter such as disclosed in EP 1022272; a sodium-proton exchange inhibitor such as disclosed in DE 19622222; an LDL-receptor inducer or a steroidal glycoside such as disclosed in U.S. Patent No. 5,698,527 and GB 2304106; an

anti-oxidant such as beta-carotene, ascorbic acid, α-tocopherol or retinol as disclosed in WO 94/15592 as well as Vitamin C and an antihomocysteine agent such as folic acid, a folate, Vitamin B6, Vitamin B12 and Vitamin E; isoniazid as disclosed in WO 97/35576; a cholesterol absorption inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor as disclosed in WO 97/48701; a PPAR δ agonist for treating dyslipidemia; or a sterol regulating element binding protein-I (SREBP-1) as disclosed in WO 2000/050574, for example, a sphingolipid, such as ceramide, or neutral sphingomyelenase (N-SMase) or fragment thereof.

The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above.

The compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (were present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

The dosages and formulations for the hypolipidemic agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above.

The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg to about 500 mg and preferably from about 0.1 mg to about 100 mg, one to four times daily.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or rosuvastatin in dosages employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 0.5 to about 80 mg, and more preferably from about 1 to about 40 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

The hypolipidemic agent may also be a lipoxygenase inhibitor including a 15-lipoxygenase (15-LO) inhibitor such as benzimidazole derivatives as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors as disclosed in WO 97/12613, isothiazolones as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors as disclosed by Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for

Vascular Diseas ", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

The compounds of formula I and the hypolipidemic agent may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

The preferred hypolipidemic agent is pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin or rosuvastatin as well as niacin and/or cholestagel.

The other antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with the compound of formula I may be 1,2,3 or more antidiabetic agents or antihyperglycemic agents including insulin secretagogues or insulin sensitizers, or other antidiabetic agents preferably having a mechanism of action different from the compounds of formula I of the invention, which may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, PPARγ agonists such as thiazolidinediones, PPARα agonists such as fibric acid derivatives, PPARδ agonists or antagonists, PPARα/γ dual agonists, aP2 inhibitors, dipeptidyl peptidase IV (DP4) inhibitors, SGLT2 inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), PTP-1B (protein tyrosine phosphatase-1B) inhibitors, 11β-HSD 1 (11β-hydroxy-steroid dehydrogenase 1) inhibitors and/or meglitinides, as well as insulin.

The other antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl.

Where the antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.001:1 to about 10:1, preferably from about 0.01:1 to about 5:1.

The other antidiabetic agent may also preferably be a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β-cells, with glyburide and glipizide being preferred, which may be administered in the same or in separate oral dosage forms.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.02:1 to about 5:1.

The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in the same or in a separate oral dosage forms.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.05:1 to about 10:1.

The compounds of structure I may be employed in combination with a PPAR γ agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as rosiglitazone (Glaxo SmithKline), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Welcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-

2344 or balaglitazone (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably rosiglitazone and pioglitazone.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.05 to about 10:1.

The sulfonyl urea and thiazolidinedione in amounts of less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be incorporated in a single tablet with the compounds of structure I.

The compounds of structure I may also be employed in combination with a antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference), as well as AC2993 (Amylin) and LY-315902 (Lilly), which may be administered via injection, intranasal, inhalation or by transdermal or buccal devices.

Where present, metformin, the sulfonyl ureas, such as glyburide, glimepiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or miglitol or insulin (injectable, pulmonary, buccal, or oral) may be employed in formulations as described above and in amounts and dosing as indicated in the Physician's Desk Reference (PDR).

Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or divided doses one to four times daily.

Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent may be employed in amounts within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the Physician's Desk Reference.

Where present GLP-1 peptides may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

The other antidiabetic agent may also be a PPAR α/γ dual agonist such as AZ-242/tesaglitazar (Astra/Zeneca; as described: in B. Ljung et. al., *J. Lipid Res.*, **2002**, *43*, 1855-1863), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP-297/MK-767 (Kyorin/Merck; as described in: K. Yajima et. al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **2003**, *284*: E966-E971) as well as those disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998) or the compounds (from Bristol-Myers Squibb) described in US patent 6414002.

The antidiabetic agent may be an SGLT2 inhibitor such as disclosed in U.S. provisional application No. 60/158,773, filed October 12, 1999 (attorney file LA49), employing dosages as set out therein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application.

The antidiabetic agent may be an aP2 inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No. 09/391,053, filed September 7, 1999, and in U.S. provisional application No. 60/127,745, filed April 5, 1999 (attorney file LA27*), employing dosages as set out herein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application.

The antidiabetic agent may be a DP4 (Dipeptidyl peptidase IV) inhibitor such as disclosed in Provisional Application 60/188,555 filed March 10, 2000 (attorney file LA50), WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431

37

(PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine) (Novartis) (preferred) as disclosed by Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cyanopyrrolidides and 4-cyanopyrrolidides as disclosed by Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996) employing dosages as set out in the above references.

The meglitinide which may optionally be employed in combination with the compound of formula I of the invention may be repaglinide, nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei), with repaglinide being preferred.

The compound of formula I will be employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR γ agonist, PPAR α/γ dual agonist, aP2 inhibitor, DP4 inhibitor or SGLT2 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.05 to about 10:1.

The other type of therapeutic agent which may be optionally employed with a compound of formula I may be 1, 2, 3 or more of an anti-obesity agent including a melanocortin receptor (MC4R) agonist, a melanin-concentrating hormone receptor (MCHR) antagonist, a growth hormone secretagogue receptor (GHSR) antagonist, an orexin receptor antagonist, a CCK (cholecystokinin) agonist, a GLP-1 agonists, NPY1 or NPY5 antagonist, a corticotropin releasing factor (CRF) antagonist, a histamine receptor-3 (H3) modulator, a PPARγ modulator, a PPARδ modulator, a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a erotonin receptor agonist (e.g. BVT-933), an aP2 inhibitor, a thyroid receptor agonist and/or an anorectic agent.

The beta 3 adrenergic agonist which may be optionally employed in combination with a compound of

formula I may be AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer) or other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064, with AJ9677, L750,355 and CP331648 being preferred.

The lipase inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

The serotonin (and dopoamine) reuptake inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson) or CNTF/axokine (Regeneron), with sibutramine and topiramate being preferred.

The thyroid receptor agonist which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be a thyroid receptor ligand as disclosed in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), and U.S. Provisional Application 60/183,223 filed February 17, 2000, with compounds of th KaroBio applications and the above U.S. provisional application being preferred.

The anorectic agent which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be fenfluramine, dexfenfluramine, fluxoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, chlorphentermine, clorofex, clortermine, picilorex, sibutramine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol. Other anorectic agents which may be optionally employed in combination with a compound of formula I include CNTF (ciliary neurotrophic factor)/Axokine (Regeneron), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), leptin or cannabinoid receptor antagonists, such as SR-141716/rimonabant (Sanofi) or SLV-319 (Solvay).

The various anti-obesity agents described above may be employed in the same dosage form with the compound of

formula I or in different dosage forms, in dosages and regimens as generally known in the art or in the PDR.

The antihypertensive agents which may be employed in combination with the compound of formula I of the invention include ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, NEP/ACE inhibitors, as well as calcium channel blockers, β-adrenergic blockers and other types of antihypertensive agents including diuretics.

The angiotensin converting enzyme inhibitor which may be employed herein includes those containing a mercapto (-S-) moiety such as substituted proline derivatives, such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,046,889 to Ondetti et al mentioned above, with captopril, that is, 1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline, being preferred, and mercaptoacyl derivatives of substituted prolines such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,316,906 with zofenopril being preferred.

Other examples of mercapto containing ACE inhibitors that may be employed herein include rentiapril (fentiapril, Santen) disclosed in Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); as well as pivopril and YS980.

Other examples of angiotensin converting enzyme inhibitors which may be employed herein include any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,374,829 mentioned above, with N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-proline, that is, enalapril, being preferred, any of the phosphonate substituted amino or imino acids or salts disclosed in U.S. Pat. No. 4,452,790 with (S)-1-[6-amino-2-[[hydroxy-(4-phenylbutyl)phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-proline or (ceronapril) being preferred, phosphinylalkanoyl prolines disclosed in U.S. Pat. No. 4,168,267 mentioned above with fosinopril being preferred, any of the phosphinylalkanoyl substituted prolines disclosed in U.S. Pat. No. 4,337,201, and the phosphonamidates disclosed in U.S. Pat. No. 4,432,971 discussed above.

Other examples of ACE inhibitors that may be employed herein include Beecham's BRL 36,378 as disclosed in European Patent Application Nos. 80822 and 60668; Chugai's MC-838 disclosed in C.A. 102:72588v and Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); Ciba-Geigy's CGS 14824 (3-([1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-(1S)-propyl]amino)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-(3S)-benzazepine-1 acetic acid HCl) disclosed in U.K. Patent No. 2103614 and CGS 16,617 (3(S)-[[(1S)-5-amino-1-carboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-ethanoic acid) disclosed in U.S. Pat. No. 4,473,575; cetapril (alacepril, Dainippon) disclosed in Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechsst) disclosed in Euro. Patent No. 79-022 and Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) disclosed in Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazapril (Hoffman-LaRoche) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) disclosed in FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) disclosed in U.S. Pat. No. 4,385,051; indolapril (Schering) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), spirapril (Schering) disclosed in Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) disclosed in Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) disclosed in U.S. Pat. No. 4,344,949 and CI925 (Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(ethoxy-carbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid HCl)disclosed in Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) disclosed in J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Preferred ACE inhibitors are captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril and moexipril.

NEP/ACE inhibitors may also be employed herein in that they possess neutral endopeptidase (NEP) inhibitory activity and angiotensin converting enzyme (ACE)

inhibitory activity. Examples of NEP/ACE inhibitors suitable for use herein include those disclosed in U.S. Pat. No.s. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 4,749,688, U.S. Patent. No. 5,552,397, U.S. Pat. No. 5,504,080, U.S. Patent No. 5,612,359,U.S. Pat. No. 5,525,723, European Patent Application 0599,444, 0481,522, 0599,444, 0595,610, European Patent Application 0534363A2, 534,396 and 534,492, and European Patent Application 0629627A2.

Preferred are those NEP/ACE inhibitors and dosages thereof which are designated as preferred in the above patents/applications which U.S. patents are incorporated herein by reference; most preferred are omapatrilat, BMS 189,921 ([S-(R*,R*)]-hexahydro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-phenylpropyl)amino}-2,2-dimethyl-7-oxo-1H-azepine-1-acetic acid (gemopatrilat)) and CGS 30440.

The angiotensin II receptor antagonist (also referred to herein as angiotensin II antagonist or AII antagonist) suitable for use herein includes, but is not limited to, irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, tasosartan or eprosartan, with irbesartan, losartan or valsartan being preferred.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the ACE inhibitor or AII antagonist in an amount within the range from abut 0.1 to about 500 mg, preferably from about 5 to about 200 mg and more preferably from about 10 to about 150 mg.

For parenteral administration, the ACE inhibitor, angiotensin II antagonist or NEP/ACE inhibitor will be employed in an amount within the range from about 0.005 mg/kg to about 10 mg/kg and preferably from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg.

Where a drug is to be administered intravenously, it will be formulated in conventional vehicles, such as distilled water, saline, Ringer's solution or other conventional carriers.

It will be appreciated that preferred dosages of ACE inhibitor and AII antagonist as well as other antihypertensives disclosed herein will be as set out in the latest edition of the Physician's Desk Reference (PDR).

Other examples of preferred antihypertensive agents suitable for use herein include omapatrilat (Vanlev®) amlodipine besylate (Norvasc®), prazosin HCl (Minipress®), verapamil, nifedipine, nadolol, diltiazem, felodipine, nisoldipine, isradipine, nicardipine, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosin, doxazosin, propranolol, and clonidine HCl (Catapres®).

Diuretics which may be employed in combination with compounds of formula I include hydrochlorothiazide, torasemide, furosemide, spironolactono, and indapamide.

Antiplatelet agents which may be employed in combination with compounds of formula I of the invention include aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, abciximab, tirofiban, eptifibatide, anagrelide, and ifetroban, with clopidogrel and aspirin being preferred.

The antiplatelet drugs may be employed in amounts as indicated in the PDR. Ifetroban may be employed in amounts as set out in U.S. Patent No. 5,100,889.

Antiosteoporosis agents suitable for use herein in combination with the compounds of formula I of the invention include parathyroid hormone or bisphosphonates, such as MK-217 (alendronate) (Fosamax®). Dosages employed will be as set out in the PDR.

In carrying our the method of the invention, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of structure I, with or without another therapeutic agent, in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered to mammalian species

40

including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations. The dose for adults is preferably between 50 and 2,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

A typical capsule for oral administration contains compounds of structure I (250 mg), lactose (75 mg) and magnesium stearate (15 mg). The mixture is passed through a 60 mesh sieve and packed into a No. 1 gelatin capsule.

A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

Th following abbreviations are employed in the Examples:

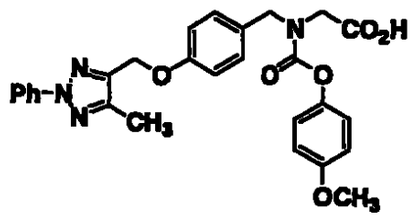
Ph = phenyl
Bn = benzyl
t-Bu = tertiary butyl
Me = methyl
Et = ethyl
TMS = trimethylsilyl
$TMSN_3$ = trimethylsilyl azide
$TMSCHN_2$ = trimethylsilyl diazomethane
TBS = tert-butyldimethylsilyl
TBDPS = tert-butyldiphenylsilyl
FMOC = fluorenylmethoxycarbonyl
Boc = tert-butoxycarbonyl
Cbz = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl
THF = tetrahydrofuran
Et_2O = diethyl ether
hex = hexanes
EtOAc = ethyl acetate
DMF = dimethyl formamide
MeOH = methanol
EtOH = ethanol
i-PrOH = IPA = isopropanol
DMSO = dimethyl sulfoxide
DME = 1,2 dimethoxyethane
DCE = 1,2 dichloroethane
HMPA = hexamethyl phosphoric triamide
HOAc or AcOH = acetic acid
TFA = trifluoroacetic acid
PTSA = pTSOH = para-toluenesulfonic acid
$i\text{-}Pr_2NEt$ = diisopropylethylamine
Et_3N = TEA = triethylamine
Et_2NH = diethylamine
NMM = N-methyl morpholine

DMAP = 4-dimethylaminopyridine
$NaBH_4$ = sodium borohydride
$NaBH(OAc)_3$ = sodium triacetoxyborohydride
DIBALH = diisobutyl aluminum hydride
$LiAlH_4$ = lithium aluminum hydride
n-BuLi = n-butyllithium
Pd/C = palladium on carbon
PtO_2 = platinum oxide
KOH = potassium hydroxide
NaOH = sodium hydroxide
LiOH = lithium hydroxide
K_2CO_3 = potassium carbonate
$NaHCO_3$ = sodium bicarbonate
H_2SO_4 = sulfuric acid
$KHSO_4$ = potassium hydrogen phosphate
DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
EDC (or EDC.HCl) or EDCI (or EDCI.HCl) or EDAC = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl- carbodiimide hydrochloride (or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)
HOBT or $HOBT.H_2O$ = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
HOAT = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
BOP reagent = benzotriazol-1-yloxy-tris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate
$NaN(TMS)_2$ = sodium hexamethyldisilazide or sodium bis(trimethylsilyl)amide
Ph_3P = triphenylphosphine
$Pd(OAc)_2$ = Palladium acetate
$(Ph_3P)_4Pd^0$ = tetrakis triphenylphosphine palladium
DEAD = diethyl azodicarboxylate
DIAD = diisopropyl azodicarboxylate
Cbz-Cl = benzyl chloroformate
CAN = ceric ammonium nitrate
SiO_2 = silica gel
SAX = Strong Anion Exchanger

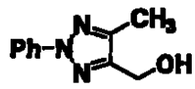
SCX = Strong Cation Exchanger
Ar = argon
N_2 = nitrogen
min = minute(s)
h or hr = hour(s)
L = liter
mL = milliliter
µL = microliter
µM = micromolar
g = gram(s)
mg = milligram(s)
mol = moles
mmol = millimole(s)
meq = milliequivalent
RT = room temperature
sat or sat'd = saturated
aq. = aqueous
TLC = thin layer chromatography
HPLC = high performance liquid chromatography
LC/MS = high performance liquid chromatography/mass spectrometry
MS or Mass Spec = mass spectrometry
NMR = nuclear magnetic resonance
NMR spectral data: s = singlet; d = doublet; m = multiplet; br = broad; t = triplet
mp = melting point
ee = enantiomeric excess

The following examples represent preferred embodiments of the invention.

Example 1

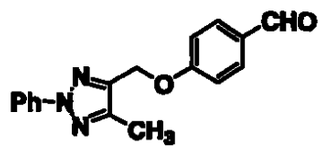


A.



To a 0°C solution of 4-methyl-2-phenyl-1,2,3 triazole-5-carboxylic acid (2.0 g; 9.8 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added borane in THF (29.5 mL of a 1 M solution; 29.5 mmol) dropwise. The reaction was allowed to warm to RT and the clear solution was stirred at RT for 20 h, then poured into an ice/H_2O mixture. The mixture was extracted with EtOAc (100 mL). The organic phase was washed with H_2O (50 mL), 1 N aqueous NaOH (50 mL), H_2O (2 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo to give Part A compound (1.80 g; 100%) as white crystals.

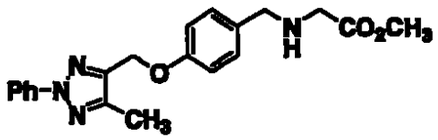
B.



To a 0°C solution of Part A compound (300 mg; 1.71 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (232 mg; 1.90 mmol) and Ph_3P (524 mg; 2.0 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added DEAD (400 µL; 2.2 mmol) dropwise and the resulting solution was allowed to warm to RT and stirred overnight at RT. Volatiles were removed in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to

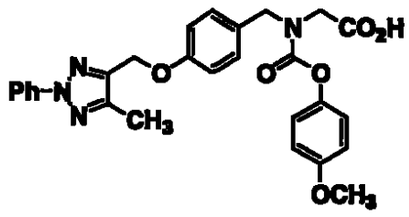
1:1 hexane:EtOAc) to provide Part B compound (440 mg; 88%) as a solid.

C.



A mixture of Part B compound (100 mg; 0.34 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (50 mg; 0.40 mmol) and Et_3N (50 mg; 0.50 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (18 mg; 0.50 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part C compound (72 mg; 66%) as an oil.

D.



A solution of Part C compound (10 mg; 0.032 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (6 mg; 0.032 mmol) and Et_3N (200 µL; 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (2 mL) and aqueous LiOH (0.5 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O,

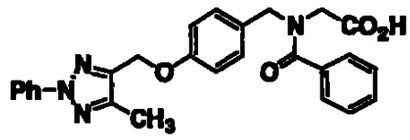
43

dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 10 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give the title compound (7 mg; 43%) as a solid.

$[M + H]^+$ = 503.2

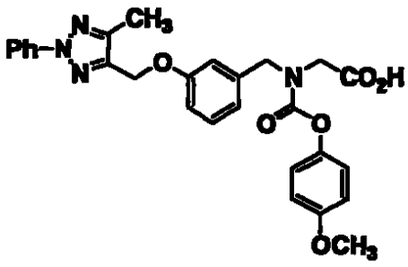
^1H NMR ($CHCl_3$): δ 2.44 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.04-4.56 (2H, 2s), 4.58-4.68 (2H, 2s), 5.19-5.21 (2H, 2s), 6.85-6.92 (2H, m), 7.00-7.75 (4H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 7.44-7.48 (2 H, m), 8.00-8.02 (2H, m)

Example 2

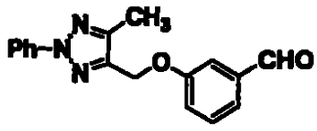


A solution of Example 1 Part C compound (10 mg; 0.032 mmol), benzoyl chloride (5 mg; 0.032 mmol) and Et_3N (200 µL; 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (2 mL) and aqueous LiOH (0.5 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 10 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give the title compound (9 mg; 60%) as a solid.

Example 3

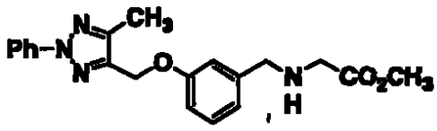


A.



To a 0°C solution of Example 1 Part A compound (300 mg; 1.71 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (232 mg; 1.90 mmol) and Ph_3P (524 mg; 2.0 mmol) in THF (15 mL) was added DEAD (400 µL; 2.2 mmol) dropwise and the resulting solution was allowed to warm to RT and stirred overnight at RT. Volatiles were removed in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to provide Part B compound (390 mg; 77%) as a solid.

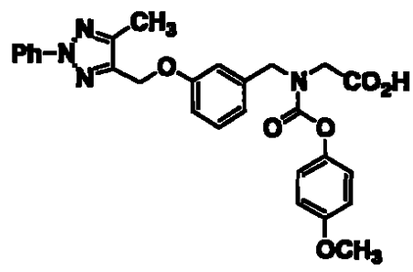
B.



A mixture of Part A compound (100 mg; 0.34 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (50 mg; 0.40 mmol) and Et_3N (50 mg; 0.50 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (18 mg; 0.50 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc

and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part C compound (46 mg; 42%) as an oil.

C.

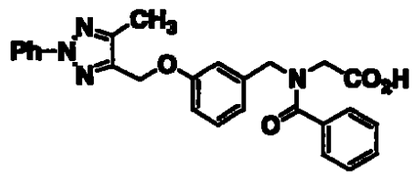


A solution of Part B compound (10 mg; 0.032 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (6 mg; 0.032 mmol) and Et_3N (200 µL; 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (2 mL) and aqueous LiOH (0.5 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 10 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give the title compound (4 mg; 26%) as a solid.

$[M + H]^+ = 503.2$

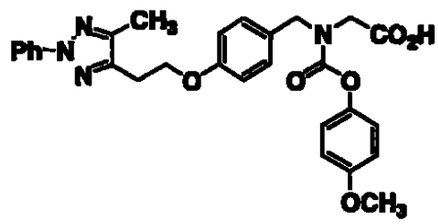
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.44 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.07? (2H,), 4.63-4.72 (2H,), 5.20-5.22 (2H,), 6.85-7.05 (7H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.43-7.47 (2 H, m), 7.99-8.01 (2H, m)

Example 4

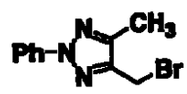


A solution of Example 3 Part B compound (10 mg; 0.032 mmol), benzoyl chloride (5 mg; 0.032 mmol) and Et_3N (200 µL; 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (2 mL) and aqueous LiOH (0.5 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 10 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give the title compound (16 mg; 90%) as a solid.

Example 5



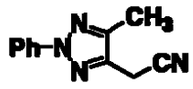
A.



45

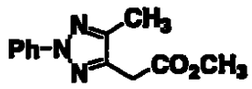
To a solution of Example 1 Part A compound (500 mg; 2.86 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added PBr_3 (1.55 g; 2.86 mmol) and the solution was stirred at RT for 2 h. The reaction was partitioned between EtOAc (20 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 mL). The organic phase was washed successively with aqueous $NaHCO_3$ and water, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part A compound (600 mg; 83%) as a white solid.

B.



A mixture of Part A compound (600 mg; 2.38 mmol), KCN (300 mg; 2.50 mmol) and 18-crown-6 (200 mg; 0.76 mmol) in MeCN (10 mL) was refluxed under an atmosphere of N_2 for 2 h. HPLC indicated that all starting bromide had been consumed at this point. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part B compound (500 mg; 99%) as an oil, which was used in the next step without further purification.

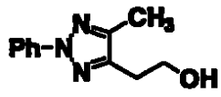
C.



A solution of Part B compound (2.0 g; 10.0 mmol) in concentrated HCl (2.2 mL) and MeOH (35 mL) was heated in a sealed tube for 3 h at 85°C. Analytical HPLC showed that the mixture contained 80% product, 10% acid and 10% starting material. The reaction was cooled to RT and partitioned between EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic phase was washed with water, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was

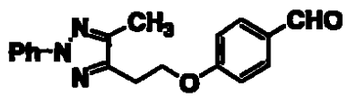
chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 10:1 to 5:1 hexane:EtOAc) to give Part C compound (1.30 g; 56%) as a white solid.

D.



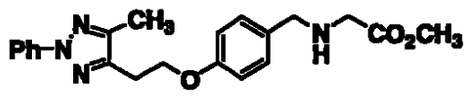
To a -78°C solution of Part C compound (1.30 g; 5.62 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise a solution of $LiAlH_4$ in THF (5.0 mL of a 1 M solution). The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred at RT for 2 h. At this point HPLC showed that all starting material had been consumed. The reaction was quenched by cautious dropwise addition of H_2O at 0°C. The resulting white solid was filtered off and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 2:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part D compound (1.0 g; 88%) as a white solid.

E.



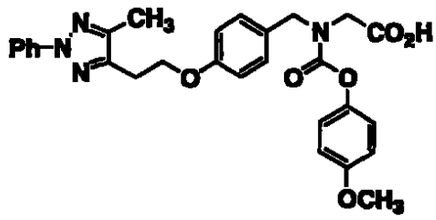
To a 0°C solution of Part D compound (100 mg; 0.49 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (61 mg; 0.50 mmol) and Ph_3P (140 mg; 0.53 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added DEAD (95 µL; 0.60 mmol) dropwise and the resulting solution was allowed to warm to RT and stirred overnight at RT. Volatiles were removed in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 5:1 to 3:1 hexane:EtOAc) to provide Part E compound (163 mg; 99%) as a solid.

F.



A mixture of Part E compound (100 mg; 0.33 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (50 mg; 0.40 mmol) and Et_3N (70 µL; 0.50 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (15 mg; 0.40 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part F compound (100 mg; 80%) as an oil.

G.



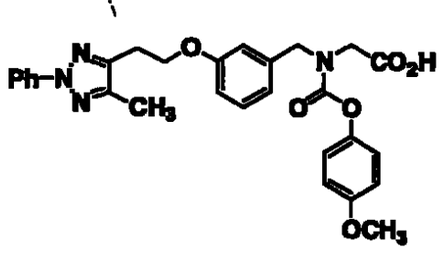
A solution of Part F compound (100 mg; 0.26 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (56 mg; 0.30 mmol) and Et_3N (42 µL; 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (3 mL) and aqueous LiOH (1.0 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A

: 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 30 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 30 x 250 mm column) to give the title compound (54 mg; 40%) as a solid.

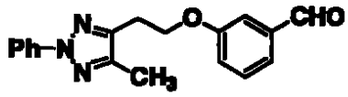
$[M + H]^+$ = 517.3

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 3.17-3.20 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.02-4.03 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.55-4.60 (2H, ss), 6.81-6.92 (5H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.41-7.46 (2 H, m), 7.96-7.98 (2H, m).

Example 6

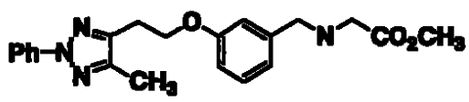


A.



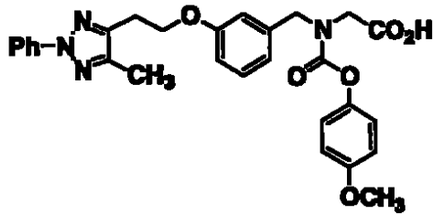
To a 0°C solution of Example 5 Part D compound (100 mg; 0.49 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (61 mg; 0.50 mmol) and Ph_3P (140 mg; 0.53 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added DEAD (95 µL; 0.60 mmol) dropwise and the resulting solution was allowed to warm to RT and stirred overnight at RT. Volatiles were removed in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 5:1 to 3:1 hexane:EtOAc) to provide Part A compound (45 mg; 30%) as a solid.

B.



A mixture of Part A compound (50 mg; 0.33 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (50 mg; 0.40 mmol) and Et_3N (70 µL; 0.50 mmol) in MeOH (2 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (15 mg; 0.40 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part F compound (100 mg; 81%) as an oil.

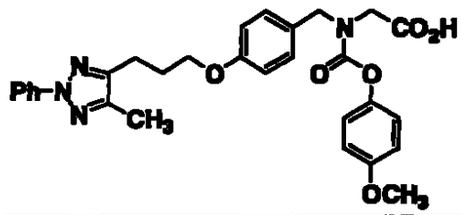
C.



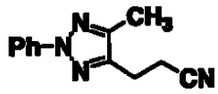
A solution of Part B compound (100 mg; 0.26 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (56 mg; 0.30 mmol) and Et_3N (42 µL; 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (3 mL) and aqueous LiOH (1.0 mL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 30 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 30 x 250 mm column) to give the title compound (26 mg; 19%) as a solid.
$[M + H]^+ = 517.3$

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.41 (3H, s), 3.18-3.20 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H,d, J =4.4Hz), 4.28-4.32 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, ss), 6.80-6.91 (5H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.41-7.45 (2 H, m), 7.95-7.97 (2H, m)

Example 7

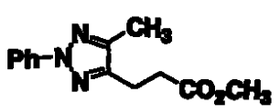


A.



A solution of Example 5 Part D compound (900 mg; 4.43 mmol) in PBr_3 (5.0 mL of a 1 M solution in CH_2Cl_2) was stirred at RT for 30 min. At this point HPLC showed that all starting material had been consumed. Volatiles were removed in vacuo and the residue was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; hexane:EtOAc) to give the crude bromide (427 mg; 36%). A mixture of this material, KCN (290 mg; 4.43 mmol) and 18-crown-6 (1.2 g; 4.54 mmol) in MeCN (5 mL) was refluxed under an atmosphere of N_2 for 2 h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part A compound (300 mg; 88%) as an oil, which was used in the next step without further purification.

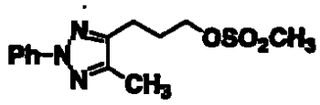
B.



48

A solution of Part A compound (300 mg; 1.41 mmol) in concentrated HCl (2 mL) and MeOH (5 mL) was heated at 85°C in a sealed tube for 3 h. The reaction was cooled to RT, then partitioned between EtOAc (20 mL) and excess aqueous 1 M NaOH and aqueous 1 M $NaHCO_3$. The organic extract was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was treated with trimethylsilyldiazomethane (1 mL of a 2.0 M solution in hexanes; 2.0 mmol) and MeOH (3 mL) for 1 h at RT, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; 4:1 hexane:EtOAc) to give Part B compound (260 mg; 99%) as a colorless oil.

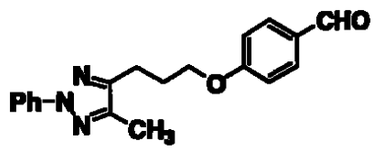
C.



To a 0°C solution of Part B compound (260 mg; 1.06 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of $LiAlH_4$ in THF (1.0 mL of a 1 M solution; 1.0 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred at RT for 1 h. At this point TLC showed that reaction was complete. The reaction was quenched at 0°C by dropwise addition of H_2O (0.5 mL). The solids were filtered off and the filtrate was concentrated in vacuo to give the crude alcohol as an oil. To a 0°C solution of this material and Et_3N (101 mg; 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added methanesulfonyl chloride (121 mg; 1.0 mmol) dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred at RT for 2 h, at which point TLC indicated that all starting material had been consumed. The mixture was partitioned between EtOAc and H_2O, and the organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part C compound (325 mg; 99%) as an oil. This

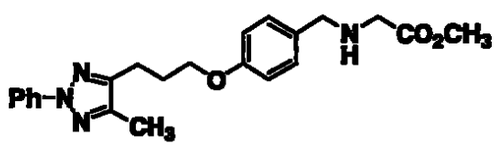
crude material was used in the next step without further purification.

D.



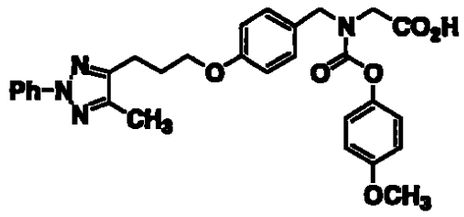
A mixture of Part C compound (150 mg; 0.51 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (62 mg; 0.51 mmol) and K_2CO_3 (210 mg; 1.53 mmol) in DMF (1 mL) was heated at 100°C in an oil bath for 2 h. At this point HPLC indicated that all starting material had been consumed. The reaction was cooled to RT and poured into ice-water (20 mL) and stirred for ~10 min. The solid precipitate was collected, dried under vacuum, and recrystallized from toluene/hexanes to provide Part D compound (162 mg; 90%) as a solid.

E.



A mixture of Part D compound (174 mg; 0.543 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (68 mg; 0.54 mmol) and Et_3N (72 µL; 0.54 mmol) in MeOH (4 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (20 mg; 0.54 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part E compound (176 mg; 82%) as an oil.

F.

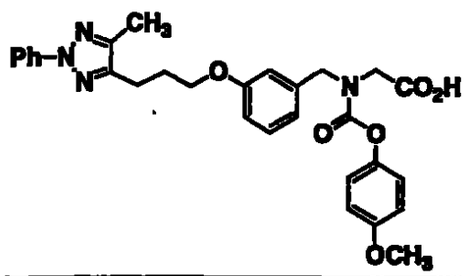


A solution of Part E compound (25 mg; 0.063 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (12 mg; 0.065 mmol) and Et_3N (28 µL; 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (1 mL) and aqueous LiOH (100 µL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 30 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 30 x 250 mm column) to give the title compound (20 mg; 60%) as a solid.

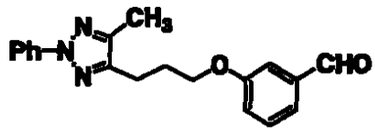
$[M + H]^+$ = 531.3

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.21 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (4H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 6.85-6.91 (5H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.39-7.48 (2 H, m), 7.95-7.97 (2H, d, J = 7.9 Hz)

Example 8

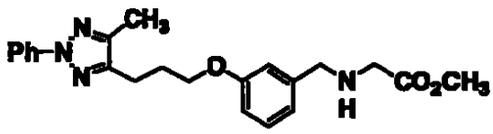


A.



A mixture of Example 7 Part C compound (150 mg; 0.51 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (62 mg; 0.51 mmol) and K_2CO_3 (210 mg; 1.53 mmol) in DMF (1 mL) was heated at 100°C in an oil bath for 2 h. At this point HPLC indicated that all starting material had been consumed. The reaction was cooled to RT and poured into ice-water (20 mL) and stirred for ~10 min. The solid precipitate was collected, washed with cold water (2 x 5 mL), dried under vacuum, and recrystallized from toluene/hexanes to provide to provide Part A compound (174 mg; 90%) as a solid.

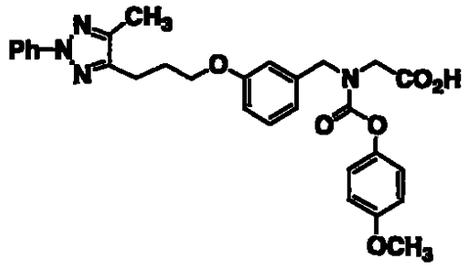
B.



A mixture of Part A compound (174 mg; 0.543 mmol), glycine methyl ester hydrochloride (68 mg; 0.54 mmol) and Et_3N (72 µL; 0.54 mmol) in MeOH (4 mL) was stirred at RT for 5 h. The reaction mixture was cooled to 0°C and $NaBH_4$ (20 mg; 0.54 mmol) was added portionwise (exothermic reaction). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 3:1 to 1:1 hexane:EtOAc) to give Part B compound (180 mg; 84%) as an oil.

50

C.

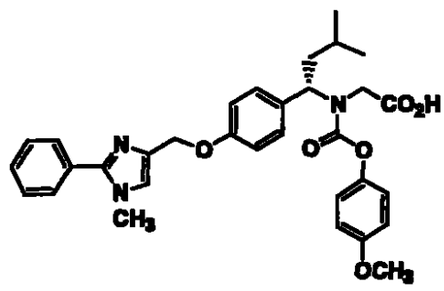


A solution of Part B compound (25 mg; 0.063 mmol), 4-methoxyphenyl chloroformate (12 mg; 0.065 mmol) and Et_3N (28 µL; 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at RT for 30 min. The reaction was complete by TLC at this point. Volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (1 mL) and aqueous LiOH (100 µL of a 1 M solution) was added. The reaction was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70% A : 30% B to 0% A : 100%B(A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA);(B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1%TFA) for 30 min at 25 ml/min; detection at 220 nm.; YMC ODS 30 x 250 mm column) to give the title compound (15 mg; 45%) as a solid.

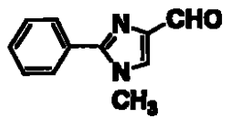
$[M + H]^+$ = 531.3

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.21 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.03 (4H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 6.84-6.89 (5H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.40-7.45 (2 H, m), 7.94-7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz)

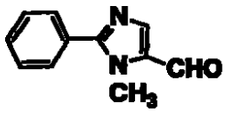
Example 9



A and B.



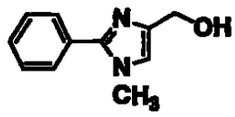
To a solution of 4-formyl-2-phenylimidazole (100 mg, 0.58 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added aqueous KOH (2 mL of a 30% solution), followed by dimethyl sulfate (66 µL, 0.70 mmol), and tetrabutylammonium bromide (10 mg; 0.03 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at RT and then was partitioned between EtOAc and water; the organic phase was washed with brine and then concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 1:1 hexane:EtOAc to 100% EtOAc) to give 1-methyl-2-phenyl-imidazole-5-carboxaldehyde as a solid (45 mg; 42%; 1st product to elute; Part A compound) and the isomeric product Part B compound



(35 mg; 32%; 2nd product to elute) as a solid.

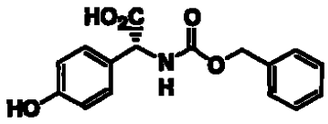
51

C.



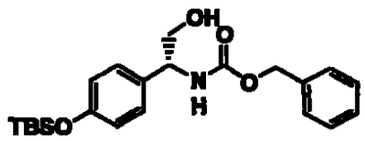
To a solution of Part A compound (50 mg, 0.27 mmol) in MeOH (5 mL) was added $NaBH_4$ (30 mg; 0.79 mmol). The mixture was stirred at RT for 1 h, after which the reaction was quenched with excess saturated aqueous NH_4Cl (5 mL). Volatiles were removed in vacuo, and the residue was partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part C compound as a white solid (37 mg, 75%).

D.



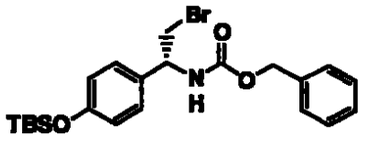
To a solution of (D)-4-hydroxyphenylglycine (20.0 g; 120 mmol) in MeOH (400 mL) was added dropwise chlorotrimethylsilane (30.4 mL; 240 mmol). The reaction was stirred at RT for 74 h, then concentrated in vacuo. To a solution of the residue in dioxane/H_2O (400 mL of a 1:1 solution) were successively added $NaHCO_3$ (30.2 g; 359 mmol) and benzyl chloroformate (18.8 mL; 132 mmol). The reaction was stirred at RT for 4 h, then concentrated in vacuo. The residue was partitioned between H_2O and EtOAc; the organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part D compound (39.5 g). This material was recrystallized from hexane:EtOAc to give pure Part D compound (37.5 g; 99%) as white crystals.

E.



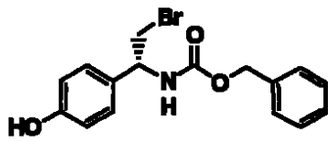
To a solution of Part D compound (20 g; 63.5 mmol) in DMF (127 mL) were successively added tert-butyldimethylsilyl chloride (14.4 g; 95 mmol) and imidazole (6.50 g; 95 mmol). The reaction was s tirred at RT overnight, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in THF (318 mL) and cooled to 0°C; a solution of lithium borohydride (76.2 mL of a 2 M solution in THF; 152 mmol) was added dropwise. After addition was complete, the reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred at RT overnight, then quenched by slow addition of excess MeOH. Volatiles were removed in vacuo to provide crude Part E compound.

F.



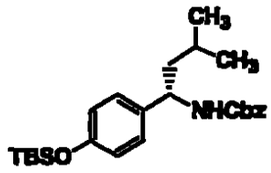
To a 0°C solution of crude Part E compound (theoretically 63.5 mmol) in CH_2Cl_2 (212 mL) were successively added Et_3N (8.9 mL; 63.5 mmol) and methanesulfonyl chloride (4.90 mL; 63.5 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 h, then was partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous 1N HCl. The organic phase was washed with brine, dried (MgSO4), then concentrated in vacuo to give the crude mesylate. This material was dissolved in acetone (212 mL) and lithium bromide (9.0 g; 104 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at

50°C overnight, then cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 100% EtOAc) to give Part F compound (1.15 g; 4% over 4 steps) as well as the deprotected phenol



1.44 g; 7% over 4 steps)

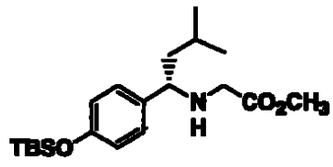
G.



To a -78°C slurry of CuCN (650 mg; 7.26 mmol) in freshly distilled dry THF (24.2 mL) under argon was added dropwise isopropyllithium (20.4 mL of a 0.7 M solution in hexane; 14.5 mmol). The mixture was allowed to warm slowly to 0°C, at which point a clear solution of the cyanocuprate reagent was obtained. The solution was cooled to -50°C (cyclohexanone-dry ice bath) and Part F compound (1.12 g; 2.42 mmol) in dry THF (6.9 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm from -50°C to 10°C over 4 h, then quenched by slow addition of an aqueous solution of 9:1 saturated aqueous NH4Cl:concentrated NH_4OH. The mixture was vigorously stirred until most of the solids had been dissolved, then partitioned between H_2O and EtOAc. The organic phase was washed with saturated aqueous NH_4Cl and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (continuous gradient from 100% hexane to

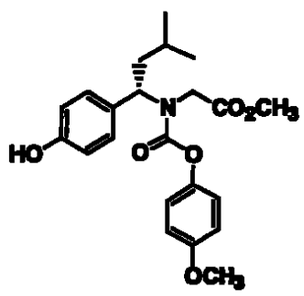
100% EtOAc)to give Part G compound (317 mg; 31%) as a clear colorless oil.

H.



A mixture of Part G compound (317 mg; 0.742 mmol) and 10% Pd/C (159 mg) in MeOH (3.7 mL) was stirred under an atmosphere of H_2 (balloon) at RT for 3 h. The catalyst was filtered off (Celite®) and the filtrate was concentrated in vacuo. A solution of the resulting crude free amine, Et_3N (114 µL; 0.81 mmol) and methyl bromoacetate (77 µL; 0.81 mmol) in THF (9.3 mL) was stirred at RT overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O; the organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part H compound.

I.

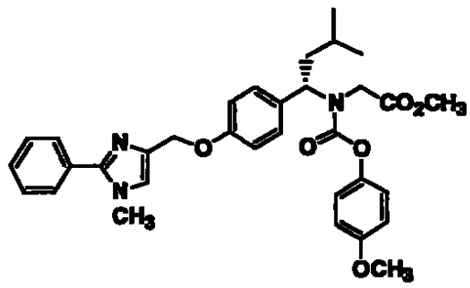


To a solution of the crude Part H compound from above (0.742 mmol theoretically) and $NaHCO_3$ (125 mg; 1.48 mmol) in dioxane:H_2O (7.4 mL of a 1:1 solution) was added 4-methoxyphenyl chloroformate (220 µL; 1.48 mmol) dropwise. The reaction was stirred at RT for 2 h, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was

53

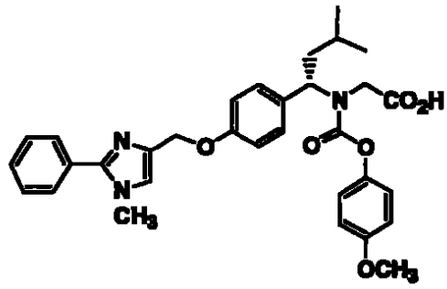
washed with aqueous 1N HCl and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The crude TBS-protected phenol product was dissolved in THF (3 mL) and tetrabutylammonium fluoride (1 mL of a 1M solution in THF) was added. The reaction was stirred at RT for 1 h, after which it was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried (MgSO4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 70:30 A:B to 100%B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 12 min run @ 20 mL/min; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column) to provide Part I compound (117 mg; 39% over 4 steps) as an oil.

J.



To a 65°C solution of Part I compound (10 mg; 0.025 mmol), Part B compound (10 mg; 0.05 mmol) and Ph_3P (16 mg; 0.063 mmol) in toluene (2 mL) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (10 µL; 0.063 mmol). The reaction was stirred at 65°C for 2 days, then was partitioned between EtOAc/Hex (1:1) and water (15 mL each). The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 50:50 A:B to 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) to give Part J compound (2.5 mg; 18%) as a solid.

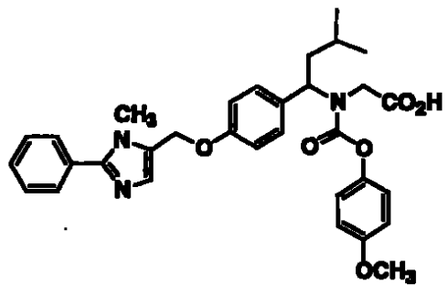
K.



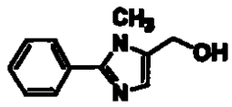
A solution of Part J compound (2.5 mg; 0.0043 mmol) and $LiOH.H_2O$ (1 mg; 0.024 mmol) in H_2O/THF was stirred at RT overnight, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and excess aqueous 1M HCl. The organic phase was washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (using the same conditions as for the purification of Part J compound) to give the title compound (0.5 mg; 21%) as a solid.

$[M + H]^+ = 558.2$

Example 10



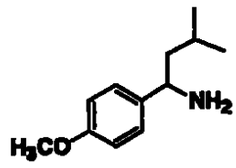
A.



54

To a solution of Example 9 Part B compound (136 mg, 0.73 mmol) in MeOH (10 mL) was added $NaBH_4$ (60 mg; 1.58 mmol). The mixture was stirred at RT for 1 h, after which the reaction was quenched with excess saturated aqueous NH_4Cl (10 mL). Volatiles were removed in vacuo, and the residue was partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part A compound as an oil (110 mg, 80%).

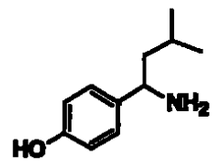
B.



To a RT solution of 4-methoxybenzonitrile (13 g; 98 mmol) in THF (200 mL) under argon were successively added CuCl (250 mg; 2.5 mmol) and isobutyl magnesium bromide (50 mL of a 2 M solution in Et_2O; 100 mmol). The reaction mixture was heated at 60°C for 2 h, then was cooled to RT. Lithium aluminum hydride (3.50 g; 18.4 mmol) was added portionwise, after which the reaction mixture was heated at 60°C for a further 2 h, then was cooled to RT and stirred overnight at RT. The reaction was quenched by slow dropwise addition of EtOAc (50 mL), then was stirred at RT for 2 h, followed by addition of THF (100 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL). The mixture was stirred at RT for 2 h, then was filtered. The residual solids were washed with EtOAc and the combined filtrates were concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (500 mL) and aqueous 1 N NaOH (200 mL). The organic phase was dried

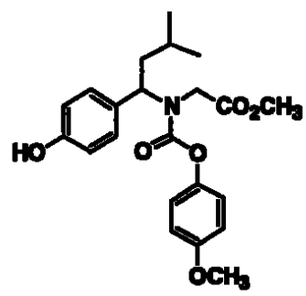
(Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give crude Part B compound (19 g; 100%) as a yellow oil.

C.



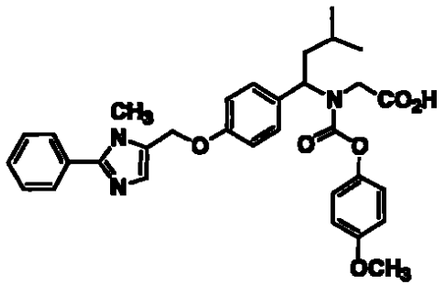
To a 0°C solution of crude Part B compound (18 g; 93 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) under argon was added dropwise BBr_3 (30 mL; 320 mmol). The reaction was allowed to slowly warm to RT and was stirred at RT for 2 h, then was cooled to -78°C. CH_2Cl_2 (200 mL) was added, followed by slow dropwise addition of MeOH (30 mL). After addition was complete, the mixture was allowed to warm slowly to RT, then cooled to 0°C. Additional MeOH (100 mL) was added cautiously, followed by 15% aqueous HCl (150 mL). Organic solvents were removed in vacuo to give ~150 mL of aqueous solution, which was cooled to 0°C and cautiously basified with excess concentrated ammonium hydroxide solution (until pH ~ 10). The resultant white precipitate was washed successively with H_2O, THF and EtOAc and dried to give crude Part C compound (9.0 g; 54%) as a white solid.

D.



To a solution of Part C compound (800 mg; 4.47 mmol) in THF/MeOH (20 mL of a 1:1 solution) were successively added Et_3N (1 mL; 6.4 mmol) and methyl bromoacetate (800 µL; 8.5 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 2 h, at which point the reaction was ~80% complete by analytical HPLC. Saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 mL) was then added, followed by dropwise addition of 4-methoxy-phenyl chloroformate (1.10 mL; 7.4 mmol). The reaction was stirred at RT for 30 min, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and Et_2O (100 mL). The organic phase was washed with aqueous 1 N HCl and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 100% EtOAc) to give Part D compound (400 mg; 27%) as a white solid.

E.

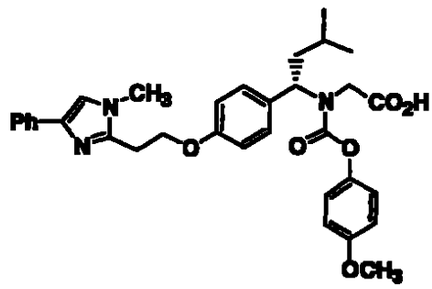


To a 65°C solution of Part D compound (53 mg; 0.13 mmol), Part A compound (50 mg; 0.27 mmol) and Ph_3P (84 mg; 0.33 mmol) in toluene (6 mL) was added dropwise diethyl azodicarboxylate (51 µL; 0.33 mmol). The reaction was stirred at 65°C for 2 days, then was partitioned between EtOAc/Hex (1:1) and water (25 mL each). The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (as for the

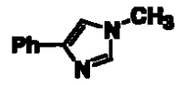
purification of Example 9 Part J compound) to give the ester intermediate. This material was subjected to lithium hydroxide-mediated hydrolysis (as for Example 9 compound) and the crude product was purified by preparative HPLC (as for Example 9 compound Part J compound) to provide the title compound (30 mg; 36%) as an oil.

$[M + H]^+ = 558.2$

Example 11

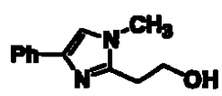


A.



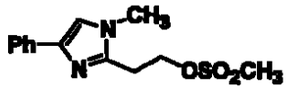
A mixture of 4-phenyl imidazole (1.15 g; 8 mmol) and acetic anhydride (1.85 mL, 20 mmol) in toluene (6 mL) was heated at 80°C for 1.5 h. At this point a solution of iodomethane (1.25 mL; 20 mmol) in toluene (6 mL) was added and the reaction mixture was heated in a sealed tube at 140°C overnight. Volatiles were removed in vacuo & the residue was taken up in CH_2Cl_2 (40 mL). The insoluble material was filtered off and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO2; continuous gradient from 99:1 to 95:5 CH_2Cl_2:MeOH) to give Part A compound (650 mg; 51%) as a yellow solid.

B.



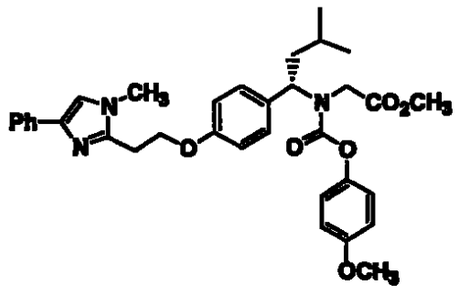
To a -78°C solution of Part A compound (650 mg; 4.11 mmol) in anhydrous THF (8.5 mL) was added dropwise n-BuLi (1.9 mL of a 2.5 M solution in hexanes; 4.75 mmol). The reaction was stirred at -78°C for 15 min, after which ethylene oxide (3 mL; 580 mmol; liquefied by cooling in dry-ice/acetone) was added. The reaction mixture was gradually allowed to warm to RT and stirred at RT overnight, then partitioned between water and Et_2O (60 mL each). The organic phase was washed with brine (50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% CH_2Cl_2 to 92:8 CH_2Cl_2:MeOH) to provide Part B compound (200 mg; 24%) as a white solid.

C.



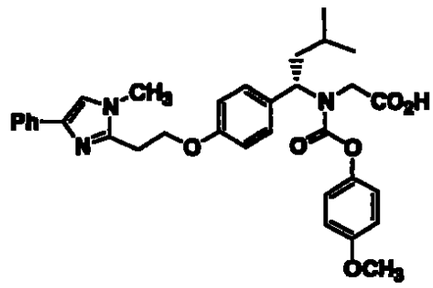
To a 0°C solution of Part B compound (30 mg; 0.15 mmol) and Et_3N (25 µL; 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dropwise methanesulfonyl chloride (14 µL; 0.18 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 30 min, after which TLC (hexane:EtOAc 1:1) indicated that the reaction was complete. Volatiles were removed in vacuo to give Part C compound (38 mg; 91%) which was used in the next step without further purification.

D.



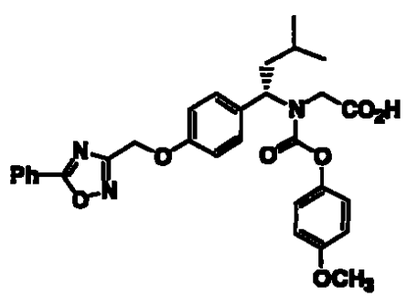
A mixture of crude Part C compound (38 mg; 0.14 mmol), Example 9 Part H compound (10 mg; 0.025 mmol) and K_2CO_3 (7 mg; 0.05 mmol) in MeCN (2 mL) was heated at reflux for 19 h. Volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (from 50% A : 50% B to 100%B (A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) for 12 min at 20 mL/min; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give Part D compound (9 mg; 61%) as a syrup.

E.



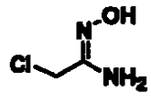
A solution of Part D compound (9 mg; 0.015 mmol) and LiOH.H_2O (7 mg; 0.15 mmol) in THF and H_2O (1 mL each) was stirred at RT for 44 h. The solution was acidified to pH 5 with aqueous 1 N HCl, then extracted with EtOAc (3X). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (as for Part D compound) to give, after lyophilization from dioxane, the title compound (6 mg; 68%) as a white solid. $[M + H]^+$ = 572.3

Example 12



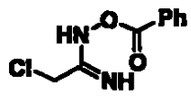
57

A.



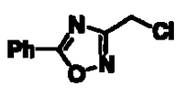
To a vigorously stirred mixture of chloroacetonitre (7.5 g; 0.10 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (6.95 g; 0.10 mmol) in H_2O (25 mL) was carefully added Na_2CO_3 (5.3 g; 0.05 mmol) while maintaining the reaction temperature at ≤ 30°C. The mixture was then stirred at 30°C for 15 min, then was extracted with Et_2O (2 x 80 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give Part A compound (6.9 g; 64%) as a white solid.

B.



To a 0°C mixture of Part A compound (1.0 g; 9.0 mmol) and K_2CO_3 (870 mg; 6.3 mmol) in acetone (45 mL) was added dropwise a solution of benzoyl chloride (1.0 mL; 9.0 mmol) in acetone (5 mL). The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 30 min. Volatiles were removed in vacuo and the residue was partitioned between H_2O and EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give crude Part B compound (1.50 g; 76%) as a white solid.

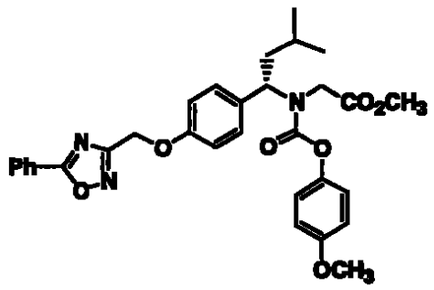
C.



A solution of crude Part B compound (1.50 g) in HOAc (25 mL) was heated to reflux for 1.5 h, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was

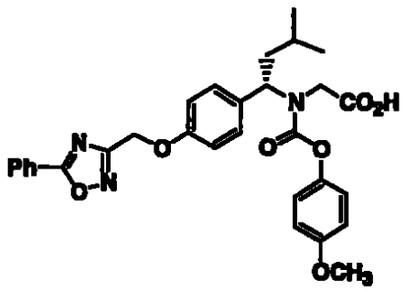
partitioned between H_2O (40 mL) and EtOAc (50 mL); the organic phase was washed with H_2O (2 x 40 mL), saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 x 40 mL) and brine (40 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO2; continuous gradient from 4:1 to 7:3 hexane:EtOAc) to give Part C compound (840 mg; 61%) as a white solid.

D.



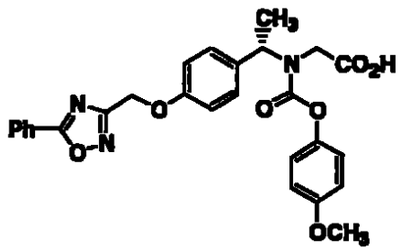
A mixture of crude Part C compound (20 mg; 0.10 mmol), Example 9 Part H compound (8 mg; 0.02 mmol) and K_2CO_3 (5 mg; 0.03 mmol) in MeCN (5 mL) was heated at reflux for 1.5 h. Volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 60:40 A:B to 100%B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 12 min run @ 20 mL/min; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column) to give Part D compound (8 mg; 72%) as a syrup.

E.

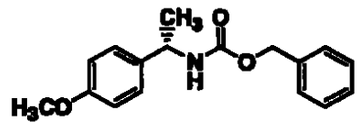


A solution of Part D compound (8 mg; 0.014 mmol) and $LiOH.H_2O$ (3 mg; 0.07 mmol) in THF (1 mL) and H_2O (0.5 mL) was stirred at RT for 24 h. The solution was acidified to pH 5 with aqueous 1 N HCl, then extracted with EtOAc (3X). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (same conditions as for Part D compound) to give the title compound (6 mg; 77%) as a colorless syrup.
$[M + H]^+ = 546.2$

Example 13

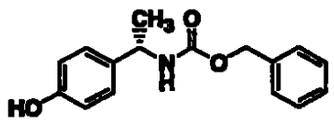


A.



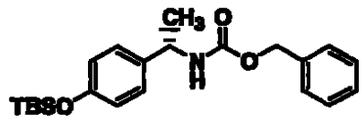
To a RT mixture of (S)-1-(4-methoxyphenyl)-ethylamine (5.45 g, 36 mmol) in THF (50 mL) and aqueous $NaHCO_3$ (6.05g in 25 mL H_2O) was added dropwise benzyl chloroformate (6.20 mL; 43 mmol). The reaction was stirred at RT for 30 min; the organic phase was isolated and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and H_2O (100 mL each); the organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$), and concentrated in vacuo to about 30 mL volume. An equivalent volume of hexane (30 mL) was added and Part A compound (9.12 g; 89%) crystallized as colorless needles.

B.



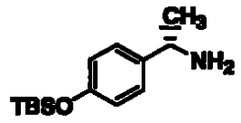
To a -78°C solution of Part A compound (2.50 g; 8.8 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (11 mL) was added dropwise a solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 (11.4 mL of a 1.0 M solution; 11.4 mmol) over 25 min. The reaction was allowed to warm to 0°C and stirred at 0°C for 6 h, then quenched carefully at -78°C by dropwise addition of excess MeOH (6 mL). The solution was allowed to warm to 0°C and stirred at 0°C for 5 min. The solution was partitioned between CH_2Cl_2 (60 mL) and H_2O (50 mL). The organic phase was washed successively with brine and 5% aqueous $NaHCO_3$ (50 mL each), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 4:1 to 1:1 hex:EtOAc) to furnish Part B compound (1.30 g; 63% yield based on 650 mg (26%) of recovered unreacted Part A compound) as a white solid.

C.



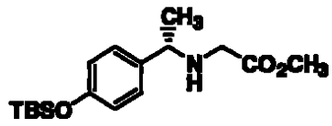
A mixture of tert-butyldimethylsilyl chloride (357 mg; 2.36 mmol), Part B compound (535 mg; 1.97 mmol) and imidazole (161 mg; 2.36 mmol) in DMF (5 mL) was stirred at RT for 2 h. The reaction was partitioned between EtOAc (20 mL) and water (50 mL). The organic phase was washed with water (2 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; hex:EtOAc 3:1) to give Part C compound (320 mg; 42%) as an oil in addition to recovered starting phenol (150 mg; 20%).

D.



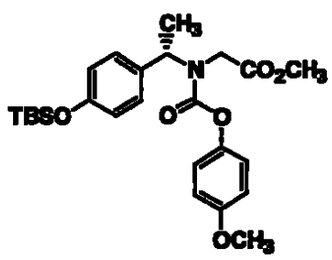
A mixture of Part C compound (320 mg; 0.83 mmol) and 10% palladium on carbon (30 mg) in MeOH (30 mL) was stirred under an atmosphere of H_2 (balloon) at RT for 1 h, at which point the reaction was complete by HPLC. The catalyst was filtered off through Celite® and the filtrate was concentrated in vacuo to give Part D compound (230 mg) as a white solid which was used in the next step without further purification.

E.



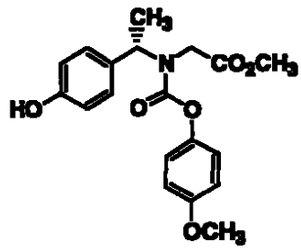
A solution of Part D compound (230 mg), methyl bromoacetate (86 µL; 0.91 mmol) and Et_3N (127 µL; 0.91 mmol) in THF (10 mL) was stirred at RT for 15h. The reaction mixture was partitioned between H_2O and EtOAc (30 mL) each. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from hex:EtOAc 9:1 to 1:1) to furnish Part E compound (177 mg; 66% over 2 steps) as an oil.

F.



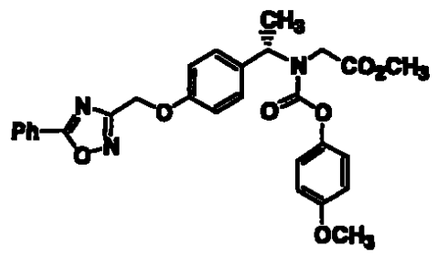
To a solution of Part E compound (9.0 g; 27.9 mmol), $NaHCO_3$ (4.70 g; 55.8 mmol) in THF:H_2O (240 mL of a 1:1 solution) was added a solution of 4-methoxyphenyl chloroformate (5.0 mL; 33.5 mmol) dropwise. The reaction was stirred at RT for 2 h, then was partitioned between EtOAc (250 mL) and H_2O (200 mL). The organic phase was washed with brine (200 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 9:1 to 7:3 hexane:EtOAc) to provide pure Part F compound (12.5 g; 95%).

G.



To a solution of Part F compound (12.5 g; 26.4 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise tetrabutylammonium fluoride (32 mL of a 1 M solution in THF; 32 mmol). The reaction was stirred at RT for 2 h, then was partitioned between EtOAc (250 mL) and H_2O (200 mL). The organic phase was washed with brine (200 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; stepwise gradient from 9:1 to 3:2 hex:EtOAc) to provide Part G compound (8.0 g; 84%) as a syrup.

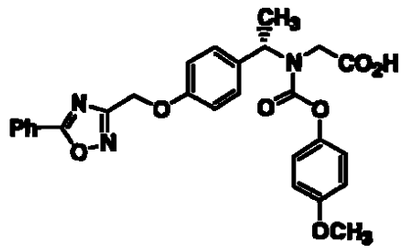
H.



60

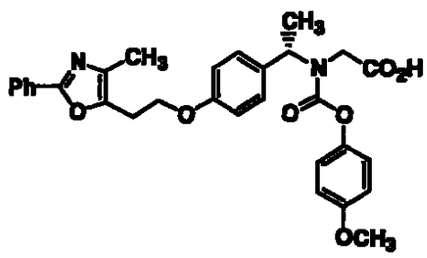
A mixture of crude Example 12 Part C compound (20 mg; 0.10 mmol), Part G compound (8 mg; 0.02 mmol) and K_2CO_3 (5 mg; 0.03 mmol) in MeCN (5 mL) was heated at reflux for 1.5 h. Volatiles were removed in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (same conditions as for Example 12 Part D compound) to give Part H compound (8 mg; 72%) as a syrup.

I.

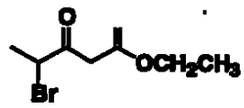


A solution of Part H compound (8 mg; 0.014 mmol) and $LiOH.H_2O$ (3 mg; 0.07 mmol) in THF (1 mL) and H_2O (0.5 mL) was stirred at RT for 24 h. The solution was acidified to pH 5 with aqueous 1 N HCl, then extracted with EtOAc (3X). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (same conditions as for Example 12 Part D compound) to give the title compound (6 mg; 77%) as a colorless syrup. $[M + H]^+ = 504.2$

Example 14

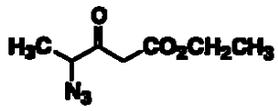


A.



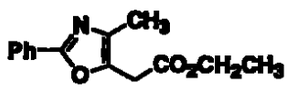
To a 0°C solution of ethyl propionylacetate (10.0 g, 69.4 mmol) in $CHCl_3$ (60 mL) was added dropwise a solution of Br_2 (3.6 mL; 69.4 mmol) in $CHCl_3$ (20 mL) and the resulting mixture was stirred at 0°C for 0.5 h. The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 0.5 h. Air was then bubbled into the mixture for 1 h. Volatiles were then removed in vacuo to yield an oily residue to provide crude Part A compound (15.3 g, >95% yield) as an oil which was used in the next reaction without further purification.

B.



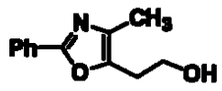
A mixture of Part A compound (400 mg; 1.79 mmol) and sodium azide (136 mg; 2.09 mmol) in acetone (6 mL) and H_2O (1 mL) was stirred at RT for 1 h, then at 50°C for 1 h. At this point analytical HPLC showed that starting material had been consumed. Volatiles were removed in vacuo and the residue was partitioned between H_2O and CH_2Cl_2. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from hexane to 1:1 hexane:EtOAc) to provide Part B compound (280 mg; 85%) as a pale yellow oil.

C.



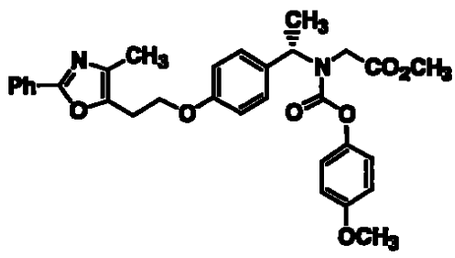
To a solution of Part B compound (100 mg; 0.54 mmol) in dioxane (4 mL) was added resin-bound Ph_3P (540 mg of 3 mmol/g resin; 3 equivalents). The mixture was shaken for 10 min at RT. Benzoyl chloride (70 µL; 0.60 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 75°C for 2 h, at which point the reaction was complete by HPLC. The reaction was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from hexane to 1:1 hexane:EtOAc) to provide Part C compound (62 mg; 50%) as a colorless oil.

D.



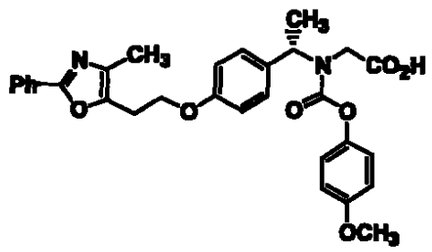
To a 0°C solution of $LiAlH_4$ (1.0 mL of a 1 M solution; 1 mmol) was added dropwise a solution of Part C compound (75 mg; 0.031 mmol) in THF. After 30 min at 0°C, the rection was quenched cautiously with H_2O, followed by addition of aqueous NaOH (2 mL of a 3N solution). Volatiles were removed in vacuo and the residue was partitioned between H_2O and CH_2Cl_2. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 100% EtOAc) to give Part D compound (55 mg; 89%) as a colorless oil.

E.



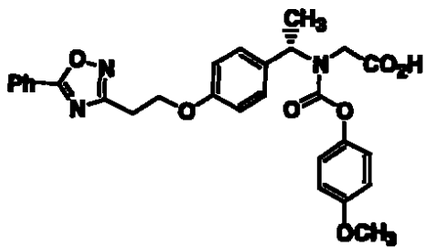
To a 0°C solution of Part D compound (20 mg; 0.098 mmol), Example 13 Part G compound (33 mg; 0.092 mmol) and Ph_3P (40 mg; 0.15 mmol) in CH_2Cl_2(2 mL) was added a solution of DEAD (31 µL; 0.20 mmol)in CH_2Cl_2 (2 mL) dropwise. The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT overnight. Volatiles were removed in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 100% EtOAc) to give Part E compound (32 mg; 61%) as a colorless oil.

F.

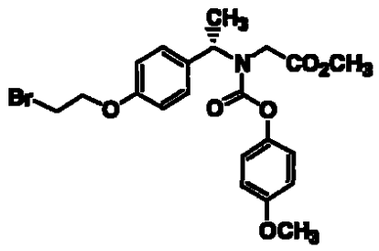


A solution of Part E compound (16 mg; 0.029 mmol) in aqueous LiOH (0.5 mL of a 2N solution) and MeOH/THF (0.5 mL each) was stirred at RT for 4 h. Organic solvents were removed in vacuo and the aqueous phase was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The resultant white precipitate was collected by filtration and dried to give the title compound (9 mg; 60%) as a white solid.
$[M + H]^+$ = 531.2

Example 15

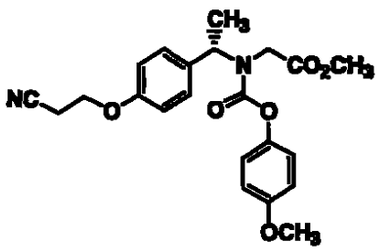


A.



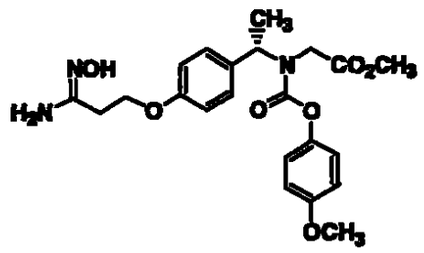
A mixture of Example 13 Part G compound (3.5 g; 9.75 mmol), 1,2-dibromoethane (4.2 mL; 49 mmol) and K_2CO_3 (2.2 g; 15.6 mmol) in MeCN (32.5 mL) was heated at 90°C for 15 h. The mixture was cooled to RT and volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between H_2O and EtOAc; the organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 1:1 hexane:EtOAc over 45 min; then 1:1 hexane:EtOAc to 100% EtOAc over 10 min) to provide Part A compound (2.0 g; 44%; 66% based on recovered starting material) as an oil.

B.



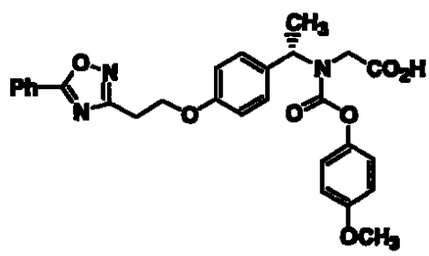
A mixture of Part A compound (2.0 g; 4.3 mmol) and tetrabutylammonium cyanide (3.5 g; 12.9 mmol) in CH_2Cl_2 (21.5 mL) was stirred at RT for 2.5 h. Volatiles were removed in vacuo, and the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hexane to 1:1 hexane:EtOAc over 45 min, then 1:1 hexane:EtOAc to 100% EtOAc over 10 min) to provide Part B compound (1.49 g; 84%) as an oil.

C.



A mixture of Part B compound (450 mg; 1.14 mmol) and hydroxylamine (230 mg of a 50% wt/wt aqueous solution) in MeOH:H_2O (8.4 mL of a 2:1 solution) was heated ato 95°C for 4 h. The reaction was cooled to RT and volatiles were removed in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 70:30 A:B to 100%B for 25 min @ 25 ml/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detection at 220 nm; YMC ODS 30 x 250 mm column; retention time = 17.1 min) to provide Part C compound (390 mg; 77%) as an oil.

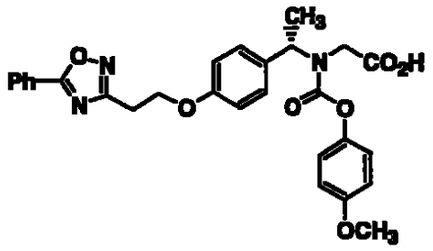
D.



To a solution of Part C compound (43 mg; 0.097 mmol) in pyridine (970 µL) was added benzoyl chloride (100 µL; 0.86 mmol). The mixture was stirred in a sealed tube at 115°C for 3 h, then was cooled to RT and partitioned between H_2O and EtOAc. The organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 60:40 A:B to 100%B for 25 min, then held at 100% B for 10 min at 25 mL/min; A = 90:10:0.1

H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detection at 220 nm; YMC ODS 30 x 250 mm column; retention time = 29.4 min) to provide Part D compound (12 mg; 23%) as an oil.

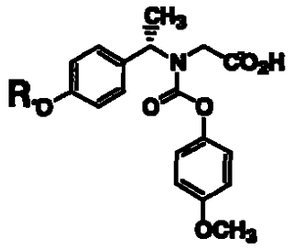
E.

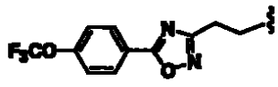
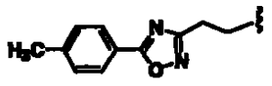


A solution of Part D compound (6 mg; 0.011 mmol) and $LiOH.H_2O$ (2.4 mg; 0.06 mmol) in THF (2 mL) and H_2O (1 mL) was stirred at RT overnight. EtOAc was added and the mixture was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl; the organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (from 70:30 A:B to 100%B for 10 min, then held at 100% B for 5 min at 20 mL/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column; retention time = 11.2 min) to give the title compound (4.0 mg; 68%) as an oil. $[M + H]^+$ = 518.2

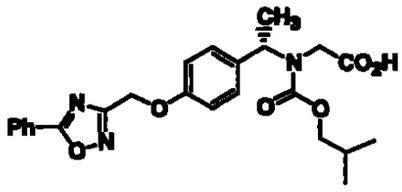
Examples 16 to 17

The following phenyloxadiazole carbamate acids were synthesized according to the synthetic sequence described for Example 15:

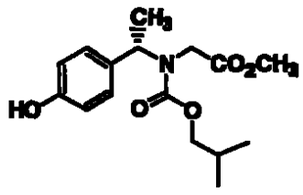


Example No.	R	$[M+H]^+$
16		602.2
17		532.2

Example 18



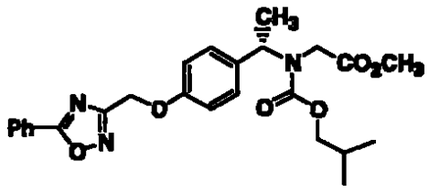
A.



To a solution of Example 13 Part E compound (3.60 g; 11.1 mmol), $NaHCO_3$ (1.21 g; 14.4 mmol) in dioxane:H_2O (75 mL of a 2:1 solution) was added isobutyl chloroformate (1.87 mL; 14.4 mmol) dropwise. The reaction was stirred at RT

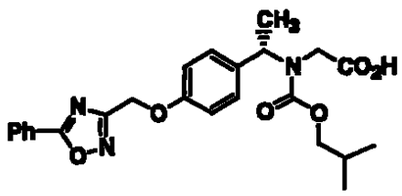
for 2 h, then partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide the crude TBS-phenol carbamate. This material was dissolved in THF (50 mL) and tetrabutylammonium fluoride (4.17 mL of a 75% aqueous solution) was added. The reaction was stirred at RT for 40 min, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 9:1 to 2:3 hexane:EtOAc over 40 min; then 2:3 hexane:EtOAc to 100% EtOAc over 15 min) to provide Part A compound (3.0 g; 87% over 2 steps) as a solid.

B.



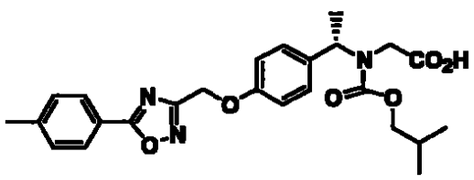
A mixture of Part A compound (45 mg; 0.146 mmol), Example 12 Part C compound (XX mg; 0.292 mmol) and K_2CO_3 (40 mg; 0.292 mmol) in MeCN (1 mL) was stirred at 90°C overnight. After cooling to RT, the mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 50:50 A:B to 100%B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 10 min run @ 20 mL/min with 5 min hold time; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column) to provide Part B compound as an oil.

C.

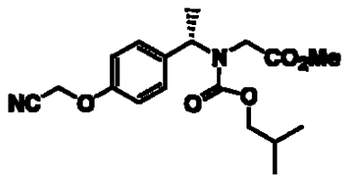


A solution of Part B compound and $LiOH.H_2O$ (18 mg; 0.44 mmol) in THF (0.7 mL) and H_2O (0.35 mL) was stirred at 50°C for 3 h. EtOAc was added and the mixture was acidified to ~pH 2 with aqueous 1 N HCl; the organic phase was washed with H_2O and brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC (continuous gradient from 60:40 A:B to 100%B for 10 min, then held at 100% B for 5 min @ 20 mL/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detection at 220 nm; YMC ODS 20 x 100 mm column; retention time = 10.2 min) to give the title compound (48 mg; 73% over 2 steps) as a solid.
$[M + H]^+$ = 454.2

Example 19



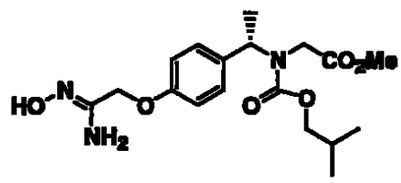
A.



A mixture of Example 18 Part A compound (850 mg; 2.75 mmol) and α-chloroacetonitrile(0.348 mL; 5.50 mmol) and K_2CO_3 (760 mg; 5.50 mmol) in CH_3CN (9.2 mL) was stirred at 90°C for 3 h, then was cooled to RT and partitioned between EtOAc (95 mL) and H_2O (45 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed

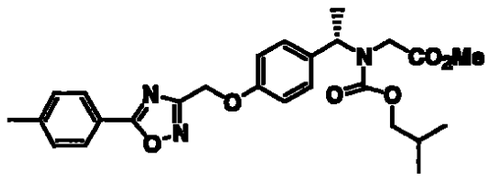
(SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc) to give Part A compound (910 mg; 95%) as a colorless oil.

B.



A mixture of Part A compound (910 mg; 2.61 mmol) and hydroxylamine (517 mg of a 50% solution in water; 7.83 mmol) in MeOH (11.6 mL) and H_2O (5.8 mL) was stirred at 95°C for 6 h, then was cooled to RT and stirred at RT for another 6 h, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (120 mL) and H_2O (65 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part B compound (901 mg; 91%) as an oil, which was used in the next step without further purification.

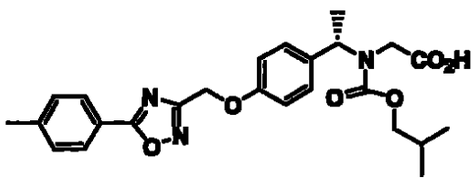
C.



A mixture of Part B compound (56 mg; 0.147 mmol) and p-toluoyl chloride (38.9 µL; 0.294 mmol) in pyridine (1.4 mL) was shaken at 110°C for 14 h, after which the reaction mixture was cooled to RT and partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous

gradient from 50:50 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give Part C compound (12.6 mg; 18%) as an oil.

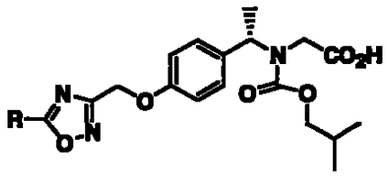
D.

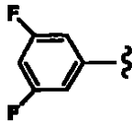
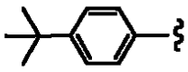
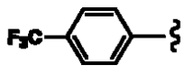
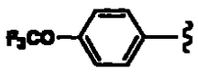
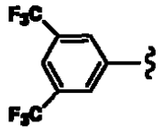
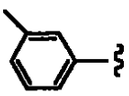


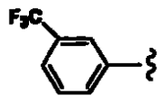
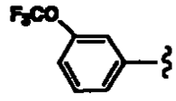
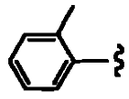
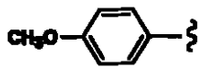
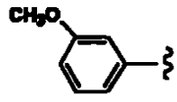
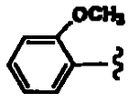
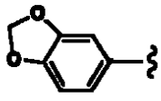
A solution of Part C compound (12.6 mg; 0.0262 mmol) and LiOH.H_2O (30.8 mg; 0.735 mmol) in THF (1 mL) and H_2O (0.5 mL) was stirred at RT for 15 h, after which the mixture was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (8.8 mg; 72%) as an oil.
$[M + H]^+ = 468.0$

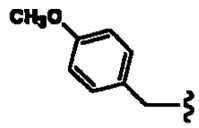
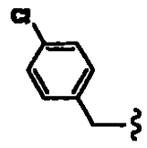
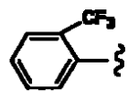
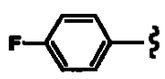
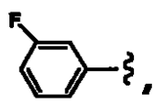
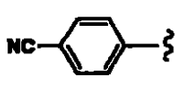
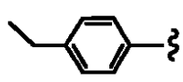
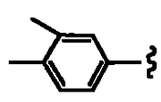
Examples 20-47

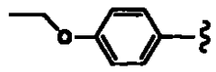
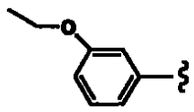
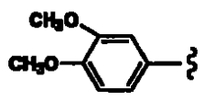
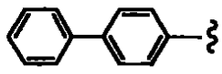
Examples 20-47 were prepared in a similar fashion to Example 19 (from Example 19 Part B compound) using a variety of appropriate acid chlorides.



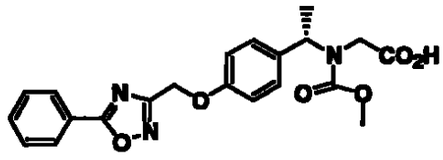
Example #	R	[M + H]+
20		488.2
21		490.3
22		510.2
23		522.2
24		538.1
25		590.2
26		468.2

Example #	R	[M + H]+
27		522.1
28		538.3
29		468.1
30		468.1
31		482.1
32		484.1
33		484.1
34		484.0
35		498.1

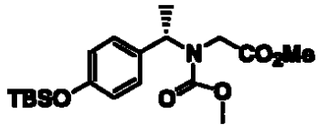
Example #	R	$[M + H]^+$
36		498.1
37		502.1
38		522.0
39		471.8
40		472.0
41		479.2
42		482.2
43		482.1

Example #	R	[M + H]$^+$
44		498.1
45		498.1
46		514.1
47		530.0

Example 48



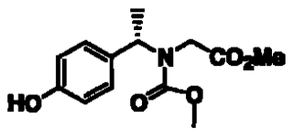
A.



A mixture of Example 13 Part E compound (203 mg; 0.628 mmol), methyl chloroformate (0.063 mL; 0.817 mmol) and $NaHCO_3$ (69 mg; 0.817 mmol) in dioxane:H_2O (3.14 mL of a 2:1 solution) was stirred at RT for 14 h, after which

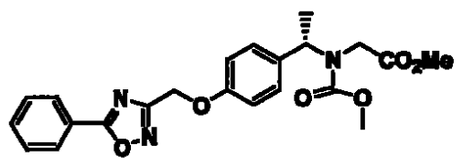
the reaction was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (10 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part A compound which was used in the next step without further purification.

B.



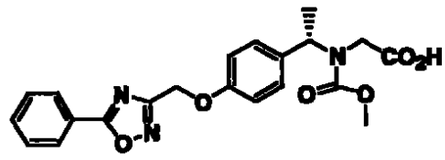
A solution of crude Part A compound and $(n\text{-}Bu)_4NF$ (237 µL; 0.817 mmol) in THF (2 mL) was stirred at RT for 30 min, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 9:1 hex:EtOAc to 100% EtOAc) to give Part B compound (124 mg; 74% for two steps) as a colorless oil.

C.



A mixture of Part B compound (14.5 mg; 0.0543 mmol), Example 12 Part C compound ((13.7 mg; 0.0706 mmol) and K_2CO_3 (9.8 mg; 0.0706 mmol) in CH_3CN (1 mL) was shaken at 88°C for 14 h, then was cooled to RT and partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL) and concentrated in vacuo to give crude Part C compound, which was used in the next step without further purification.

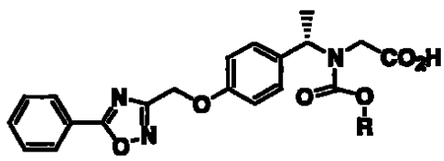
D.

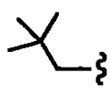


A solution of crude Part C compound and $LiOH.H_2O$ (6.8 mg; 0.163 mmol) in THF (1 mL) and H_2O (0.5 mL) was stirred at RT for 16 h, after which the mixture was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (15.5 mg; 69% for two steps) as an oil.
$[M + H]^+ = 412.2$

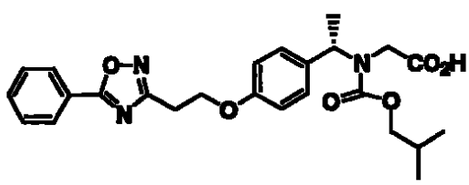
Examples 49-53

Examples 49-53 were prepared using the same sequence as for the synthesis of Example 48 (from Example 13 part E compound) using appropriate chloroformates (instead of methyl chloroformate asfor Example 48).

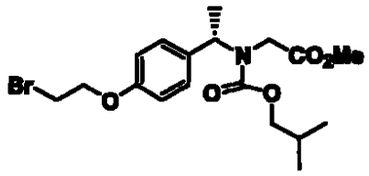


Example No.	R	[M + H]+
49		426.2
50		440.3
51		440.4
52		454.2
53		481.2

Example 54

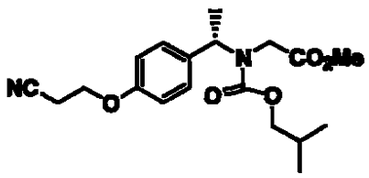


A.



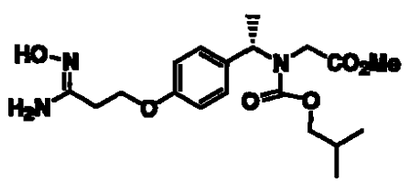
A mixture of Example 18 Part A compound (1000 mg; 3.24 mmol) and 1,2-dibromoethane(1.7 mL; 19.4 mmol) and K_2CO_3 (896 mg; 6.48 mmol) in CH_3CN (9.2 mL) was stirred at 90°C for 41 h, then was cooled to RT and partitioned between EtOAc (100 mL) and H_2O (50 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc) to give Part A compound (868 mg; 65%) as a colorless oil.

B.



A mixture of Part A compound (868 mg; 2.09 mmol) and tetrabutylammonium cyanide (1.68 g; 6.27 mmol) in CH_2Cl_2(10.5 mL) was stirred at RT for 15 h, after which volatiles were removed in vacuo; the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc) to give Part B compound (730 mg; 96%) as a colorless oil.

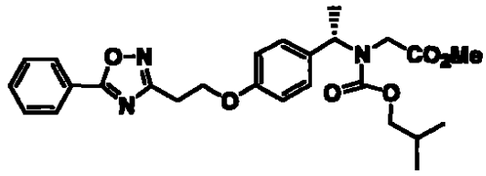
C.



70

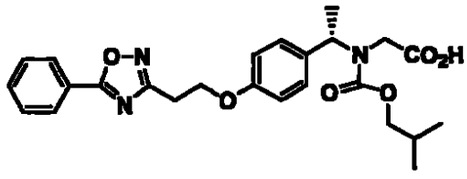
A mixture of Part B compound (730 mg; 2.02 mmol) and hydroxylamine (400 mg of a 50% solution in water; 6.06 mmol) in MeOH (9.0 mL) and H_2O (4.5 mL) was stirred at 95°C for 4 h, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (120 mL) and H_2O (65 mL). The organic phase was washed with brine (70 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part C compound (750 mg; 94%) as an oil.

D.



To a solution of Part C compound (50 mg; 0.127 mmol) in pyridine (1.3 mL) was added benzoyl chloride (29.5 µL; 0.254 mmol). The mixture was shaken at 110°C for 15 h, then was cooled to RT and partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), and concentrated in vacuo to give crude Part D compound, which was used in the next step without further purification.

E.

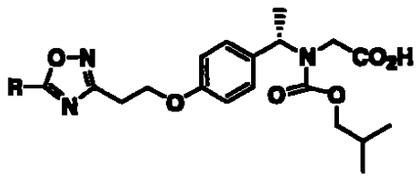


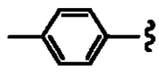
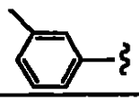
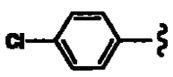
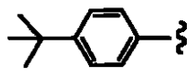
To a solution of crude Part D compound and $LiOH.H_2O$ (26.6 mg; 0.635 mmol) in THF (0.8 mL) and H_2O (0.4 mL) was stirred at RT for 25 h, after which the mixture was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was

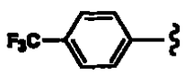
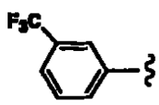
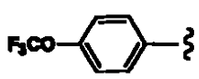
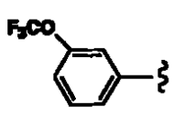
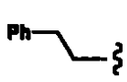
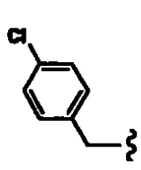
purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40:60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (6.5 mg; 11% for two steps) as an oil.
$[M + H]^+$ = 468.1

Examples 55-65

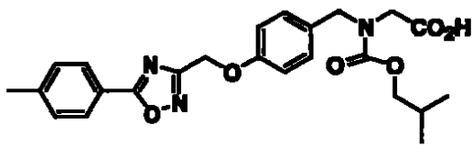
Examples 55-65 were prepared using the analogous sequence for the synthesis of Example 54 (starting from Example 54 Part C compound), but using a variety of appropriate acid chlorides instead of benzoyl chloride.



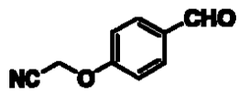
Example No.	R	$[M + H]^+$
55		482.1
56		482.2
57		502.1
58		524.2

Example No.	R	$[M + H]^+$
59		536.1
60		536.2
61		552.0
62		552.1
63		482.1
64		496.2
65		516.2

Example 66

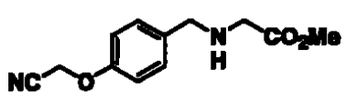


A.



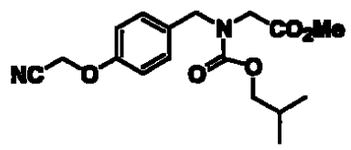
A mixture of 4-hydroxybenzaldehyde (5.2 g; 42.6 mmol), α-chloroacetonitrile(4.0 mL; 63.2 mmol) and K_2CO_3 (6.7 g; 48.5 mmol) in CH_3CN (106.5 mL) was stirred at 90°C for 5 h, then was cooled to RT and partitioned between EtOAc (200 mL) and H_2O (110 mL). The organic phase was washed with brine (200 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part A compound, which was used in the next step without further purification.

B.



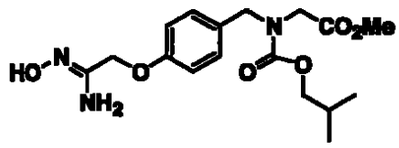
A mixture of crude Part A compound and glycine methylester hydrochloride(5.9 g; 46.9 mmol) and Et_3N (6.5 mL; 46.9 mmol) and 4A molecular sieves (2 g) in MeOH (142 mL) was stirred at RT for 13 h, after which $NaBH_4$ (1.8 g; 46.9 mmol) was slowly added. The mixture was stirred at RT for 1 h, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (150 mL) and H_2O (80 mL). The organic phase was washed with brine (150 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give Part B compound (6.0 g; 60% for two steps) as a colorless oil.

C.



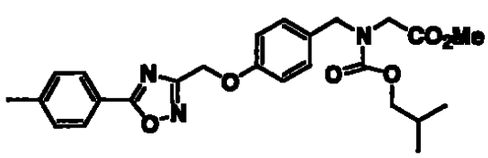
A mixture of Part B compound (2.1 g; 8.97 mmol), isobutyl chloroformate (1.52 mL; 11.7 mmol) and $NaHCO_3$ (983 mg; 11.7 mmol) in dioxane:H_2O (60 mL of a 2:1 solution) was stirred at RT for 2 h, then was partitioned between EtOAc (120 mL) and H_2O (70 mL). The organic phase was washed with brine (140 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc) to give Part C compound (2.84 g; 95%) as a colorless oil.

D.



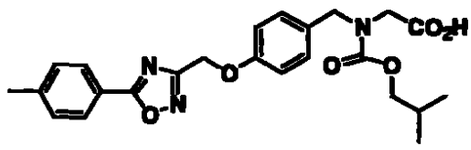
A mixture of Part C compound (1.7 g; 5.09 mmol) and hydroxylamine (1.0 g of a 50% solution in water; 15.27 mmol) in MeOH (22.6 mL) and H_2O (11.3 mL) was stirred at 95°C for 5 h, after which volatiles were removed in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (140 mL) and H_2O (80 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part D compound (1.77 g; 95%) as an oil, which was used in the next step without further purification.

E.



To a solution of Part D compound (50 mg; 0.136 mmol) in solution of pyridine (1.1 mL) was added p-toluoyl chloride (42.1 μL; 0.272 mmol). The mixture was shaken at 115°C for 6 h, then was concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give Part E compound (7.6 mg; 12%) as an oil.

F.

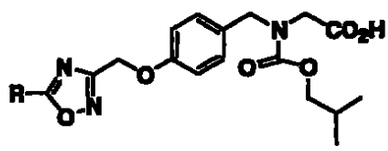


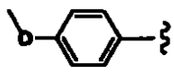
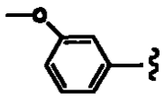
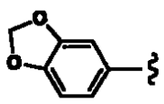
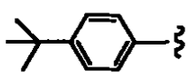
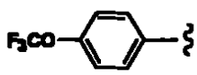
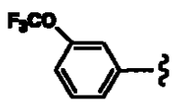
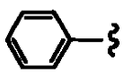
A solution of Part E compound (7.6 mg; 0.0163 mmol) and $LiOH.H_2O$ (28.5 mg; 0.68 mmol) in THF (0.86 mL) and H_2O (0.43 mL) was stirred at RT for 25 h, after which the reaction mixture was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (4.5 mg; 61%) as an oil.
$[M + H]^+ = 454.4$

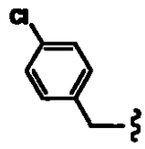
Examples 67-75

Examples 67-75 were prepared using the same sequence as for the synthesis of Example 66 (starting from Example 66 Part D compound) using a variety of appropriate acid chlorides (instead of p-toluoyl chloride).

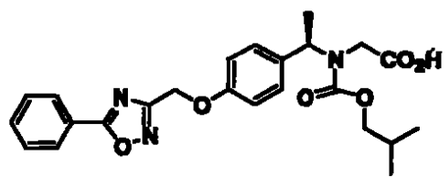
73



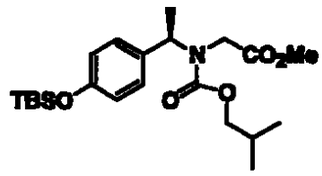
Example No.	R	[M + H]+
67		470.0
68		470.0
69		484.4
70		496.1
71		524.1
72		524.1
73		440.0
74		468.1

Example No.	R	$[M + H]^+$
75		487.9

Example 76



A.

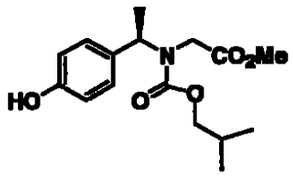


A mixture of (R)-(+)-{1-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-phenyl]-ethylamino}-acetic acid methyl ester [2.8 g; 8.67 mmol; obtained from (R)-(+)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethylamine according to the procedure described for the synthesis of Example 13 Part E compound] and isobutyl chloroformate (1.5 mL; 11.3 mmol) and $NaHCO_3$ (0.95 g; 11.3 mmol) in dioxane:H_2O (58 mL of a 2:1 solution) was stirred at RT for 1 h, after which the reaction was partitioned between EtOAc (170 mL) and H_2O (90 mL). The organic phase was washed with brine (140 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude

74

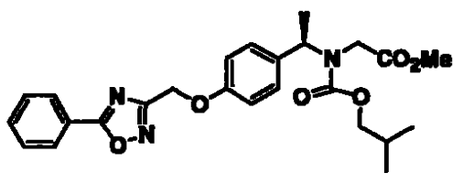
Part A compound, which was used in the next step without further purification.

B.



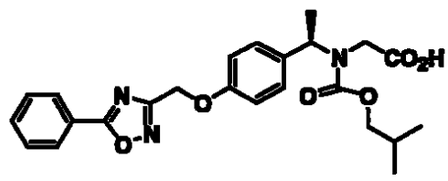
To a solution of crude Part A compound in THF (28.9 mL) was added $(n\text{-}Bu)_4NF$ (9.54 mL of a 1 M solution in THF; 9.54 mmol). The mixture was stirred at RT for 45 min, then was partitioned between EtOAc (150 mL) and H_2O (70 mL). The organic phase was washed with brine (140 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give Part B compound (2.4 g; 90% for 2 steps) as a colorless oil.

C.



A mixture of Part B compound (46 mg; 0.149 mmol), Example 12 Part C compound ((37.8 mg; 0.194 mmol) and K_2CO_3 (26.8 mg; 0.194 mmol) in CH_3CN (2 mL) was stirred at 90°C for 16 h, after which the reaction mixture was cooled to RT and partitioned between EtOAc (18 mL) and H_2O (8 mL). The organic phase was washed with brine (20 mL), and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 50 : 50 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give Part C compound (48.3 mg; 69%) as an oil.

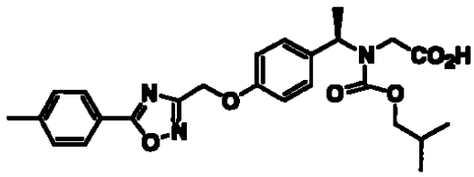
D.



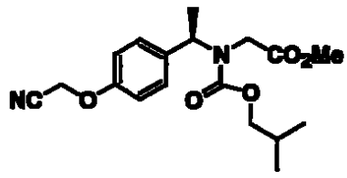
A solution of Part C compound (48.3 mg, 0.103 mmol) and $LiOH.H_2O$ (18.8 mg; 0.447 mmol) in THF (1.2 mL) and H_2O (0.6 mL) was stirred at RT for 15 h, then was acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (14 mL) and H_2O (8 mL). The organic phase was washed with brine (15 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (40.3 mg; 86%) as an oil.

$[M + H]^+ = 454.0$

Example 77



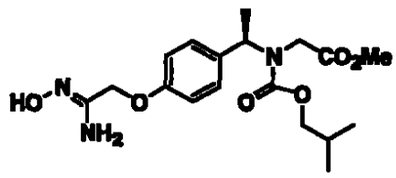
A.



A mixture of Example 76 Part B compound (1.2 g; 3.88 mmol), α-chloroacetonitrile(0.49 mL; 7.76 mmol) and K_2CO_3 (1.07 g; 7.76 mmol) in CH_3CN (12.9 mL) was stirred at 90°C for 10 h, then was cooled to RT and partitioned

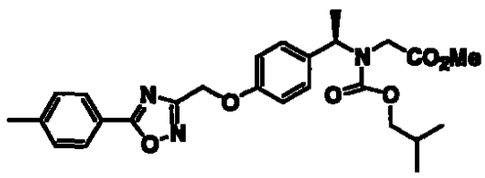
between EtOAc (95 mL) and H_2O (45 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 3:2 hex:EtOAc) to give Part A compound (1.17 g; 87%) as a colorless oil.

B.



A solution of Part A compound (1.17 g; 3.36 mmol) and hydroxylamine (0.65 g of a 50% solution in water; 9.7 mmol) in MeOH (17.2 mL) and H_2O (8.6 mL) was stirred at 95°C for 6 h, then was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (140 mL) and H_2O (80 mL). The organic phase was washed with brine (80 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to provide crude Part B compound (1.19 g; 93%) as an oil, which was used in the next step without further purification.

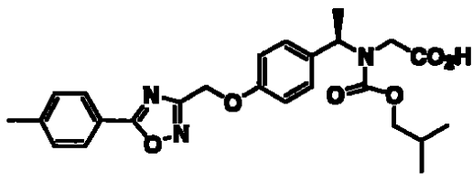
C.



To a solution of Part B compound (40 mg; 0.105 mmol) in pyridine (1.0 mL) was added p-toluoyl chloride (32.5 mg; 0.21 mmol). The mixture was shaken at 115°C for 6 h, then was cooled to RT and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40 : 60 Solvent A:Solvent B to 100% B over

10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give Part E compound (5.3 mg; 10%) as an oil.

D.

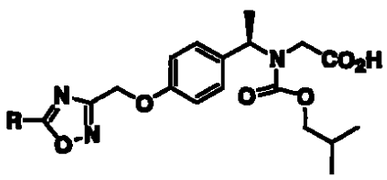


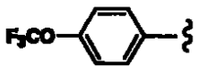
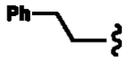
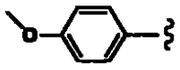
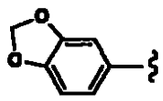
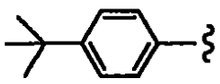
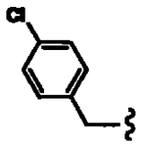
A solution of Part C compound (5.3 mg; 0.011 mmol) and $LiOH.H_2O$ (17.6 mg; 0.42 mmol) in THF (0.80 mL) and H_2O (0.40 mL) was shaken at 50 °C for 6 h, then was cooled to RT and acidified to pH 2 with aqueous 1 N HCl. The mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was washed with brine (10 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was purified by preparative HPLC (as described for Example 15 Part E compound except that a continuous gradient from 40:60 Solvent A:Solvent B to 100% B over 10 min was used, followed by 4 min hold at 100% B) to give the title compound (2.9 mg; 56%) as an oil.

$[M + H]^+ = 468.0$

Examples 78-83

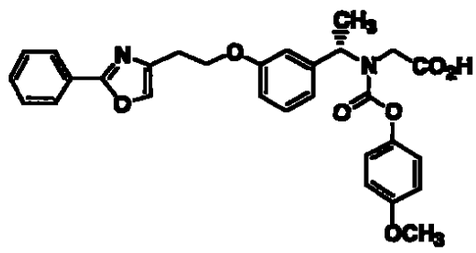
Examples 78-83 were prepared using the same sequence as for the synthesis of Example 77 (from Example 77 Part B compound) using a variety of appropriate acid chlorides (instead of p-toluoyl chloride).



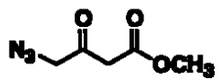
Example No.	R	$[M + H]^+$
78		537.9
79		482.0
80		484.0
81		498.0
82		510.0
83		502.2

5

Example 84

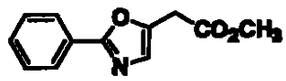


A.



A mixture of methyl 4-chloroacetoacetate (400 mg; 2.6 mmol) and sodium azide (136 mg; 2.1 mmol) in acetone (6 mL) was diluted with H_2O (~1 mL) until the azide had dissolved. The mixture was heated at 50°C for 1 h, stirred overnight at RT, then was heated at 50°C for 2 h. The reaction was cooled to RT and the acetone was removed in vacuo. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2; the combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 3:2 hex:EtOAc) to give Part A compound (237 mgs; 72%).

B.

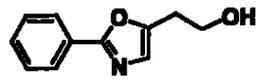


A mixture of Part A compound (237 mg; 1.51 mmol) and resin-bound Ph_3P (1.56 g of 3 mmol/g resin; 4.68 mmol) in dioxane (5 mL) was shaken for 10 min at RT. Benzoyl chloride (263 mg; 1.87 mmol) was then added and the reaction was heated at 75°C for 2 h, then cooled to RT and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 1:1 hex:EtOAc; compound was

77

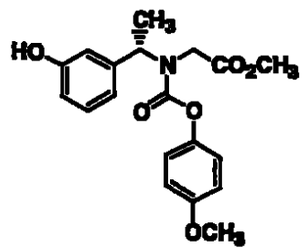
pre-loaded onto the column with Celite®) to give Part B compound (95 mg; 28%) as a pale yellow oil.

C.



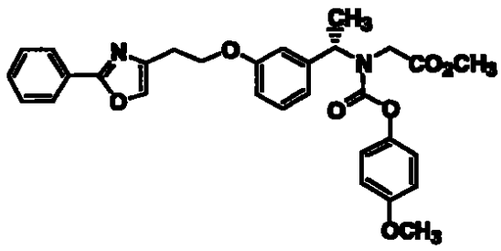
A solution of $LiAlH_4$ in THF (2.0 mL of a 1 M solution; 2.0 mmol) was added dropwise to Part B compound (95 mg; 0.44 mol) at RT. The reaction was stirred overnight at RT, then was cooled to 0°C and quenched cautiously with H_2O. Aqueous 3 N NaOH was added and th mixture was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2; the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc; compound preloaded onto column with CH_2Cl_2) to provide Part C compound (100 mg; 100%) as a colorless oil.

D.



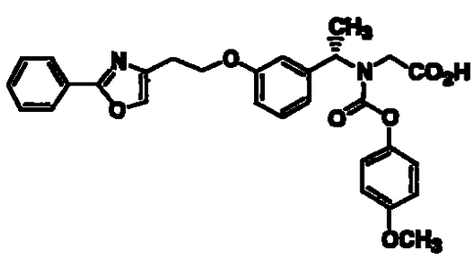
Part D compound was synthesized from (S)-1-(3-methoxyphenyl)-ethylamine using the identical sequence as for the synthesis of Example 13 Part G compound from (S)-1-(4-methoxyphenyl)-ethylamine.

E.



A mixture of Part C compound (20 mg; 0.106 mmol), Part D compound (35 mg; 0.098 mmol) and cyanomethylene tributylphosphorane (70 µL; 0.29 mmol) in toluene (1.5 mL) at 70°C was shaken overnight, then was concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 2:3 hex:EtOAc) to give a 2:1 mixture of Part E compound and unreacted Part D compound (37 mg; 55%) as a yellow oil.
$[M + H]^+ = 531.3$

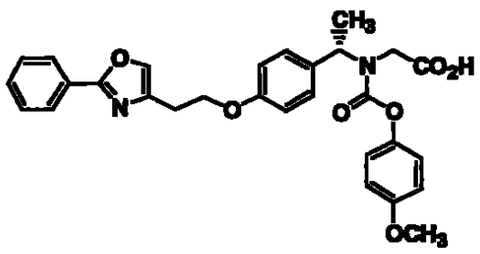
F.



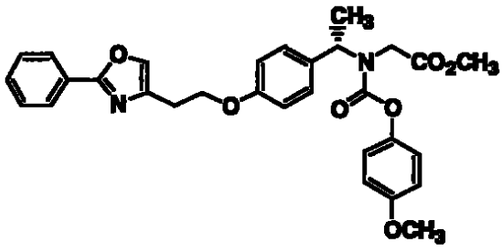
The mixture obtained in Part E (37 mg; 0.052 mmol) in a 1:1:1 mixture of 2N solution of $LiOH.H_2O$, MeOH and THF(1.5 mL) was stirred at RT for 2 h, then was concentrated in vacuo. The resulting aqueous solution was acidified to pH ~3 with 1N aqueous HCl and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 1 mL). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC (as for the purification of Example 26) to give the title compound (10 mg; 26%) as a solid.
$[M + H]^+ = 517.20$

78

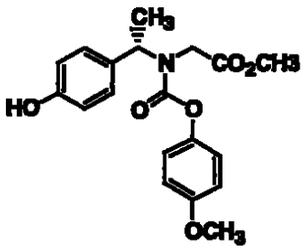
Example 85



A.



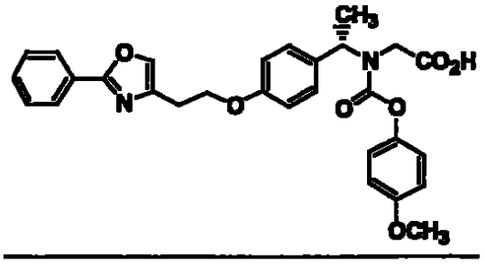
Example 84 Part C (20 mg; 0.106 mmol) compound was reacted with Example 13 Part G compound (35 mg; 0.098 mmol)



in the same way as described in Example 84 Part E to give a 2:1 mixture of Part A compound and Example 13 Part G compound (30 mg, 57%).

$[M + H]^+ = 531.26$

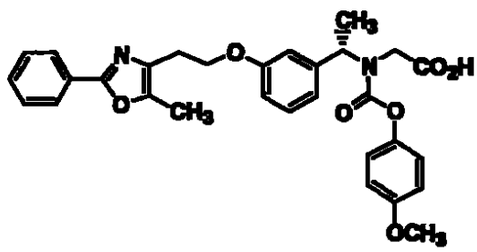
B.



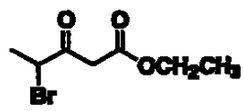
The title compound was obtained by the hydrolysis of the mixture obtained in part A (30 mg) (as described in Example 84 Part F) to provde part B. compound (13 mg, 43%).

$[M + H]^+ = 517.20$

Example 86

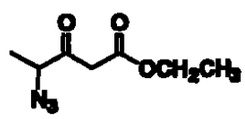


A.



To a 0°C solution of ethyl propionylacetate (10.0 g, 69.4 mmol) in $CHCl_3$ (60 mL) was added dropwise a solution of Br_2 (3.6 mL; 69.4 mmol) in $CHCl_3$ (20 mL) and the resulting mixture was stirred at 0°C for 0.5 h. The reaction was allowed to warm to RT and stirred at RT for 0.5 h. Air was then bubbled into the mixture for 1 h. Volatiles were then removed in vacuo to yield an oily residue to provide crude Part A compound (15.3 g, >95% yield) as an oil which was used in the next reaction without further purification.

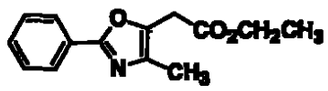
B.



A mixture of Part A compound (400 mg; 1.79 mmol) and sodium azide (136 mg; 2.09 mmol) in acetone (6 mL) and H_2O (1 mL) was stirred at RT for 1 h, then at 50°C for 1

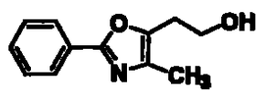
h. Analytical HPLC indicated that the starting material had been consumed at this point. The acetone was removed in vacuo and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo; the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 1:1 hex:EtOAc) to give Part B compound (280 mg; 85%) as a pale yellow oil.

C.



A mixture of Part B compound (100 mg; 0.54 mmol) and resin-bound Ph_3P (540 mg of 3 mmol/g resin; 1.62 mmol) in dioxane (4 mL) was shaken for 10 min at RT. Benzoyl chloride (84 mg; 0.60 mmol) was then added and the reaction was heated at 75°C for 2 h, then cooled to RT and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 1:1 hex:EtOAc; the compound was pre-loaded onto the column with Celite®) to give Part C compound (280 mg; 85%) as a pale yellow oil.

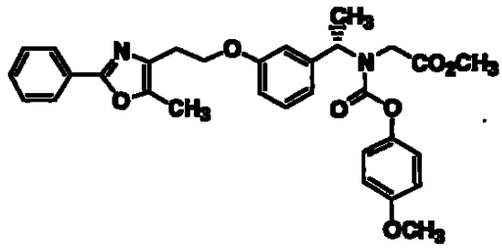
D.



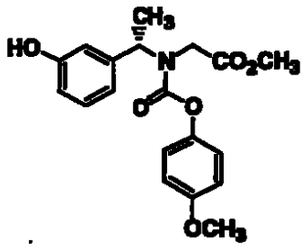
A solution of $LiAlH_4$ in THF (1 mL of a 1 M solution; 1 mmol) was added dropwise to Part C compound (75 mg; 0.30 mol) at 0°C. The reaction was warmed to RT and stirred overnight at RT, then was cooled to 0°C and quenched cautiously with H_2O. Aqueous 3 N NaOH was added and the mixture was concentrated in vacuo. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and H_2O. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2; the combined organic extracts

were dried (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 100% EtOAc; compound preloaded onto column with CH_2Cl_2) to provide Part D compound (55 mg; 89%) as a colorless oil.

E.

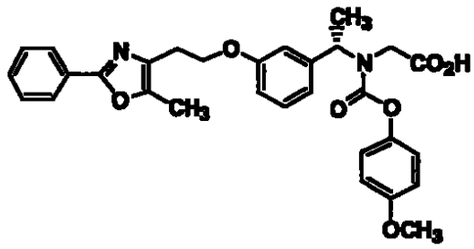


A mixture of Part D compound (20 mg; 0.100 mmol), Example 84 Part D compound (35 mg; 0.098 mmol)



and cyanomethylene tributylphosphorane (70 µL; 0.29 mmol) in toluene (500 µL) at 70°C was shaken overnight, then was concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; continuous gradient from 100% hex to 2:3 hex:EtOAc) to give a 4:1 mixture of Part E compound and Example 84 Part D compound (32 mg; 55%) as a yellow oil. $[M + H]^+ = 545.26$

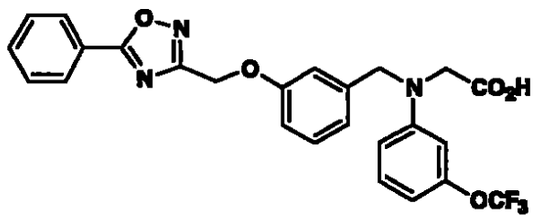
F.



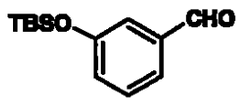
The mixture obtained in Part E (32 mg; 0.053 mmol) in a 1:1:1 mixture of 2N solution of $LiOH.H_2O$, MeOH and THF(1.5 mL) was stirred at RT for 2 h, then was concentrated in vacuo. The resulting aqueous solution was acidified to pH ~3 with 1N aqueous HCl and extracted with DCM (3 x 1 mL). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and purified by preparative HPLC (as for the purification of Example 26) to give the title compound (22 mg; 68%) as a solid.

$[M + H]^+ = 531.20$

Example 87



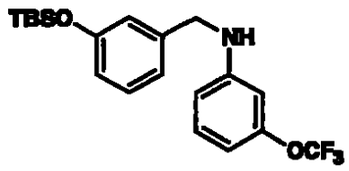
A.



To a solution of 3-hydroxybenzaldehyde (2 g; 16.3 mmol) in DMF (20 mL) was added t-butyldimethylsilyl chloride (2.9 g; 19.6 mmol) and imidazole (1.33 g; 19.6 mmol) at RT. The solution was stirred for 2 h at RT,

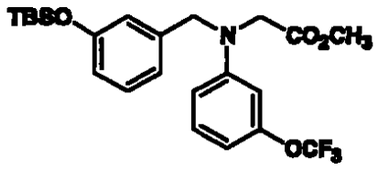
then was partitioned between CH_2Cl_2 (40 mL) and aqueous 1 N NaOH. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; 9:1 hexane:EtOAc) to give Part A compound (2.3 g; 59%) as an oil.

B.



To a solution of Part A compound (2.3 g; 9.7 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added 3-trifluoromethoxy-aniline (1.88 g; 10.7 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (2.4 g; 11.8 mmol) and glacial HOAc (2 mL) at RT. The solution was stirred for 3 h, then was partitioned between CH_2Cl_2 (20 mL) and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part B compound, which was used in the next step without further purification.

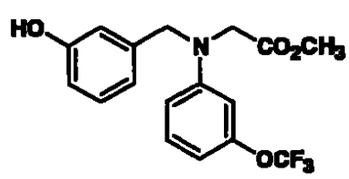
C.



A mixture of crude Part B compound, methyl bromoacetate (4.0 g; 26 mmol) and K_2CO_3 (1.6 g; 11.8 mmol) in MeCN (20 mL) was stirred for 18 h at 90°C, then was cooled to RT and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part C compound as a yellow residue, which was used in the next step without further purification.

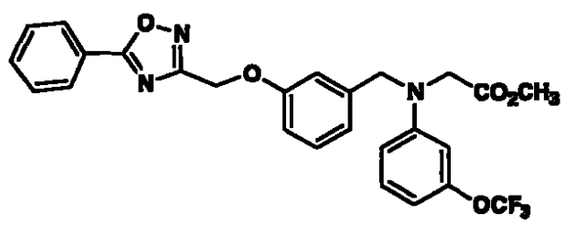
81

D.

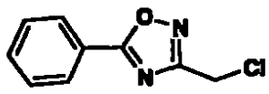


A solution of crude Part C compound in THF (10 mL) and tetrabutylammonium fluoride (15 mL of a 1 M solution in THF; 15 mmol) was stirred at RT for 1 h and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; 4:1 hexane:EtOAc) to give Part D compound (1.2 g; 35%) as an oil.

E.

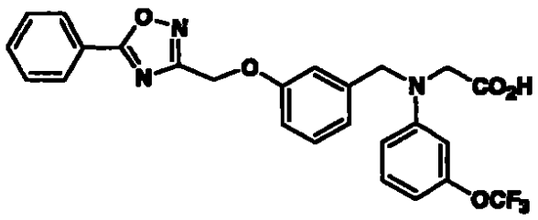


A mixture of Part D compound (20 mg; 0.05 mmol), Example 12 Part C compound (21 mg; 0.11 mmol)



and K_2CO_3 (15 mg; 0.11 mmol) in MeCN (5 mL) was stirred for 12 h at 80°C, then was cooled to RT and concentrated in vacuo to give the crude Part E compound, which was used in the next step without further purification.

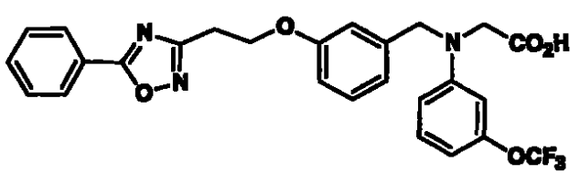
F.



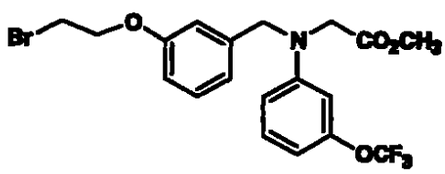
A solution of crude Part E compound in MeOH (2 mL) and 1 N aqueous KOH (1 mL); the solution was stirred for 2 h at RT, then was neutralized with 1N aqueous HCl and concentrated in vacuo. The residue was purified by HPLC (YMC reverse-phase ODS 20 x 100 mm column; flow rate = 20 mL/min; 10 min continuous gradient from 30:70 B:A to 100% B + 5 min hold-time at 100% B, where solvent A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA and solvent B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) to give the title Compound (4 mg; 14%) as a solid.

$[M + H]^+$ = 500.4

Example 88



A.

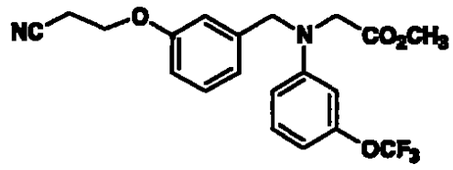


A mixture of Example 87 Part D compound (0.1 g; 0.28 mmol), 1,2-dibromoethane (5 mL; 12.2 mmol) and K_2CO_3 (0.38 g; 0.28 mmol) n MeCN (20 mL) was stirred for 20 h at 90°C, then was cooled to RT and concentrated in vacuo. The

82

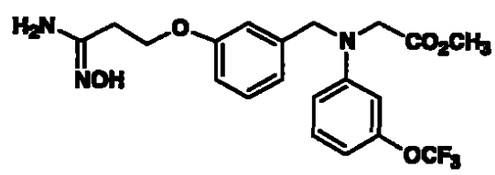
r sidue was partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part A compound as a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

B.



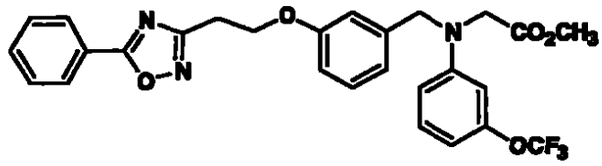
A solution of crude Part A compound and tetrabutylammonium nitrile (75 mg; 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was stirred at RT for 18 h and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed (SiO_2; 9:1 hexane:EtOAc) to give Part B compound (70 mg; 61%) as an oil.

C.



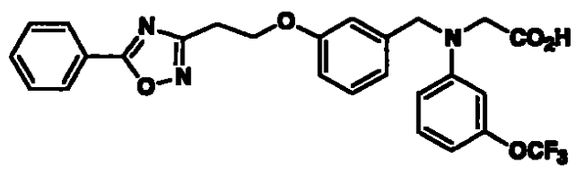
To a solution of Part B Compound (55 mg; 0.13 mmol) in MeOH (2 mL) was added hydroxylamine (17 mg of a 50% solution in water; 0.53 mmol) at RT. The solution was stirred for 18 h at RT and concentrated in vacuo. The residue partitioned between EtOAc and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo to give crude Part C compound as a yellow oil, which was used in the next step without further purification.

D.



To a solution of crude Part C compound in CH_2Cl_2 (2 mL) was added benzoyl chloride (18 mg; 0.13 mmol) and Et_3N (10 µL). The solution was stirred for 2 h at RT and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in pyridine (5 mL) and stirred for 2 h at 80 °C, then was cooled to RT and concentrated in vacuo to give crude Part D compound, which was used in the next step without further purification.

E.

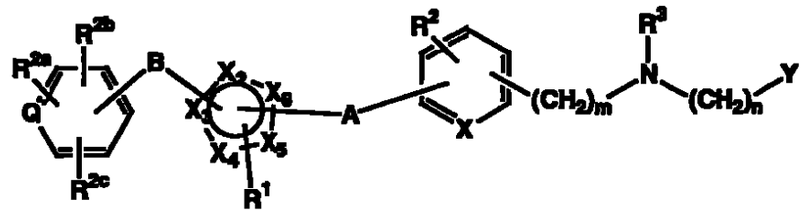


A solution of crude Part D compound in MeOH (2 mL) and aqueous 1 N KOH (1 mL) was stirred for 2 h at RT and then was neutralized with aqueous 1 N HCl and concentrated in vacuo. The residue was purified by HPLC (YMC reverse-phase ODS 20 x 100 mm column; flow rate = 20 mL/min; 10 min continuous gradient from 30:70 B:A to 100% B + 5 min hold-time at 100% B, where solvent A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA and solvent B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) to give the title Compound (5 mg; 7%) $[M + H]^+$ = 514.5

83

What is claimed is:

1. A compound which has the structure



wherein m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2;

Q is C or N

A is $(CH_2)_x$ where x is 1 to 5 or A is $(CH_2)_{x^1}$ where x^1 is 1 to 5 with an alkenyl bond or an alkynyl bond embedded anywhere in the chain, or A is $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$ where x^2 is 0 to 5 and x^3 is 0 to 5, provided that at least one of x^2 and x^3 is other than 0;

B is a bond or is $(CH_2)_x$ where x^4 is 1 to 5;

X is CH or N;

X_2 is C, N, O or S;

X_3 is C, N, O or S;

X_4 is C, N, O or S;

X_5 is C, N, O or S;

X_6 is C, N, O or S;

provided that at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is N; and at least one of X_2, X_3, X_4 X_5 and X_6 is C,

R^1 is H or alkyl;

R^2 is H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} may be the same or different and are selected from H, alkyl, alkoxy, halogen, amino or substituted amino or cyano;

R^3 is selected from H, alkyl, arylalkyl, aryloxycarbonyl, alkyloxycarbonyl, alkynyloxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, arylcarbonyl, alkylcarbonyl, aryl, heteroaryl, cycloheteroalkyl, heteroarylcarbonyl,

heteroaryl-heteroarylalkyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, heteroaryloxycarbonylamino, heteroaryl-heteroarylcarbonyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, heteroaryloxycarbonyl, cycloheteroalkyloxycarbonyl, heteroarylalkyl, aminocarbonyl, substituted aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, heteroarylalkenyl, cycloheteroalkyl-heteroarylalkyl; hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyaryloxycarbonyl, arylalkyloxycarbonyl, alkylaryloxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, arylalkylarylalkyl, aryloxyarylalkyl, haloalkoxyaryloxycarbonyl, alkoxycarbonylaryloxycarbonyl, aryloxyaryloxycarbonyl, arylsulfinylarylcarbonyl, arylthioarylcarbonyl, alkoxycarbonylaryloxycarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, heteroaryloxyarylalkyl, aryloxyarylcarbonyl, aryloxyarylalkyloxycarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, arylalkylcarbonyl, aryloxyalkyloxycarbonyl, arylalkylsulfonyl, arylthiocarbonyl, arylalkenylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxyarylalkyl, heteroarylalkoxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, alkoxyarylcarbonyl, aryloxyheteroarylalkyl, heteroarylalkyloxyarylalkyl, arylarylalkyl, arylalkenylarylalkyl, arylalkoxyarylalkyl, arylcarbonylarylalkyl, alkylaryloxyarylalkyl, arylalkoxycarbonylheteroarylalkyl, heteroarylarylalkyl, arylcarbonylheteroarylalkyl, heteroaryloxyarylalkyl, arylalkenylheteroarylalkyl, arylaminoarylalkyl, aminocarbonylarylarylalkyl;

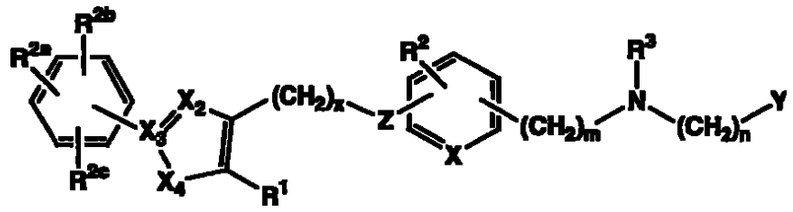
Y is CO_2R^4 where R^4 is H or alkyl, or a prodrug ester, or Y is a C-linked 1-tetrazole, a phosphinic acid of the structure $P(O)(OR^{4a})R^5$ where R^{4a} is H or a prodrug ester, R^5 is alkyl or aryl, or a phosphonic acid of the structure $P(O)(OR^{4a})_2$;

84

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)x^4$, $(CH_2)_m$, and $(CH_2)_n$ may be optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents;

including all stereoisomers thereof, prodrug esters thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof,

and specifically excluding the structure as shown below:



where X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O or S, Z = O or a bond

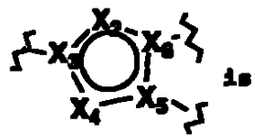
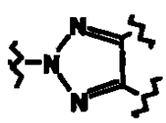
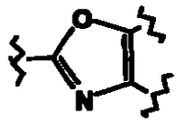
2. The compound as defined in Claim 1 wherein X is CH.

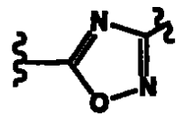
3. The compound as defined in Claim 1 wherein A is $-(CH_2)x^3-O-$.

4. The compound as defined in Claim 1 wherein Q is C.

5. The compound as defined in Claim 1 wherein B is a bond.

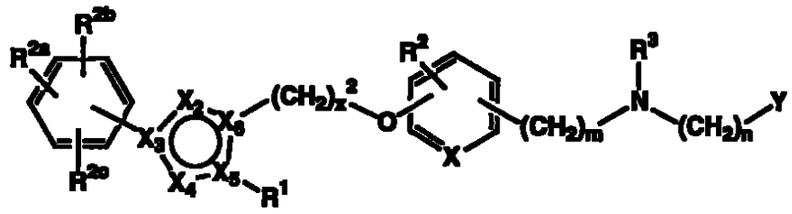
6. The compound as defined in Claim 1 wherein


is

,

,

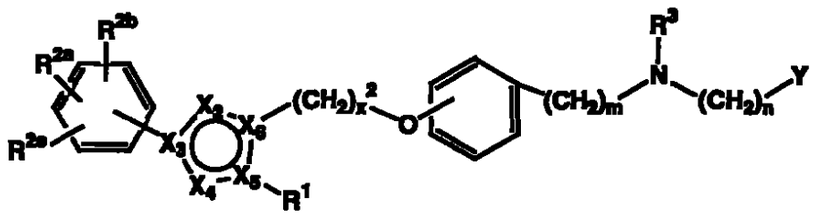
,
or


7. The compound as defined in Claim 1 wherein R^3 is arylalkyloxycarbonyl, arylheteroarylalkyl, aryloxyarylalkyl, arylalkyl, aryloxycarbonyl, haloaryloxycarbonyl, alkoxyaryloxycarbonyl, alkylaryloxycarbonyl, aryloxyaryloxycarbonyl, heteroaryloxyarylalkyl, heteroaryloxycarbonyl, aryloxyarylcarbonyl, arylalkenyloxycarbonyl, cycloalkylaryloxycarbonyl, arylalkylarylcarbonyl, heteroaryl-heteroarylalkyl, cycloalkyloxyaryloxycarbonyl, heteroaryl-heteroarylcarbonyl, arylalkylsulfonyl, arylalkenylsulfonyl, alkoxyarylalkyl, arylthiocarbonyl, cycloheteroalkylalkyloxycarbonyl, cycloheteroalkyloxycarbonyl, or polyhaloalkylaryloxycarbonyl, which may be optionally substituted.

8. The compound as defined in Claim 1 which the structure



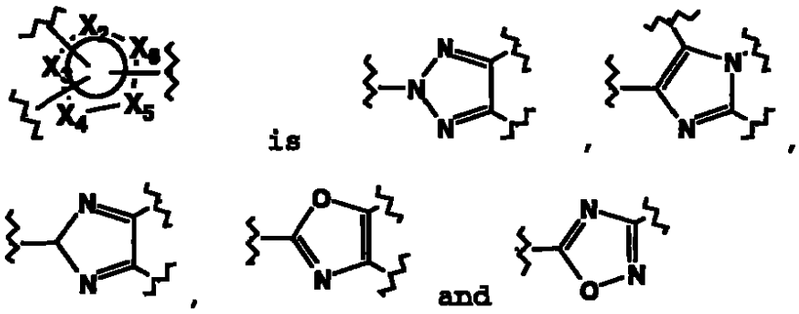
9. The compound as defined in Claim 1 which has the structure



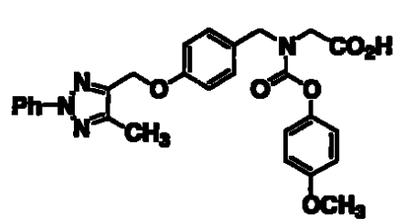
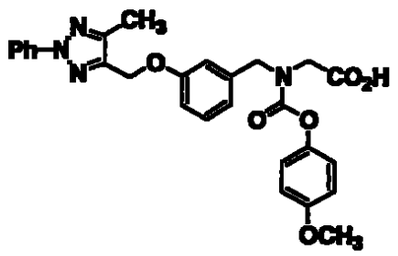
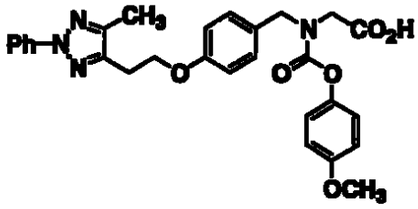
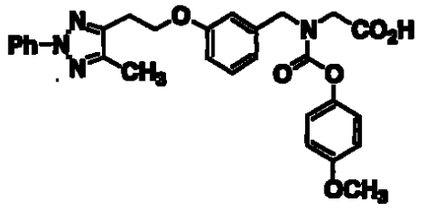
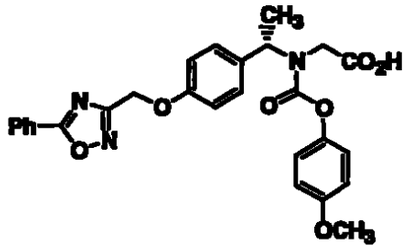
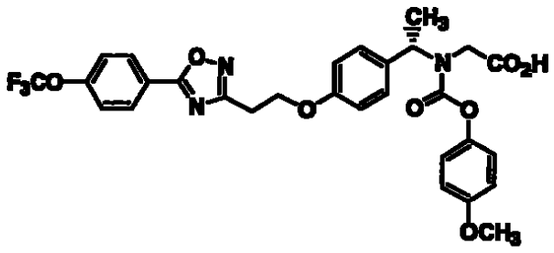
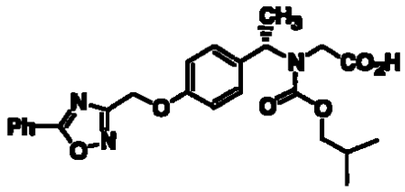
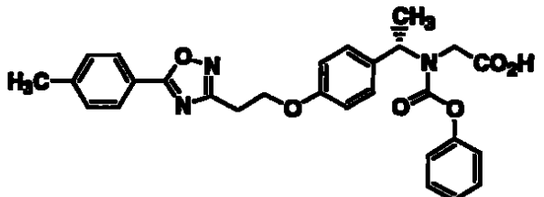
10. The compound as defined in Claim 9 wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are each H; R^1 is alkyl, x^2 is 1 to 3; R^2 is H; m is 0 or $(CH_2)_m$ is CH_2 or CHOH or CH-alkyl, X is C, X_2, X_3, X_4, X_5 and X_6 represent a total of 1, 2 or 3 nitrogens, $(CH_2)_n$ is a bond or CH_2 and R^3 is alkoxyaryloxycarbonyl.

11. The compound as defined in Claim 10 wherein R^1 is CH_3 and R^3 is methyloxyphenyloxycarbonyl.

12. The compound as defined in Claim 1 wherein



13. The compounds as defined in Claim 1 having the structure

or

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

15. A method for treating diabetes, Type 2 diabetes, and related diseases such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels f fatty acids or glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, inflammation, Syndrome X, diabetic complications, dysmetabolic syndrome, atherosclerosis, and related diseases, which comprises administgering to a

patient in need of treatment a th rapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

16. A method for treating early malignant lesions, ductal carcinoma in situ of the breast, lobular carcinoma in situ of the breast, premalignant lesions, fibroadenoma of the breast, prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), liposarcomas and various other epithelial tumors (including breast, prostate, colon, ovarian, gastric and lung), irritable bowel syndrome, Crohn's disease, gastric ulceritis, and osteoporosis and proliferative diseases such as psoriasis, which comprises administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in Claim 1.

17. A pharmaceutical combination comprising a compound as defined in Claim 1 and a lipid-lowering agent, a lipid modulating agent, an antidiabetic agent, an anti-obesity agent, an antihypertensive agent, a platelet aggregation inhibitor, and/or an antiosteoporosis agent.

18. The combination as defined in Claim 17 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPARγ agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an SGLT2 inhibitor, a DP4 inhibitor, an aP2 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1), insulin and/or a meglitinide, the anti-obesity agent is a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor agonist, an aP2 inhibitor, a cannabinoid receptor-1 antagonist and/or an anorectic agent, the lipid lowering agent is an MTP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxygenase inhibitor, a farnesoid receptor (FXR) agonist, a liver X receptor (LXR) agonist, a CETP inhibitor or an ACAT

inhibitor, the antihypertensive agent is an ACE inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, NEP/ACE inhibitor, calcium channel blocker and/or β-adrenergic blocker.

19. The combination as defined in Claim 18 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of metformin, glyburide, glimepiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazone, rosiglitazone, balaglitazone, insulin, GI-262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AZ-242, AC2993, LY315902, P32/98 and/or NVP-DPP-728A, the anti-obesity agent is orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, rimonabant (SR-141716) and/or mazindol, the lipid lowering agent is pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, itavastatin, visastatin, rosuvastatin, pitavastatin, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, avasimibe, ezetimibe, TS-962, MD-700, cholestagel, niacin and/or LY295427, the antihypertensive agent is an ACE inhibitor which is captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril or moexipril; an NEP/ACE inhibitor which is omapatrilat, [S[(R*,R*)]-hexahydro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-2,2-dimethyl-7-oxo-1H-azepine-1-acetic acid (gemopatrilat) or CGS 30440;

an angiotensin II receptor antagonist which is irbesartan, losartan, telmisartan or valsartan;

amlodipine besylate, prazosin HCl, verapamil, nifedipine, nadolol, propranolol, carvedilol, or clonidine HCl, the platelet aggregation inhibitor is aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole or ifetroban.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(LOGOTIPO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de publicación internacional:
15 de enero de 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2004/004655 A3

(51) Clasificación[7] de Patente Internacional: A61K 31/41, 31/42 31/50, 31/52, 31/435

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2003/021331

(22) Fecha de presentación internacional: 8 de julio de 2003 (08.07.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/394.553 9 de julio de 2002 (09.07.2002) US

(71) Solicitante: (*para todos los Paises excepto los US*): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (*solo par los US*): CHENG, Peter, T., W. [CA/US]; 63 Maidenhead road, Princeton, NJ 08540 (US). CHEN, Sean [US/US]; 143 York Drive, Princeton, NJ 08540 (US). DING, Charles, Z. [US/US]; 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). HERPIN, Timothy, F. [US/US]; 226 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540 (US).

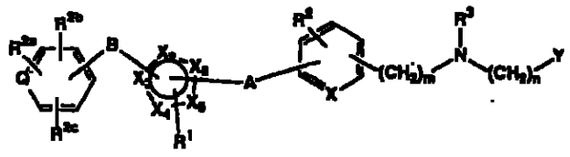
(74) Agentes: RODNEY, Burton, et al; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados designados (*nacional*): 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, NL NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

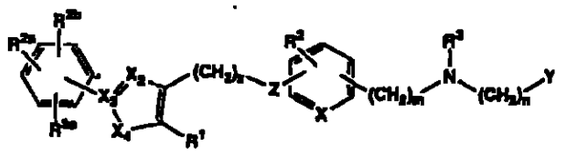
(84) Estados Designados (*regional*); Patente, ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la siguiente página]

(54) Título: DERIVADOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS Y ANTIOBESIDAD Y MÉTODO



(I)



(II)

(57) Resumen: Se proporcionan compuestos que son útiles como agentes antidiabéticos que tienen la estructura (I), en donde m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; Q es C o N; A es $(CH_2)_X$ donde x es 1 a 5, o A es $(CH_2)_{X^1}$ donde X^1 es 1 a 5 con un enlace alquenilo o un enlace alquinilo incluido en cualquier Parte en la cadena, o A es $-(CH_2)_{X^2}-O-(CH_2)_{X^3}-$ donde x^2 es 0 a 5 y x^3 es 0 a 5, con la condición de que por lo menos uno de x^2 y x^3 sea diferente de 0; B es un enlace o es $(CH_2)_{X^4}$ donde x^4 es 1 a 5; X es CH o N; X_2 es C, N, O o S; X_3 es C, N, O o S; X_4 es C, N, O o S; X_5 es C, N, O o S; X_6 es C, N, O o S; con la condición de que por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es N; y por lo menos uno de X_2, X_3, X_4, X_5 y X_6 es C, y específicamente excluyendo la estructura(II) donde: X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O o S, Z = O ó un enlace; R^1 es H o alquilo; R^2 es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino o ciano o amino sustituido; R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino o ciano sustituido; R^3 e Y son como se definen en la presente, tales compuestos son útiles en el tratamiento de la diabetes y obesidad.

88

Publicada

- *Con reporte de búsqueda internacional.*
- *Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de la recepción de las enmiendas.*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
14 de octubre de 2004

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

DERIVADOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIDIABETICOS Y ANTIOBESIDAD Y METODO

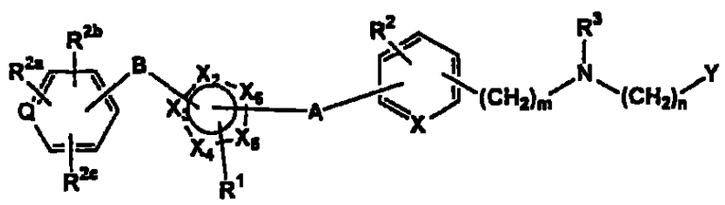
Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos sustituidos de novedad que modulan los niveles de glucosa en la sangre, niveles de triglicéridos, niveles de insulina y niveles del ácido graso no esterificado (NEFA, por sus siglas en inglés), y es así particularmente útil en el tratamiento de la diabetes y obesidad, y a un método para tratar la diabetes, especialmente diabetes Tipo 2, así como hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas que usan tales derivados heterocíclicos sustituidos solos o en combinación con otro agente antidiabético y/o un agente hipolipidémico y/o otros agentes terapéuticos.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan derivados heterocíclicos sustituidos que tienen la estructura I

I



90

en donde m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2;

Q es C o N;

A es $(CH_2)_x$ donde x es 1 a 5, o A es $(CH_2)_{x^1}$ donde x^1 es 1 a 5 con un enlace alquenilo o un enlace alquinilo incluido en cualquier parte en la cadena, o A es $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$ donde x^2 es 0 a 5 y x^3 es 0 a 5, con la condición de que por lo menos uno de x^2 y x^3 es diferente de 0;

B es un enlace o es $(CH_2)_{x^4}$ donde x^4 es 1 a 5;

X es CH o N;

X_2 es C, N, O ó S;

X_3 es C, N, O ó S;

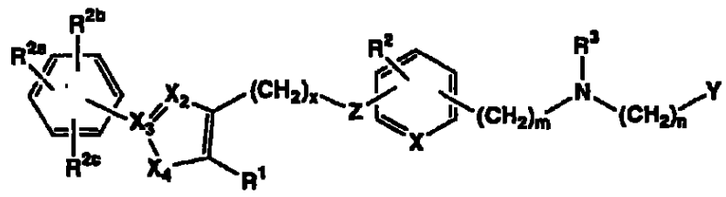
X_4 es C, N, O ó S;

X_5 es C, N, O ó S;

X_6 es C, N, O ó S;

con la condición de que por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es N; y por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es C,

y específicamente excluyendo la estructura(s) como se muestra a continuación:



donde X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O ó S, Z = O ó un enlace

En cada uno de X a X_6, como se definió

anteriormente, C puede incluir CH.

R^1 es H o alquilo;

R^2 es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, ciano o amino sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, ciano o amino sustituido;

R^3 se selecciona de H, alquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, heteroaril-heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo, heteroarilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilalquenilo, cicloheteroalquil-heteroarilalquilo; hidroxialquilo, alcoxi, alcoxiariloxicarbonilo, arilalquiloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, arilalquilarilalquilo, ariloxiarilalquilo, haloalcoxiariloxicarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo,

92

arilsulfinilarilcarbonilo, ariltioarilcarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, ariloxiarilcarbonilo, ariloxiarilalquiloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxialquiloxicarbonilo, arilalquilsulfonilo, ariltiocarbonilo, arilalquenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, heteroarilalcoxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, alcoxiarilcarbonilo, ariloxiheteroarilalquilo, heteroarilalquiloxiarilalquilo, arilarilalquilo, arilalquenilarilalquilo, arilalcoxiarilalquilo, arilcarbonilarilalquilo, alquilariloxiarilalquilo, arilalcoxicarbonilheteroarilalquilo, heteroarilarilalquilo, arilcarbonilheteroarilalquilo, heteroariloxiarilalquilo, arilalquenilheteroarilalquilo, arilaminoarilalquilo, aminocarbonilarilarilalquilo;

Y es CO_2R^4 (donde R^4 es H o alquilo, o un éster de profármaco) o Y es un 1-tetrazol C-enlazado, un ácido fosfónico de la estructura $P(O)(OR^{4a})R^5$, (donde R^{4a} es H o un éster de profármaco, R^5 es alquilo o arilo) o un ácido fosfónico de la estructura $P(O)(OR^{4a})_2$;

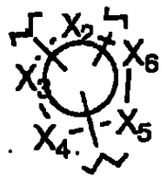
$(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$, $(CH_2)_{x^4}$, $(CH_2)_m$, y $(CH_2)_n$ se pueden sustituir opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes;

incluyendo todos los estereoisómeros de los mismos,

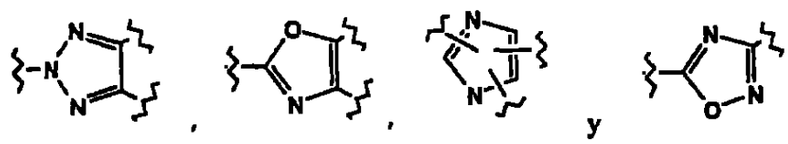
93

sus ésteres de profármaco, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

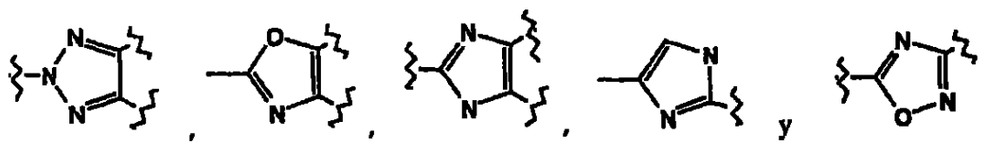
Ejemplos de



los cuales están presentes en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a,



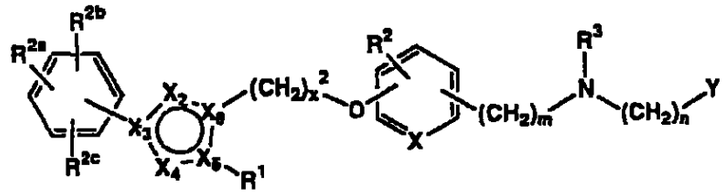
así como anillos de zinco miembros abarcados bajo la definición del heteroarilo indicada más adelante, preferiblemente



Se prefieren compuestos de fórmula I de la invención que tiene la estructura IA

94

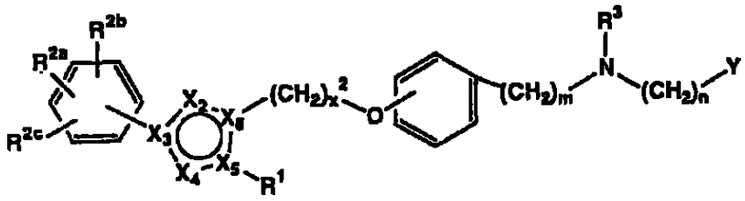
IA



donde X es CH

Más preferidos son los compuestos de fórmula I de la invención que tienen la estructura IB

IB

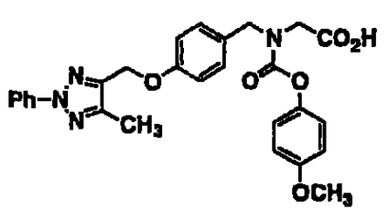


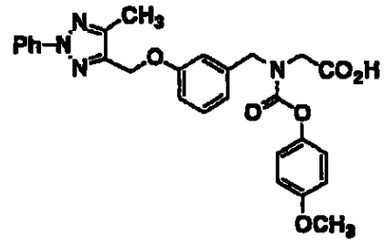
En los compuestos anteriormente mencionados, se prefiere que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} sean cada uno H; R^1 es alquilo, preferiblemente CH_3; x^2 es 1 a 3; R^2 es H; m es 0 o $(CH_2)_m$ es CH_2 o CHOH o CH-alquilo, X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 representan un total de 1, 2 ó 3 nitrógenos; $(CH_2)_n$ es un enlace o CH_2, R^3 es arilalquiloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, ariloxiarilalquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, haloariloxicarbonilo, alcoxiariloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, heteroariloxicarbonilo, ariloxiarilcarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, cicloalquilariloxicarbonilo, arilalquilarilcarbonilo, heteroarilo-heteroarilalquilo,

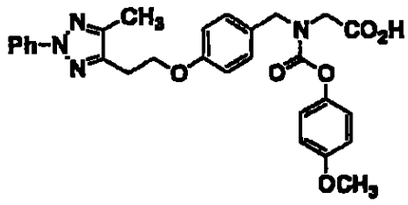
95

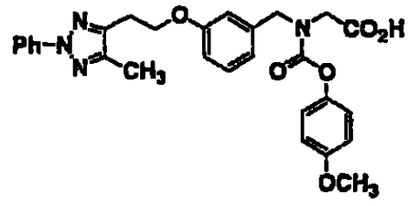
cicloalquiloxiariloxicarbonilo, heteroaril-heteroarilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, ariltiocarbonilo, cicloheteroalquilalquiloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo, o polihaloalquilariloxicarbonilo, que pueden ser sustituidos opcionalmente, preferiblemente alcoxiariloxicarbonilo.

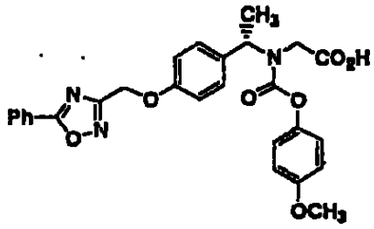
Los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes:

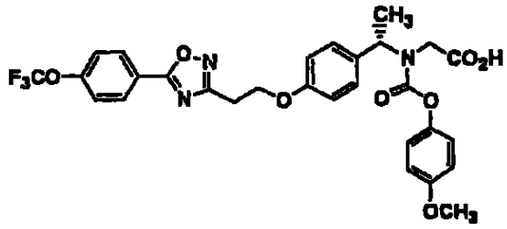


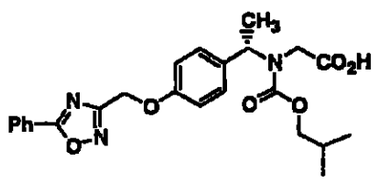


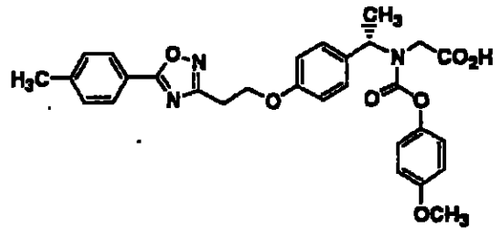


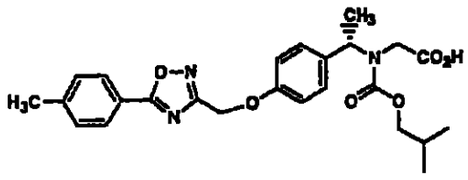


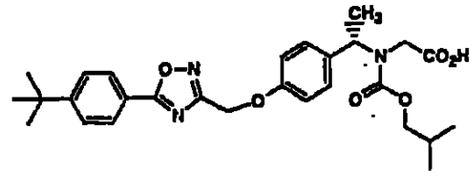


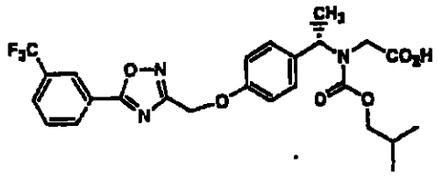


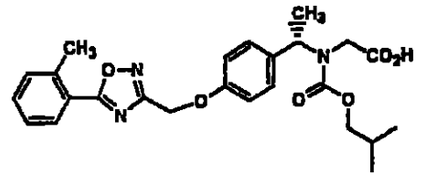


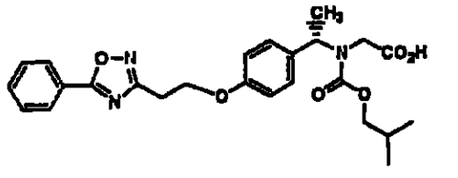


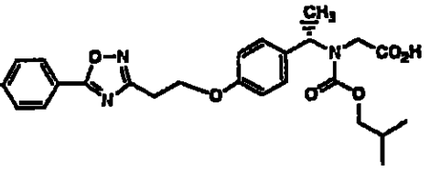


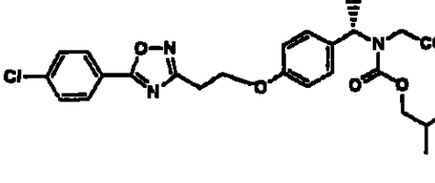


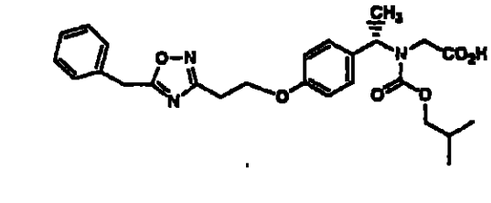


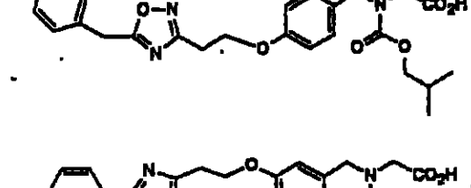


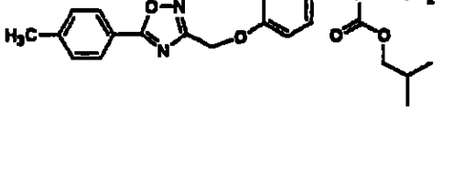
















Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar la diabetes, especialmente diabetes Tipo 2, y enfermedades relacionadas tales como diabetes Tipo I, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en la sangre de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, inflamación, Síndrome X, complicaciones diabéticas, síndrome dismetabólico, aterosclerosis, y enfermedades relacionadas en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la estructura I se administra a un paciente en la necesidad del tratamiento.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar lesiones malignas tempranas (tales como carcinoma ductal *in situ* de pecho y carcinoma lobulado *in situ* del pecho), lesiones premalignas (tales como fibroadenoma de mama y neoplasia intraepitelial prostática (PIN, por sus siglas en inglés), liposarcomas y varios otros tumores epiteliales (incluyendo mama, próstata, colon, ovárico, gástrico y pulmón), síndrome irritable del intestino, enfermedad de Crohn, ulceritis gástrica, y osteoporosis y enfermedades proliferativa tales como psoriasis, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la estructura I se administra a un paciente en necesidad del tratamiento.

Además, de acuerdo con la presente invención, se

98

proporciona un método para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas como se definió anteriormente y más adelante, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la estructura I y otro tipo de agente antidiabético y/o un agente hipolipidémico, y/o agente de modulación de lípidos y/u otro tipo de agente terapéutico, se administra a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

En el método anterior de la invención, el compuesto de la estructura I deberá usarse en una relación de peso al agente antidiabético (dependiendo de su modo de operación) dentro del intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 10:1.

Las condiciones, enfermedades, y malestares referidos colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome Dismetabólico (como se describe en Johanson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 727-734, y otras publicaciones) incluyen hiperglicemia y/o síndrome prediabético resistente a la insulina, y se caracteriza por un estado resistente a la insulina inicial generando hiperinsulinemia, dislipidemia, y tolerancia a la glucosa deteriorada, que puede progresar a la diabetes Tipo II, caracterizada por hiperglicemia, que puede progresar a complicaciones diabéticas.

El término "diabetes y enfermedades relacionadas"

se refiere a la diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, tolerancia a la glucosa deteriorada, obesidad, hiperglicemia, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones diabéticas e hiperinsulinemia.

Las condiciones, enfermedades y malestares colectivamente referidos como "complicaciones diabéticas" incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía, y otras complicaciones conocidas de la diabetes.

El término "otro tipo(s) de agentes terapéuticos" como el usado en la presente, se refiere a uno o más agentes antidiabéticos (con excepción de los compuestos de fórmula I), uno o más agentes antiobesidad, y/o uno o más agentes de disminución de lípidos, uno o más agentes de modulación de lípidos (incluyendo agentes antiaterosclerosis), y/o uno o más agentes antiplaqueta, uno o más agentes para tratar la hipertensión, uno o más fármacos anticáncer, uno o más agentes para tratar artritis, uno o más agentes antiosteoporosis, uno o más agentes antiobesidad, uno o más agentes para tratar enfermedades inmunomoduladoras, y/o uno o más agentes para tratar la anorexia nerviosa.

El término agente "modulador de lípidos" como se usa en la presente se refiere a agentes los cuales disminuyen la LDL (lipoproteína de baja densidad) y/o aumentan la HDL (lipoproteína de alta densidad) y/o disminuyen los triglicéridos y/o disminuyen el colesterol total y/u otros

mecanismos conocidos para trastornos de lípidos terapéuticamente tratados.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo a los esquemas de reacción sintéticos generales siguientes, así como procedimientos de literatura publicados relevantes que son utilizados por un experto en la técnica. Los reactivos ejemplificados y procedimientos para estas reacciones aparecen más adelante y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los esquemas de reacción más adelante se pueden realizar por procedimientos generalmente conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

El esquema de reacción 1 describe una síntesis general de los aminoácidos descritos en esta invención. Un alcohol 1 ($R^5(CH_2)_x{}^2OH$) se une con un hidroxiaril- o heteroaril- aldehído 2 (preferiblemente 3- ó 4-hidroxibenzaldehído) bajo condiciones de reacción estándares de Mitsunobu (por ejemplo Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1). El aldehído 3 resultante entonces se somete a aminación reductiva utilizando procedimientos conocidos en la literatura (por ejemplo Abdel-Magid y colaboradores, *J. Org.*

101

Chem. 1996, 61, 3849) con un clorhidrato de α-amino éster 4. PG en el esquema de reacción 1 significa un grupo protector del ácido carboxílico preferido, tal como un éster metílico o terc-butílico. El amino-éster secundario 5 resultante entonces se somete a una segunda aminación reductiva utilizando métodos conocidos en la literatura (por ejemplo Abdel-Magid y colaboradores, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849) con un R^{3a} aldehído 6. La desprotección final del éster del ácido carboxílico bajo condiciones estándares conocidas en la literatura (referencia: Greene y colaboradores, supra) utilizando condiciones básicas (para ésteres metílicos) o condiciones ácidas (para ésteres terc-butílicos) entonces proporcionan los productos de aminoácido II deseados.

Una ruta alternativa al aldehído 3 se muestra en el esquema de reacción 1A. El alcohol 1 ($R^5(CH_2)_xOH$) se trata con cloruro de metansulfonilo para dar el mesilato 7 correspondiente. El mesilato 7 es luego alquilatado bajo condiciones básicas estándares con un hidroxiarilo o hidroxiheteroarilaldehído 2 para proporcionar el aldehído 3.

Una ruta para los aminoácidos III se muestra en el esquema de reacción 2. El amino-éster secundario 5 es desprotegido bajo condiciones estándares (condiciones básicas si el grupo protector (PG) es metilo; condiciones ácidas si PG es terc-butilo; referencia Greene y colaboradores supra) para proporcionar el aminoácido 8 correspondiente. La

102

aminación reductiva con aldehído 9 bajo condiciones análogas como se describe en el esquema de reacción 1 proporciona los productos del aminoácido terciario III deseados.

Alternativamente, como se muestra en el esquema de reacción 3, la reacción del amino-éster secundario 5 con un agente de alquilación 10 (con un grupo saliente apropiado (LG, por sus siglas en inglés) por ejemplo haluro, mesilato, o tosilato) bajo condiciones estándares seguida por la desprotección del éster del ácido carboxílico 11 proporciona los aminoácidos terciarios III deseados.

Como se muestra en el esquema de reacción 4, el aminoácido terciario III se puede también unir a través de la primera aminación reductiva del R^{3a} aldehído 12 con un clorhidrato de amina éster 4 apropiado. El amino-éster secundario 13 resultante luego se somete a aminación reductiva con alquilo, arilo o aldehídos de heteroarilo 3 apropiados (como en el esquema de reacción 1) seguido por la desprotección del éster del ácido carboxílico para dar los análogos del aminoácido III deseados.

Una síntesis general alternativa de los análogos del aminoácido II se muestra en el esquema de reacción 5. Un hidroxiarilo o heteroarilo aldehído 2 se somete a condiciones de aminación reductiva generales con un clorhidrato de amino-éster apropiado 4. El amino-éster secundario 14 resultante es funcionalizado, en este caso por una segunda aminación

reductiva con aldehído 6 para proporcionar el hidroxi amino-éster terciario 15 correspondiente. El fenol 15 ahora experimenta una reacción de Mitsunobu con un alcohol 1 preferido (R^5-$(CH_2)_n$OH) que es seguido por la desprotección del producto, éster 16, para proporcionar los análogos del aminoácido II deseados.

El esquema de reacción 6 ilustra la síntesis de los análogos del carbamato-ácido IV. El amino-éster secundario 5 puede hacerse reaccionar con cloroformiatos apropiados 17 bajo condiciones estándares de la literatura (óptimamente en CH_2Cl_2 o $CHCl_3$ en presencia de una base tal como Et_3N) para proporcionar los ésteres de carbamato correspondientes. Los análogos IV requeridos entonces se obtienen después de la desprotección del éster de carbamato. Alternativamente, el amino-éster 5 secundario se puede hacer reaccionar con fosgeno para generar el cloruro de carbamilo 18 correspondiente. Este cloruro de carbamilo 18 intermediario se puede hacer reaccionar con R^{3a}-OH (19; fenoles óptimamente sustituidos) para producir los carbamato-ácidos IV correspondientes después de la desprotección.

El amino-éster 5 secundario puede ser funcionalizado con arilo sustituido o ácidos carboxílicos alifáticos 20, bajo condiciones de acoplamiento de péptido estándares, como se ilustra en el esquema de reacción 7. Se conducen las reacciones de formación de enlace de amida

104

utilizando procedimientos de acoplamiento del péptido estándares conocidos en la técnica. Óptimamente, la reacción se conduce en un solvente tal como DMF a 0°C a temperatura ambiente utilizando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC o EDCI o WSC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y una base, por ejemplo diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o trietilamina. La desprotección del amida-éster entonces proporciona los análogos de amida-ácida V deseados.

El amino-éster secundario 5 se puede también hacer reaccionar con isocianatos alifáticos o de arilo 21 para proporcionar los urea-ésteres correspondientes. La desprotección de este producto proporciona los análogos de urea-ácido VI deseados, como se muestra en el esquema de reacción 8. Alternativamente, como se muestra en el esquema de reacción 9, el intermediario de cloruro de carbamilo 18 descrito en el esquema de reacción 6 se puede hacer reaccionar con aminas alifáticas o de arilo primarias o secundarias apropiadas 23 y 23 en presencia de una amina terciaria (por ejemplo Et_3N) para proporcionar análogos de urea-ácido VII o VIII tri- o tetrasustituidos después de la desprotección del éster.

El amino-éster 5 secundario se puede también hacer reaccionar con cloruros de sulfonilo 24 apropiados bajo condiciones estándares de literatura (óptimamente en

105

presencia de una base tal como piridina, ya sea pura o utilizando cloroformo como co-solvente), seguida por la desprotección, para proporcionar los ácidos de sulfamida IX correspondientes, como se muestra en el esquema de reacción 10.

Los diferentes procesos para la preparación de los análogos del ácido α-alquilbencilo carbamato racémico y aminoácido X y XI preferidos respectivamente se ejemplifican en los esquemas de reacción sintéticos 11 y 12. En el esquema de reacción 11 un nitrilarilo sustituido (con un heterociclo aromático R^5 adecuado ya añadido) se trata con un reactivo organometálico apropiado (por ejemplo un reactivo de Grignard $R^{10}MGX$ 26 o un reactivo de organolitio $R^{10}Li$) bajo condiciones estándares para dar el intermediario de imina correspondiente, el cual se reduce inmediatamente (por ejemplo con $LiAlH_4$) para dar la amina primaria 27 correspondiente. La amina 27 entonces se hace reaccionar con un α-halo-éster 28 apropiadamente sustituido para proporcionar el α-amino-éster 29 correspondiente. Se entenderá que en el amino-éster 29, la porción  no representa necesariamente dos unidades de repetición.

La acilación del amino-éster 29 con cloroformiatos de arilo o heteroarilo 17 sustituido apropiadamente seguida por la desprotección proporciona los análogos del ácido de carbamato racémico X. La aminación reductiva del

alquilbencilo amino-éster 29 con el arilaldehído 6 seguido por la desprotección proporciona los análogos del aminoácido racémico XI.

Alternativamente (como se muestra en el esquema de reacción 12), un aril o heteroaril nitrilo protegido 30 se trata con un reactivo organometálico apropiado (por ejemplo un reactivo $R^{10}MgX$ 26 de Grignard) para dar la imina intermediaria correspondiente, la cual se reduce inmediatamente (por ejemplo con $LiAlH_4$) para dar la amina primaria 31 correspondiente. Esta amina entonces se hace reaccionar con un α-halo-éster 28 apropiadamente sustituido para dar el α-amino-éster 32 correspondiente. Este intermediario 32 puede entonces ser acilatado con un cloroformiato de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido 17 para proporcionar el éster de carbamato correspondiente, cuya funcionalidad fenólica es luego desprotegida para proporcionar el fenol intermediario principal 33. La alquilación del fenol 33 con un haluro o mesilato 7 seguida por la desprotección proporciona los análogos del ácido de carbamato racémico X. Una secuencia análoga, que involucra la aminación reductiva del amino-éster secundario 32 con un aril o heteroaril aldehído 6, después de la desprotección del fenol selectiva, alquilación con mesilato 7 y una desprotección final, proporciona los análogos del aminoácido racémico XI.

107

Una síntesis de análogos de carbamato quiral XII y análogos del aminoácido XIII se muestra en el esquema de reacción 13. La reducción asimétrica (por ejemplo utilizando el protocolo de reducción de la oxazaborolidina de Corey; revisión: E. J. Corey & C. Helal, *Angew.* Chem. *Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 1986- 2012) de la aril-cetona 34 proporciona cada uno de los dos alcoholes enantioméricos 35 deseados (aunque solamente un enantiómero se representa en el esquema de reacción). El tratamiento del alcohol quiral 35 con azida en una reacción tipo Mitsunobu (referencia: A. S. Thompson y colaboradores, J. Org. Chem. 1993, 58, 5886-5888) da la azida quiral correspondiente (con estereoquimetría invertida del alcohol de inicio). Esta azida entonces es reducida a la amina 36 por métodos estándares (por ejemplo hidrogenación o $Ph_3P/THF/H_2O$). El tratamiento de la amina quiral 36 con un α-halo-éster 28 proporciona el amino-éster secundario 37. La acilación del amino-éster 36 con un cloroformiato de arilo o heteroarilo 17 seguido por la desprotección proporciona los análogos del ácido de carbamato quiral XII (que pueden ser cualquier enantiómero dependiendo de la estereoquimetría de 36).. La aminación reductiva del alquilamino-éster 37 con aril aldehídos 6 seguida por la desprotección proporciona los análogos del aminoácido quiral XIII (que pueden ser cualquier enantiómero dependiendo de la estereoquimetría de 36).

Una síntesis alternativa de análogos XII y XIII se

muestra en el esquema de reacción 14. Una cetona de oxiarilo 38 protegida apropiadamente se somete a reducción asimétrica para dar el alcohol quiral 39. Esto se convierte a la amina quiral 40 vía la secuencia idéntica como en el esquema de reacción 13 (vía el azida quiral). El tratamiento de la amina quiral 40 con un éster 28 (LG = halógeno o mesilato) da el amino-éster secundario correspondiente 41. La acilación de 41 con un cloroformiato de arilo o heteroarilo 17 proporciona el éster de carbamato correspondiente. La desprotección selectiva proporciona el fenol de éster de carbamato libre 42. La alquilación del fenol 42 con un haluro o un mesilato 7 seguido por la desprotección proporciona los análogos del ácido de carbamato quiral XII. Una secuencia análoga que involucra la aminación reductiva del amino-éster secundario 41 con un aril o heteroaril aldehído 6, luego la desprotección selectiva, alquilación con 7 y una desprotección final, proporciona los análogos del aminoácido quiral XIII. Se apreciará que (R)- o (S)-enantiómero de X o XI se puede sintetizar en los esquemas de reacción 13 y 14, dependiendo de la quiralidad del agente de reducción usado.

Una síntesis asimétrica alternativa preferida de ácidos de carbamato XII se muestra en el esquema de reacción 15. La protección de una amina quiral 43 (con el fenol protegido de forma diferente), preferiblemente como un

carbamato, proporciona el intermediario 44. El retiro selectivo del grupo protector fenólico de 44 proporciona el fenol libre 45. La alquilación del fenol 45 con el mesilato 7 proporciona la amina protegida 46. La desprotección de la amina de 45 entonces proporciona el intermediario principal, el amino-éster primario 36, que entonces se somete a alquilación con un α-halo-éster 28 en presencia de la base para proporcionar la amina secundaria 37. La reacción de la amina 37 con un cloroformiato 17 proporciona los análogos del ácido de carbamato quiral XII.

Una síntesis asimétrica preferida de los análogos XIV y XV se muestra en el esquema de reacción 16. El aldehído 3 se somete a las condiciones de reacción de Wittig estándares (referencia: Preparation of Alkenes, a Practical Approach, J. J. Williams, Ed., capitulo 2, pág. 19-58) para proporcionar el alqueno 47. La aminohidroxilación asimétrica de acuerdo a procedimientos conocidos de la literatura (referencia: O'Brien, P., Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 326 and Reddy, K. L., y Sharpless, K. B., J. Am. Chem. Soc., 1998, *120*, 1207) proporciona el amino-alcohol deseado 48 como un solo enantiómero. Se entiende que esta reacción puede producir cualquier enantiómero (del cual se muestra solamente uno aquí). La protección selectiva de la amina 48 proporciona el alcohol 49. El alcohol 49 entonces es convertido por métodos estándares al intermediario 50, que

contiene un grupo saliente adecuado (ya sea un haluro o un mesilato) para la reacción de desplazamiento del cuprato subsiguiente. La reacción de un cuprato de alto orden apropiado 51 (referencia: L. A. Paquette, Ed., *Organic Reactions*, 1992, Vol. 41, J. Wiley & Sons) con el sustrato de amina protegida 50 proporciona la amina acoplada, protegida 52. La desprotección de la funcionalidad de la amina de 52, seguida por la reacción con un éster 28 (LG = halógeno o mesilato), proporciona el amino-éster secundario 53 correspondiente. La acilación de la amina 53 con un cloroformiato de arilo o heteroarilo 17 proporciona el éster de carbamato correspondiente, el cual es luego desprotegido para proporcionar los análogos del ácido de carbamato XIV. Alternativamente, la aminación reductiva de la amina 53 con un aldehído 6 seguido por la desprotección proporciona los análogos de aminoácido terciario XV.

La síntesis de análogos enlazados a carbono se muestra en los esquemas de reacción 17-19. El esquema de reacción 17 describe una síntesis general de los ácidos enlazados a acetileno XVI y los ácidos enlazados a alquilo XVII. Un arilaldehído sustituido por halo 54 (preferiblemente yoduro o bromuro) se somete a aminación reductiva utilizando los procedimientos conocidos en la literatura (por ejemplo Abdel-Magid y colaboradores, J. Org. Chem. 1996, 61, 3849) con un clorhidrato de éster del α-

aminoácido V. El amino-éster secundario 55 resultante entonces se hace reaccionar con un cloroformiato de arilo o heteroarilo 17 en presencia de una base apropiada (por ejemplo piridina o trietilamina) para proporcionar el éster de halo-aril carbamato correspondiente 56. El aril haluro 56 luego se hace reaccionar con un acetileno sustituido por heteroaril (R^5) 57 apropiado en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo $(Ph_3P)_2PdCl_2$) y una sal de cobre (I) (por ejemplo CuI) en una reacción de acoplamiento de Sonogashira (referencia: Organocopper Reagents, a Practical Approach, R. J. K. Taylor, Ed., Capítulo 10, página 217-236, Campbell, I. B., Oxford University Press, 1994) para proporcionar el intermediario principal, arilacetileno 58. El éster de arilacetileno 58 es desprotegido para proporcionar los análogos del ácido de arilacetileno XVI correspondientes. La porción de acetileno de 58 se puede reducir por métodos estándares (por ejemplo, hidrogenación, referencia: M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, 2ª Edición, ACS, 2da edición, ACS, 1996, Capítulo 1) para proporcionar los ésteres de alquilarilcarbamato completamente saturados correspondientes, los cuales son luego desprotegidos para dar los análogos del ácido de alquilarilcarbamato XVII.

La reducción estereoselectiva del éster de acetileno 58 por métodos estándares (por ejemplo catalizador

de Lindlar; referencia: Preparation of Alkenes, A Practical Approach, J. J. Williams, Ed., Capítulo 6, pp 117-136, Oxford University Press, 1996) puede lograrse para proporcionar el éster de cis-alquenil aril carbamato correspondiente, el cual es entonces desprotegido para proporcionar los análogos del ácido de Z-alquenil aril carbamato XVIII (esquema de reacción 18). Alternativamente, esta secuencia se puede invertir, es decir, la etapa inicial es la desprotección del éster acetilénico 58 al ácido acetilénico, seguida por reducción estereoselectiva de la porción de acetileno para proporcionar los análogos del ácido de Z-alqueno XVIII.

Los ácidos de trans-alquenilarilcarbamato XIX correspondientes se sintetizan de acuerdo a la ruta general en el esquema de reacción 19. Un acetileno de heteroaril (R^5) 57 es halogenado bajo condiciones estándares (referencia: Boden, C. D. J. y colaboradores, J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* I, 1996, 2417; o Lu, W. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9521) para dar el halo-acetileno correspondiente, el cual luego se convierte al trans-alquenil estannano correspondiente 59 (referencia: Boden, C. D. J., J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1996, 2417). Este trans-alquenil estannano sustituido por arilo o heteroarilo 59 luego se acopla con el éster de halo-aril carbamato 56 bajo condiciones estándares de acoplamiento de Stille (referencia: Farina, V. y colaboradores, "The Stille Reaction", *Organic*

Reactions, 1997, 50, 1) para proporcionar el éster de trans-alquenil aril carbamato correspondiente 60. Este éster de carbamato es luego desprotegido bajo condiciones estándares para dar los análogos del ácido de trans-alquenilaril carbamato XIX deseados.

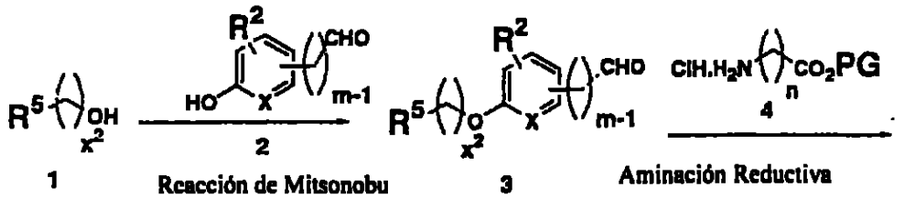
En el esquema de reacción 20, el tratamiento de un éster de halo-aril carbamato protegido 56 adecuado con un agente de metalización (por ejemplo isopropil magnesio bromuro, referencia: P. Knochel y calaboradores, *Synthesis*, 2002, 565-569) proporciona el reactivo de arilmagnesio correspondiente, el cual luego se hace reaccionar con formaldehído para proporcionar el alcohol bencílico 61. El tratamiento del alcohol 61 con mesilato VIII en presencia de la base proporciona el éter-carbamato-éster correspondiente, el cual es luego desprotegido para proporcionar el ácido de éter XX de la invención.

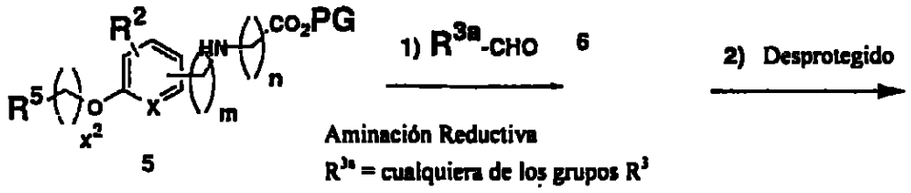
En el esquema de reacción 21, el tratamiento de un éster de halo-aril carbamato adecuado protegido 56 con un reactivo de vinilestaño apropiado (por ejemplo tributilvinilestaño) bajo condiciones de acoplamiento de Stille (referencia: Farina, V., Krishnamurthy, V., y Scott, W. J., *Organic Reactions*, 1997, 50, 1) proporciona el vinilo intermediario correspondiente, el cual puede luego someterse a hidroboración (por ejemplo borano-THF) para dar el alcohol 62. El tratamiento del alcohol 62 con mesilato VIII en

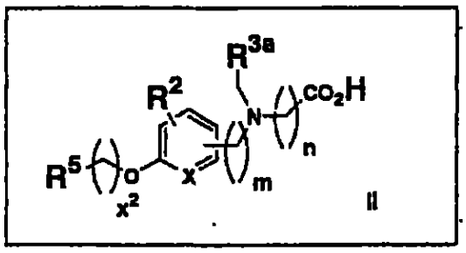
114

presencia de la base proporciona el éter-carbamato-éster correspondiente, el cual es luego desprotegido para proporcionar el ácido de éter XXI de la invención.

La síntesis de los ácidos de N-arilo XXII de la invención se muestra en el esquema de reacción 22. La aminación reductiva del fenol-aldehído protegido 2 con una anilina apropiada 63 (u otra heteroarilamina) proporciona el intermediario de amina aromática sustituida 64. La N-alquilación de la amina aromática 64 con un éster sustituido por halo 65 apropiado en presencia de la base (por ejemplo hexametildisilazida sódica) proporciona el éster N-arilo (o heteroarilo) 66. La desprotección del fenol de amino-éster 66 proporciona el fenol libre 67, el cual luego se somete a reacción de Mitsunobu (por ejemplo utilizando el cianometilentributilfosforano) con un alcohol apropiado 1 para proporcionar el fenol de N-aril amino-éster alquilatado 68. La desprotección del éster 68 proporciona los ácidos de N-arilo (o N-heteroarilo) XXII de la invención. Alternativamente, el fenol 67 se puede alquilatar con mesilato 7 en presencia de la base (por ejemplo K_2CO_3) seguido por la desprotección del ácido para proporcionar también los ácidos de N-arilo (o N-heteroarilo) XXII de la invención.

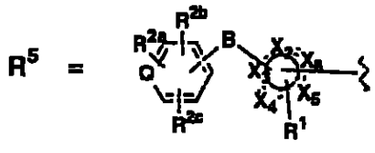




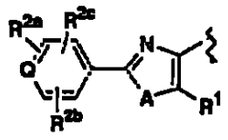


Esquema de Reacción 1

En este y los Siguientes Esquemas de Reacción:

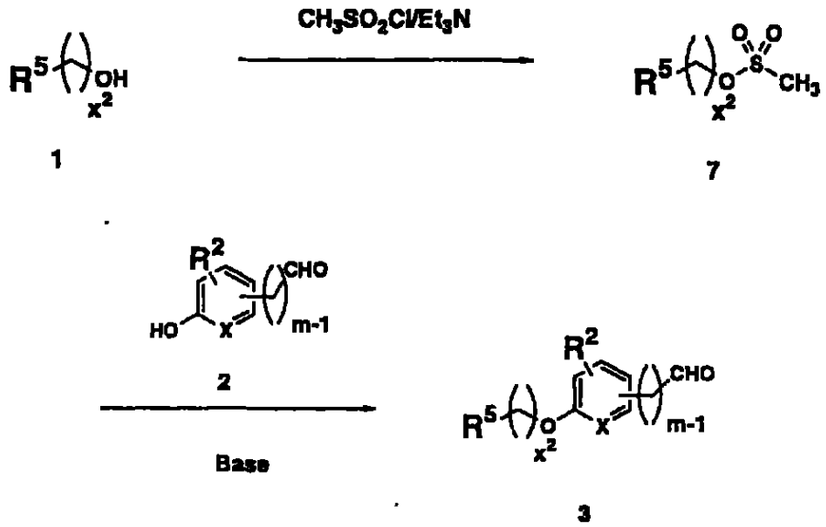


Excluyendo los casos en donde:

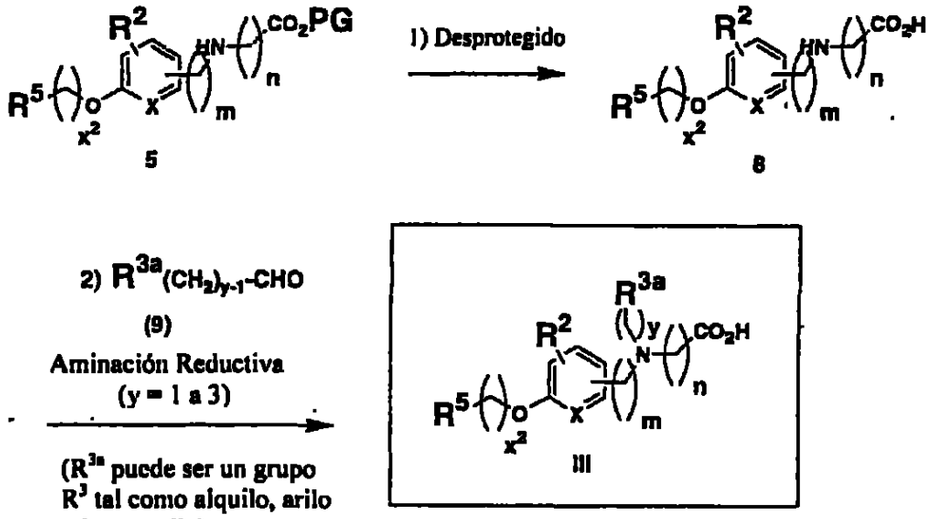


A = O ó S

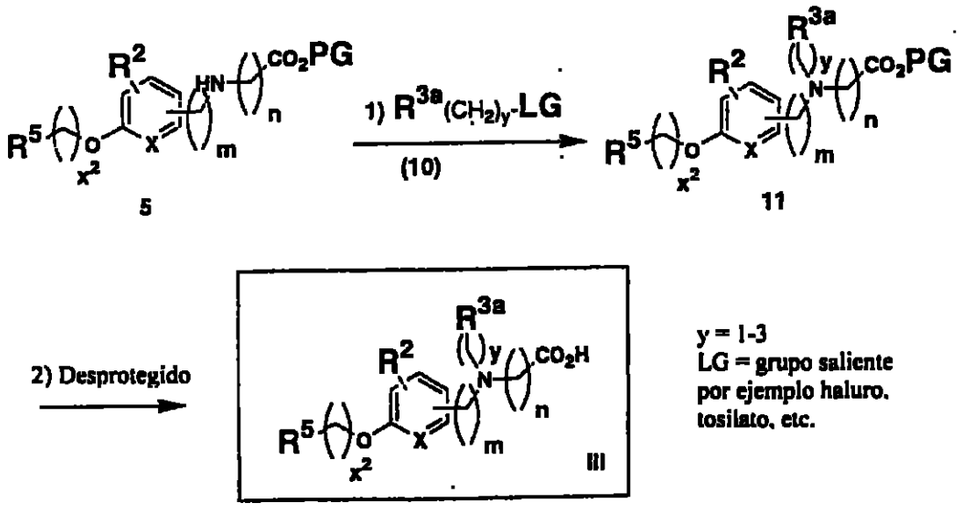
Esquema de reacción alternativo 1A para la Preparación del Aldehído IV



Esquema de reacción 1A

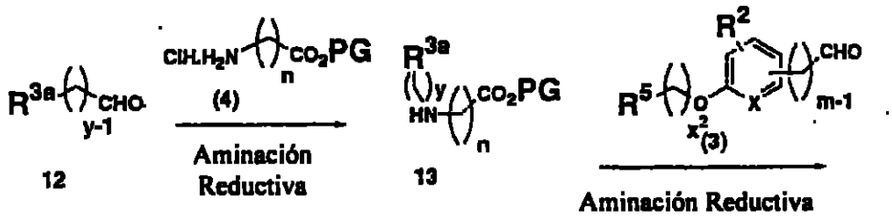


Esquema de reacción 2

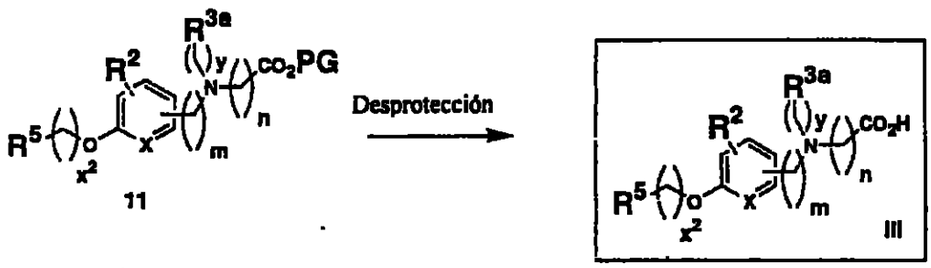


5 11 III

Esquema de reacción 3



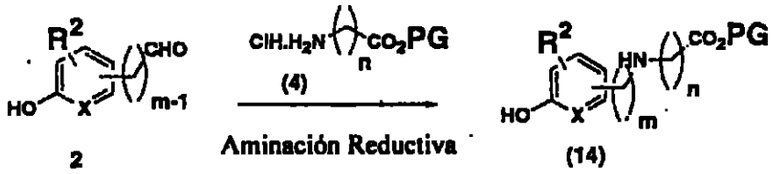
12 13



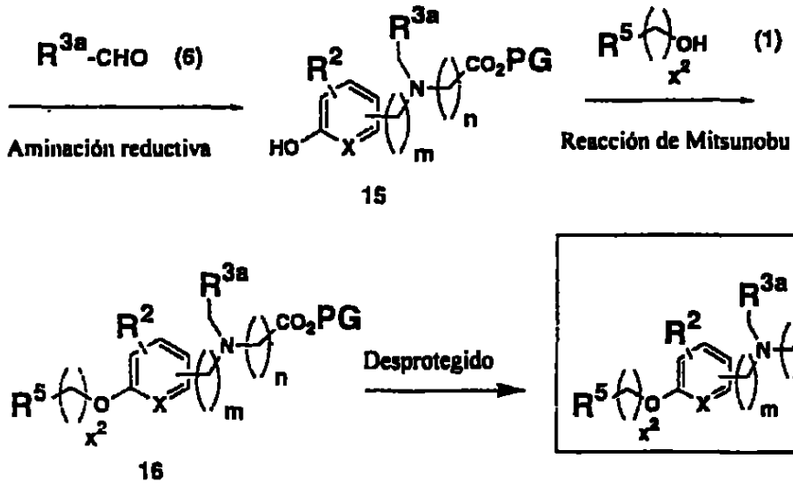
11 III

Esquema de reacción 4

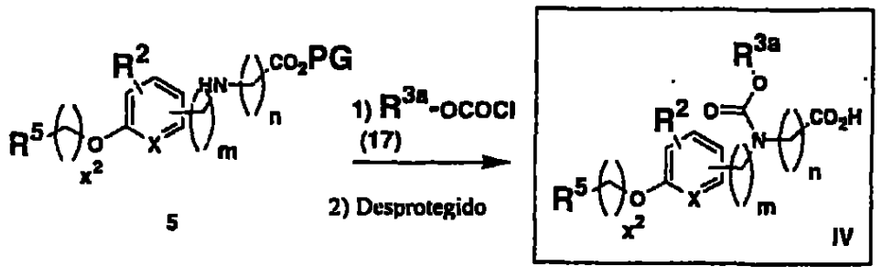
5

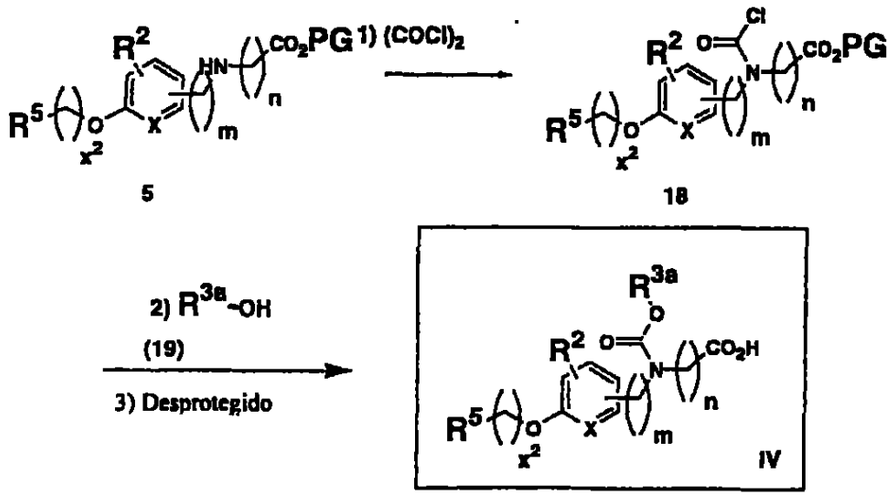


2 (14)



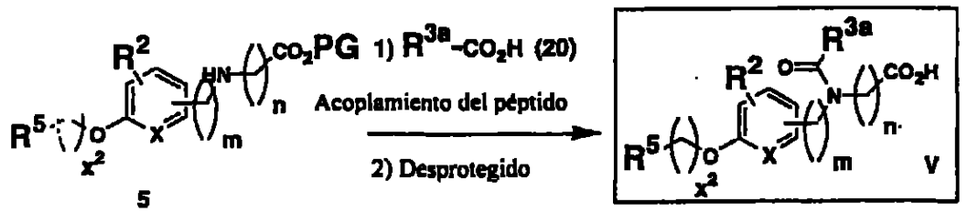
Esquema de reacción 5



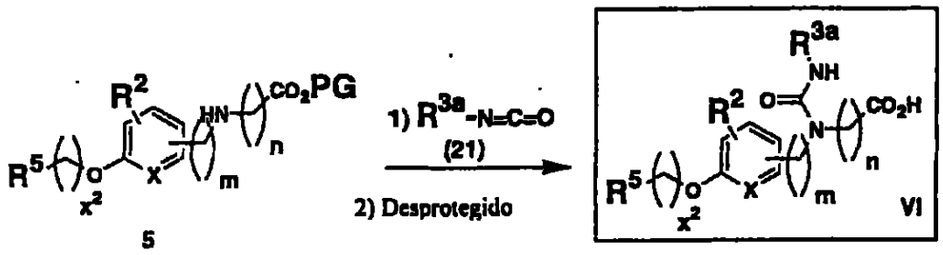


Esquema de reacción 6

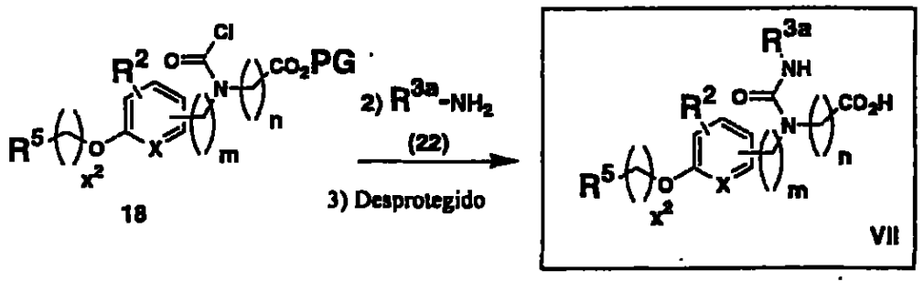
119

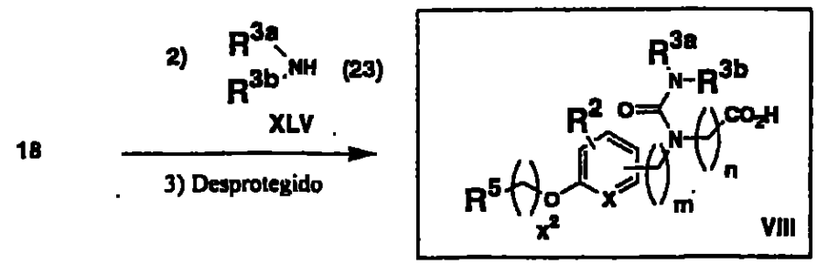


Esquema de reacción 7

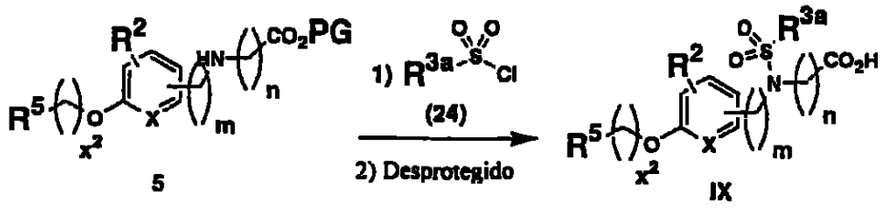


Esquema de reacción 8

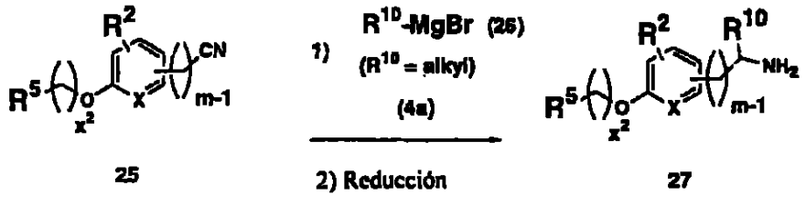


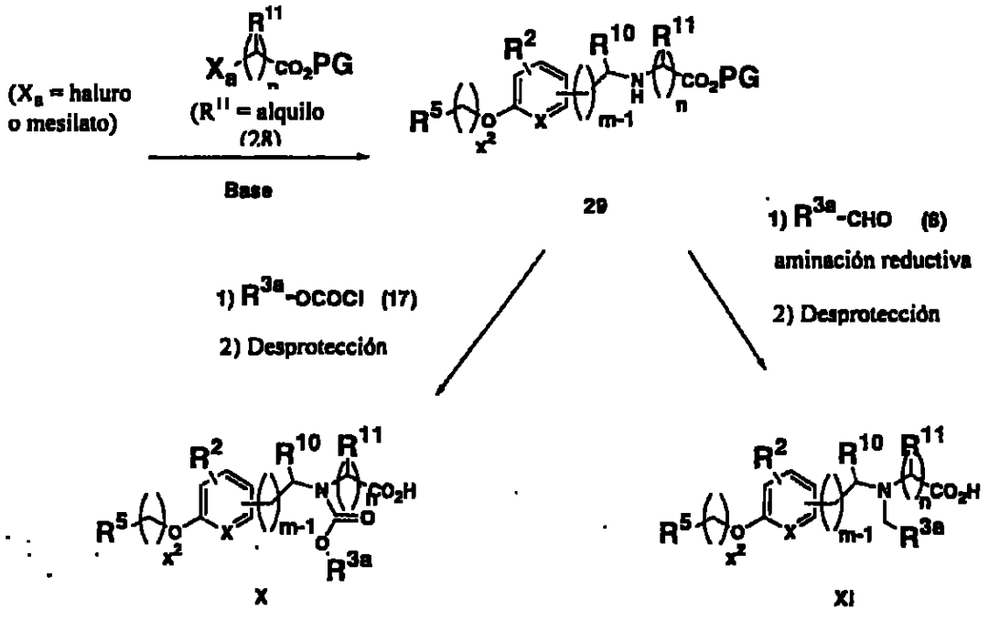


Esquema de reacción 9

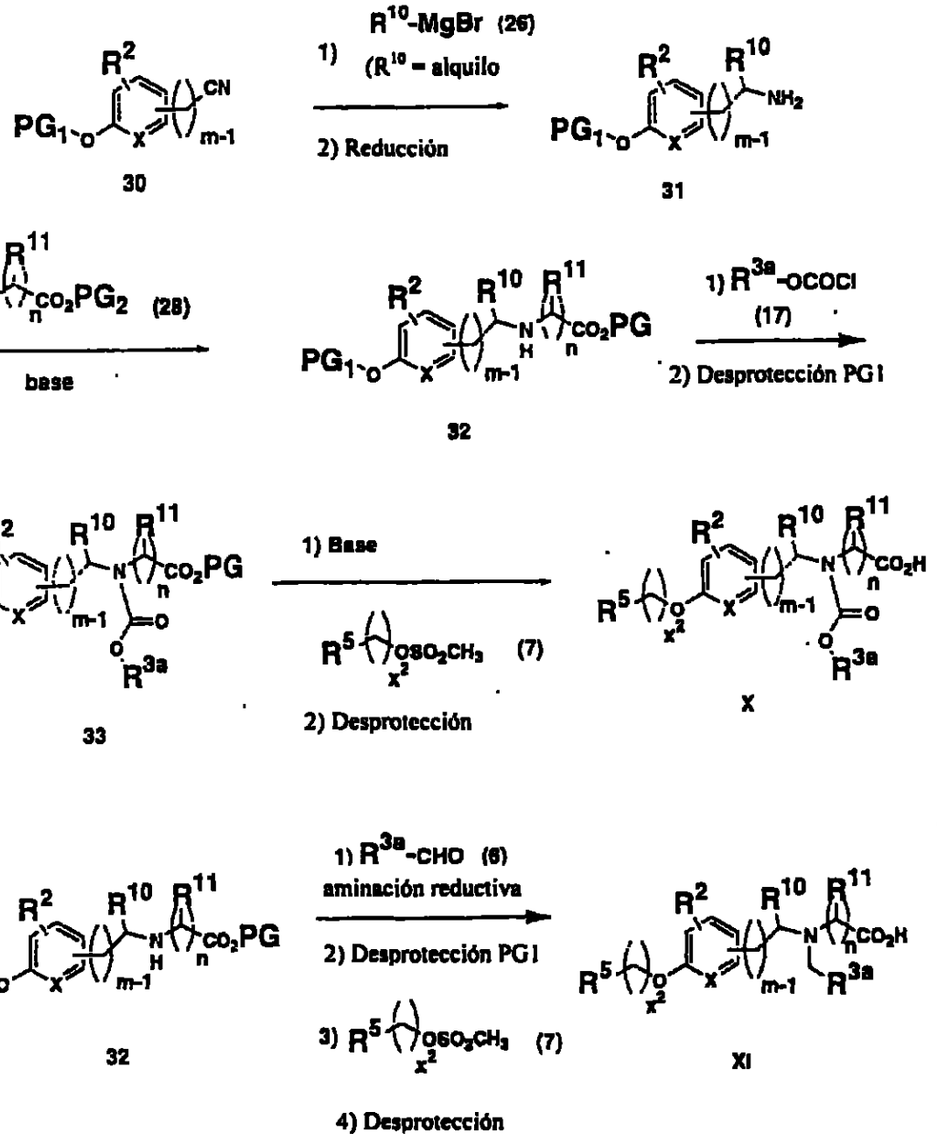


Esquema de reacción 10

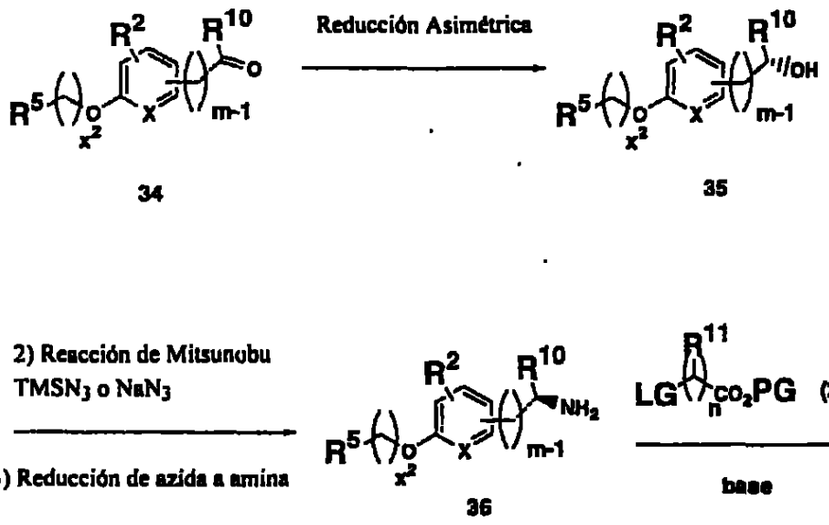




Esquema de reacción 11

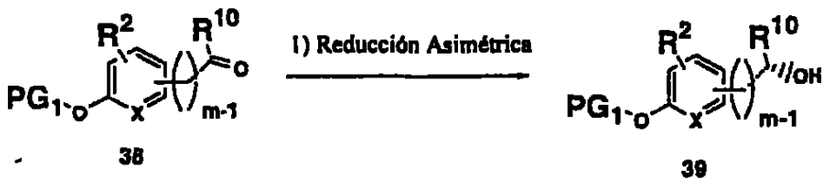


Esquema de reacción 12

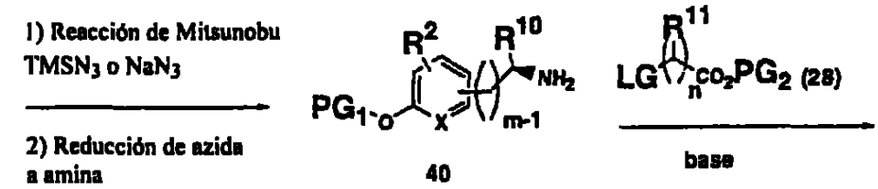


Esquema de reacción 13

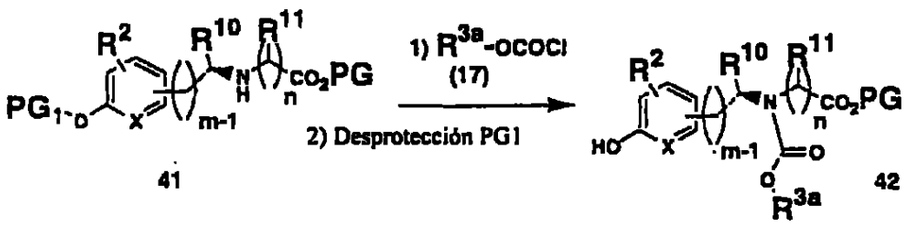
123



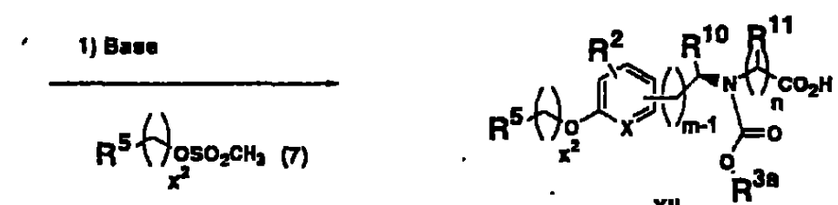
38 39



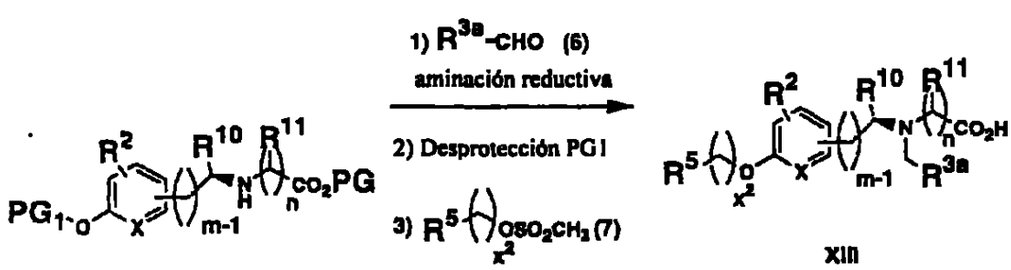
40



41 42

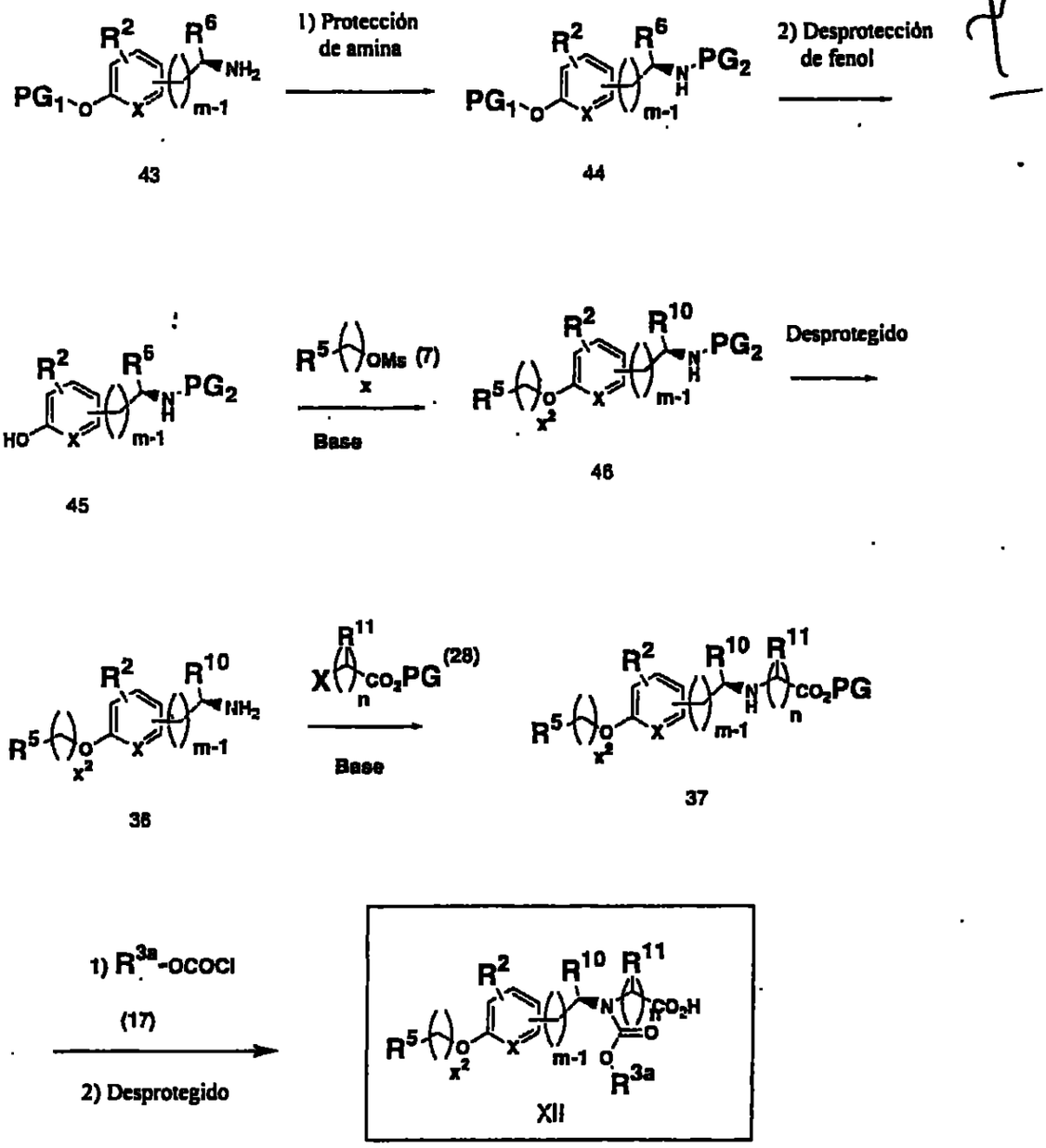


XII

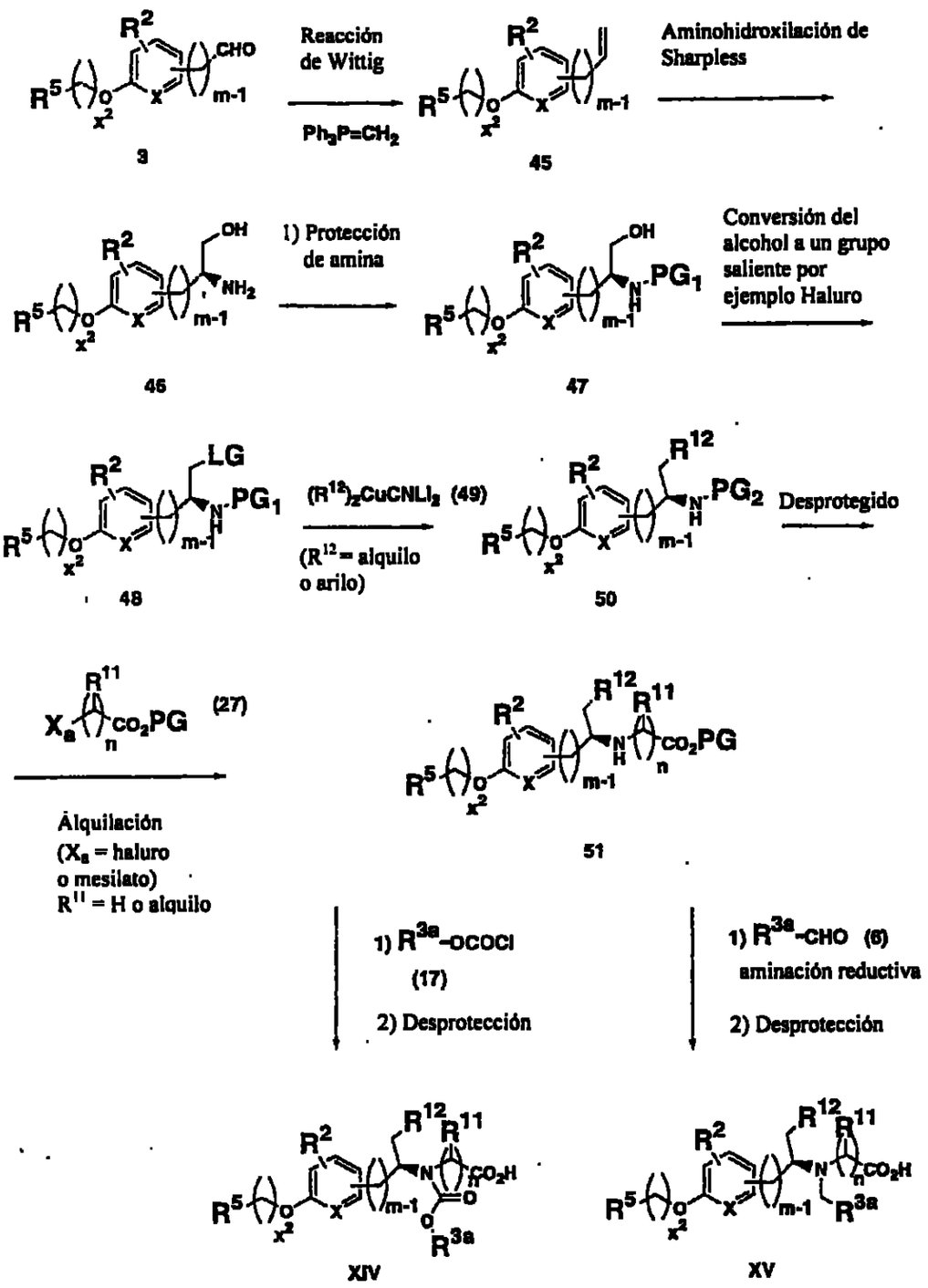


41 XIII

Esquema de reacción 14

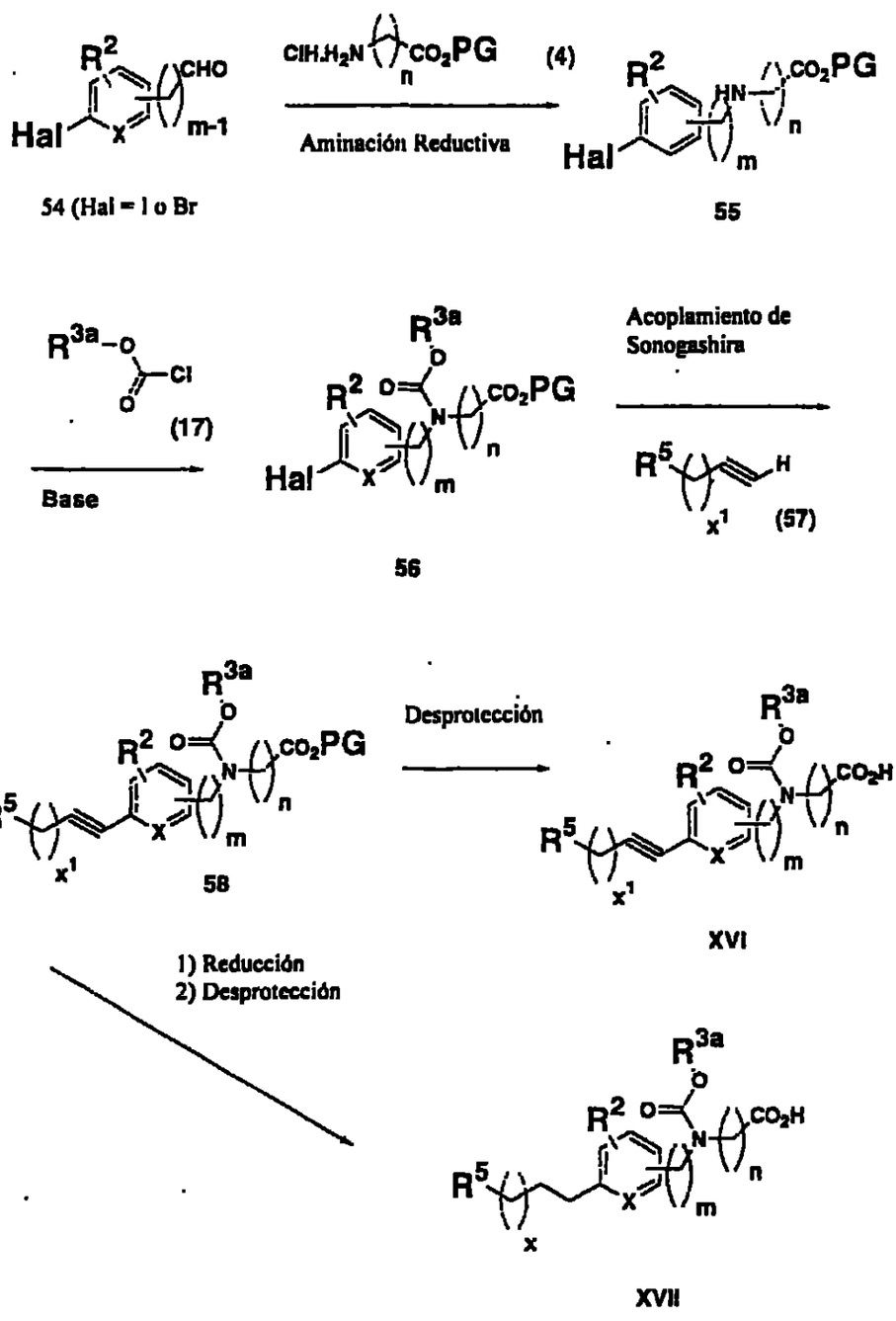


Esquema de reacción 15

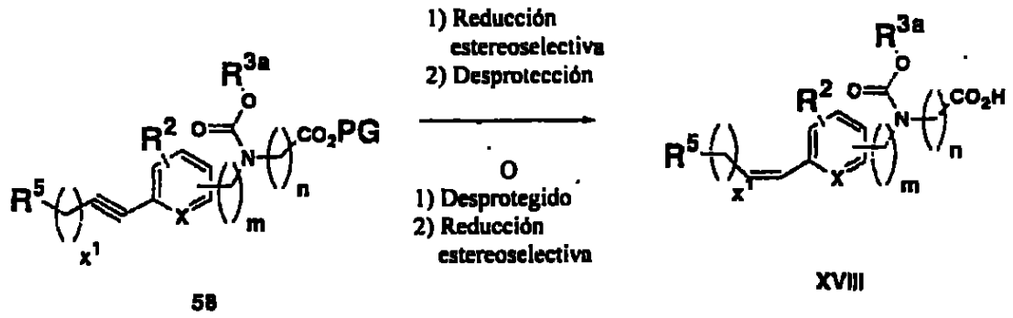


Esquema de reacción 16

126

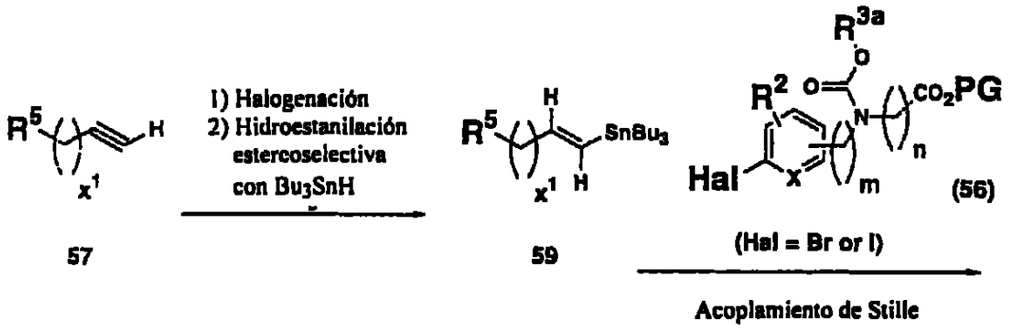


Esquema de reacción 17

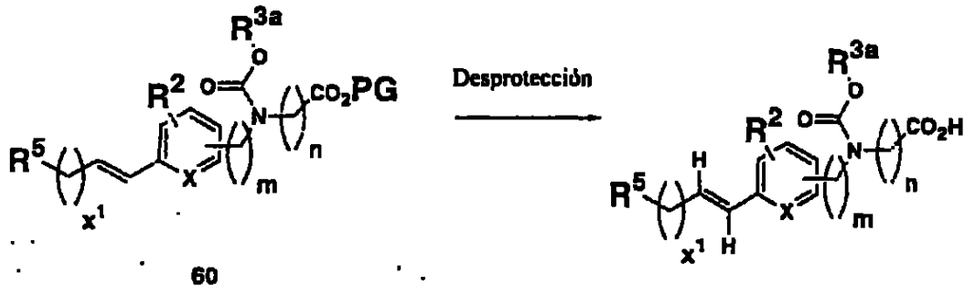


58 XVIII

Esquema de reacción 18

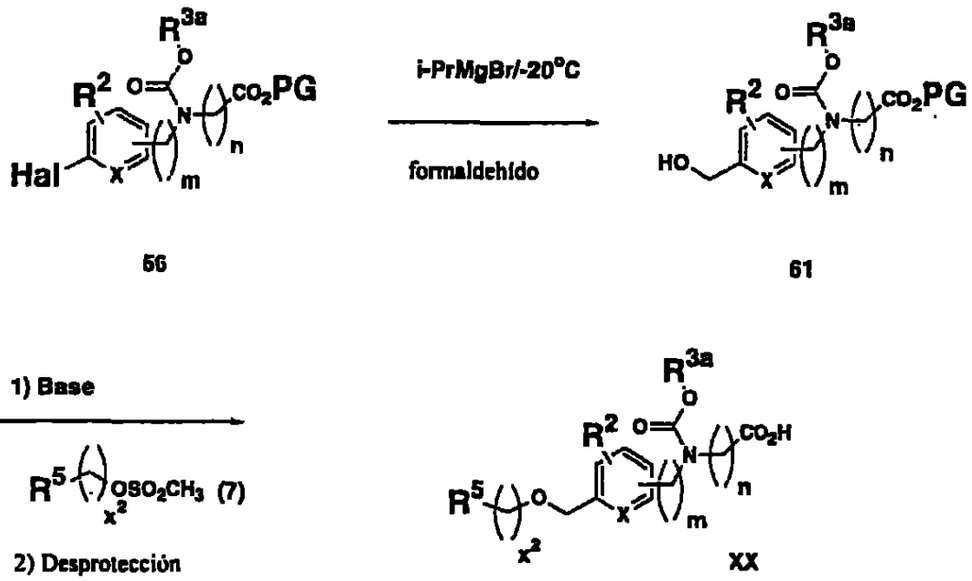


57 59 (56)

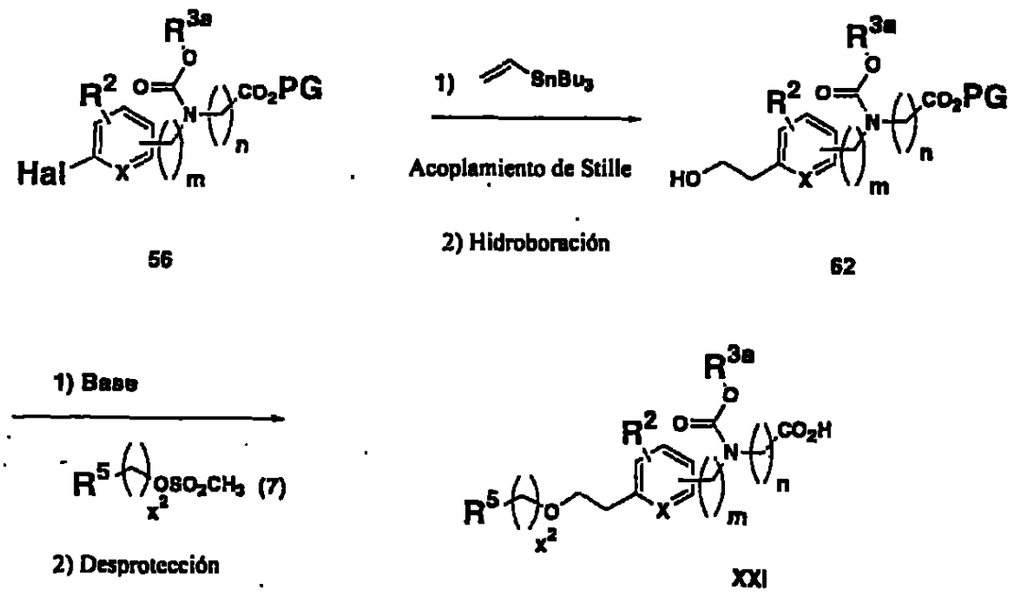


60 XIX

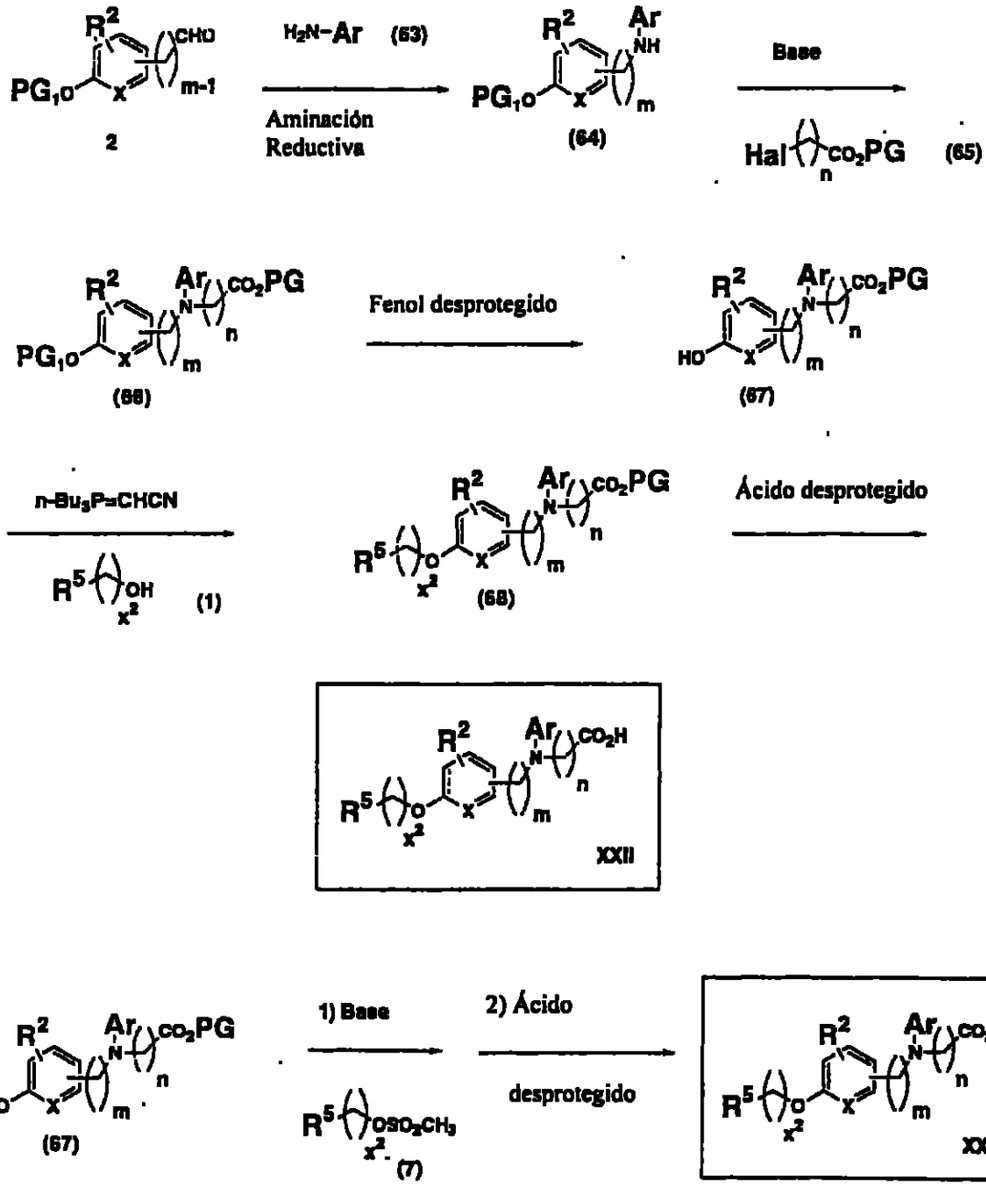
Esquema de reacción 19



Esquema de reacción 20



Esquema de reacción 21



Esquema de reacción 22

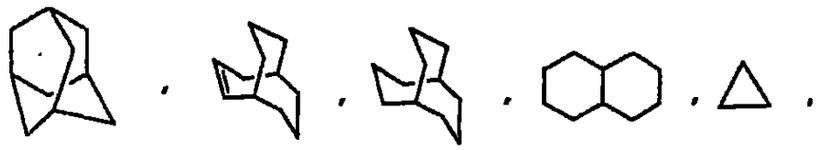
A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo inferior", "alquilo" o "alqu" como se usó en la presente solo o como parte de otro grupo incluye

hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, que contienen 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, y puede incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilfenilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, diferentes isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares así como grupos que incluyen 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF_3, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquiera de los grupos R^3.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburo cíclicos (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) saturados o parcialmente insaturados que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo monociclicalquilo, biciclicalquilo y triciclicalquilo, que

131

contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y el cual se puede fusionar a 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,

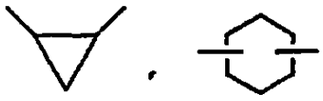


y cualquiera de tales grupos puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

El término "cicloalquenilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Los grupos cicloalquenilo ejemplificados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo, y cicloheptadienilo, que se pueden sustituir opcionalmente como se define para el cicloalquilo.

El término "cicloalquileno" como se usa en la presente se refiere a un grupo "cicloalquilo" el cual incluye

132

enlaces libres y es así es un grupo de enlace tal como  y similares, y se puede sustituir opcionalmente según lo definido anteriormente por "cicloalquilo".

El término "alcanoilo" como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo enlazado a un grupo carbonilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se utiliza en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o un nitrógeno en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienil, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, es decir, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido,

133

arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo indicados en la presente.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se utiliza en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente 2 a 12 carbonos y más preferiblemente 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un enlace triple en la cadena normal, y pueden incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes, es decir, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo indicados en la presente.

Los términos "arilalquenilo" y "arilalquinilo" como se utilizan solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquenilo y alquinilo como se describen anteriormente

que tienen un sustituyente arilo.

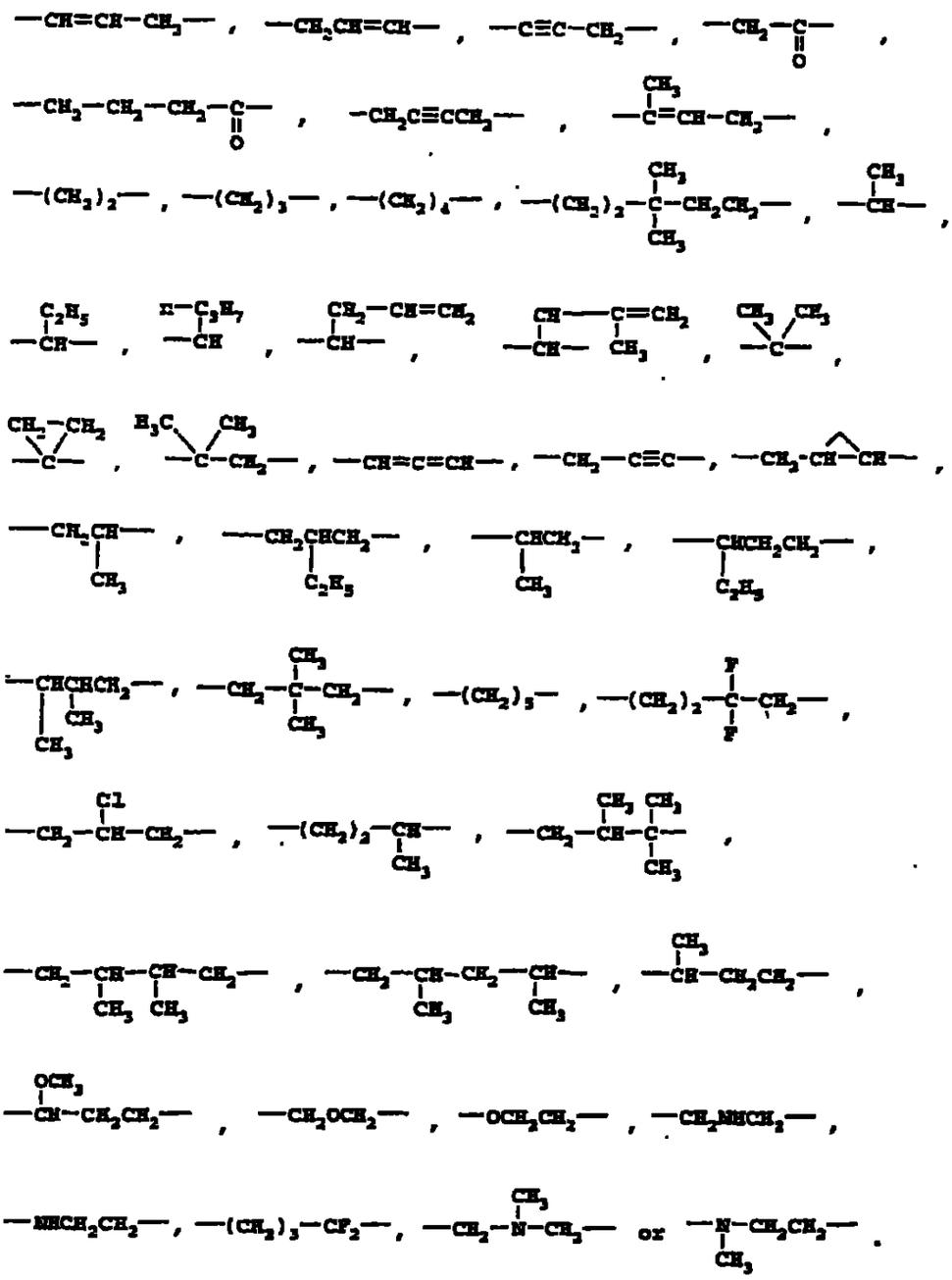
Donde los grupos alquilo como se definieron anteriormente tienen enlaces sencillos para enlazarse a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono, siendo grupos "alquileno" terminados y pueden ser sustituidos opcionalmente como se definió anteriormente para "alquilo".

Donde los grupos alquenilo como se definió anteriormente y grupos alquinilo como se definió anteriormente, respectivamente, tienen un enlaces sencillos para enlazarse a dos diferentes átomos de carbono, son "grupos alquinileno" y "grupos alquenileno" terminados, respectivamente, y pueden ser sustituidos opcionalmente como se definió anteriormente para "alquenilo" y "alquinilo".

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$ $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$ o $(CH_2)_n$ incluyen grupos alquileno, alenilo, alquenileno o alquinileno, como se definió en la presente, cada uno de los cuales puede incluir opcionalmente un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, que puede incluir opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que incluyen alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C_3-C_6, alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi; el sustituyente alquilo puede ser un radical alquileno de 1 a 4 carbonos que se puede enlazar a uno o dos carbonos en el grupo $(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$ o $(CH_2)_n$ para formar un grupo cicloalquilo con los mismos.

135

Los ejemplos de $(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$, $(CH_2)_n$, alquileno, alquenileno y alquinileno incluyen



$-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-CH_2C\equiv CCH_2-$, $-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}=CH-CH_2-$,

$-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-CH_2CH_2-$, $-\overset{CH_3}{\overset{|}{CH}}-$,

$-\overset{C_2H_5}{\overset{|}{CH}}-$, $-\overset{n-C_3H_7}{\overset{|}{CH}}-$, $-\overset{CH_2-CH=CH_2}{\overset{|}{CH}}-$, $-\overset{CH-C=CH_2}{\overset{|}{CH}}-\overset{|}{CH_3}$, $-\overset{CH_3\ CH_3}{\overset{\diagdown\ \diagup}{C}}-$,

$-\overset{CH_2-CH_2}{\overset{\diagdown\ \diagup}{C}}-$, $-\overset{H_3C\quad CH_3}{\overset{\diagdown\ \diagup}{C}}-CH_2-$, $-CH=C=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-\overset{\frown}{CH}-CH-$,

$-CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-$, $-CH_2\overset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}HCH_2-$, $-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2-$, $-\overset{C_2H_5}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2-$,

$-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}HCH_2-$, $-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-\overset{F}{\overset{|}{\underset{F}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-$,

$-CH_2-\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H-CH_2-$, $-(CH_2)_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-$, $-CH_2-\overset{CH_2\ CH_3}{\overset{|\quad|}{CH}}-\overset{|}{\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}}-$,

$-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2-$, $-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-$, $-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2CH_2-$,

$-\overset{OCH_3}{\overset{|}{C}}H-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$,

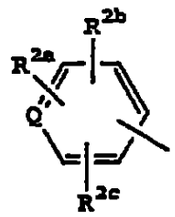
$-NHCH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-CF_2-$, $-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{N}}-CH_2-$ or $-\overset{}{\underset{CH_3}{\underset{|}{N}}}-CH_2CH_2-$.

136

El término "halógeno" o "halo" como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor, e yodo así como CF_3, prefiriéndose el cloro o flúor.

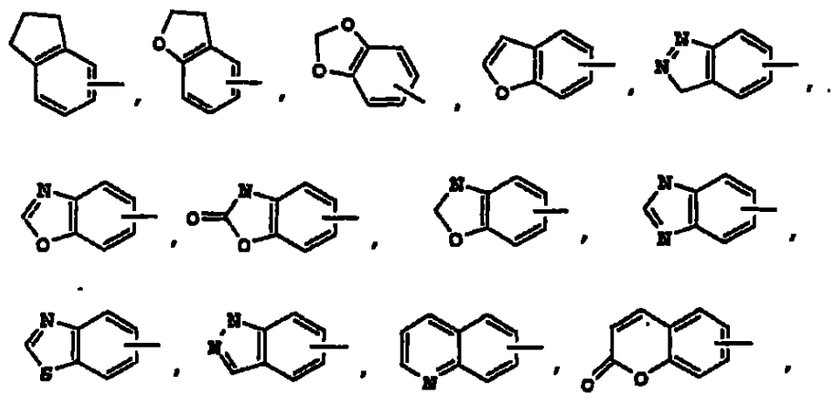
El término "ión metálico" se refiere a iones de metal álcali tales como sodio, potasio o litio e iones metálicos alcalinotérreos tales como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" o el grupo



donde Q es C, como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente uno a tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o a un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo)

por ejemplo



y por ejemplo pueden ser sustituidos opcionalmente a través de átomos de carbono disponibles 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido en donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo,

aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo indicados en la presente.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi" como se usó en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos anteriormente mencionados alquilo, aralquilo o arilo enlazados a un átomo de oxígeno.

A menos que se indique lo contrario, el término "amino sustituido" como se usó en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes se pueden sustituir además con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo como se indicó anteriormente. Además, los sustituyentes amino se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperacinilo, 4-alquil-1-piperacinilo, 4-aralquil-1-piperacinilo, 4-

diaralquil-1-piperacinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o 1-azepinilo, sustituidos opcionalmente con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxi.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio" como se usó en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, aralquilo o arilo enlazados a un átomo de sulfuro.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino", o "arilalquilamino" como se usó en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos anteriores alquilo, arilo o arilalquilo enlazados a un átomo de nitrógeno.

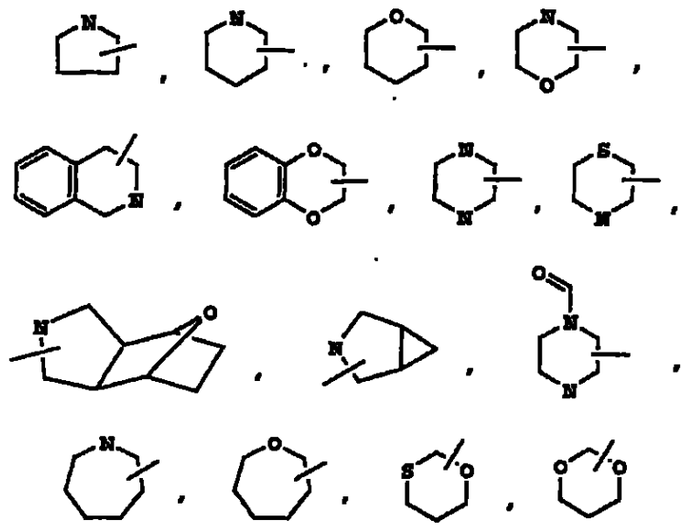
A menos que se indique lo contrario, el término "acilo" como se usó en la presente por sí mismo o parte de otro grupo, como se define en la presente, se refiere a un radical orgánico enlazado a un grupo carbonilo;

(O) ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R^3 unidos a un carbonilo, tal como alcanoilo, alquenoilo, aroilo, aralcanoilo, heteroaroilo, cicloalcanoilo, cicloheteroalcanoilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloheteroalquilo" como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo saturado o

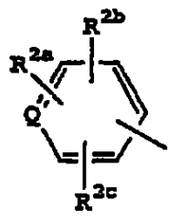
140

parcialmente insaturado de 5-, 6- o 7-miembros que incluye 1 a 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o sulfuro, enlazado a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo, donde sea posible, opcionalmente vía el enlazador $(CH_2)_p$ (donde p es 1, 2 ó 3), tal como

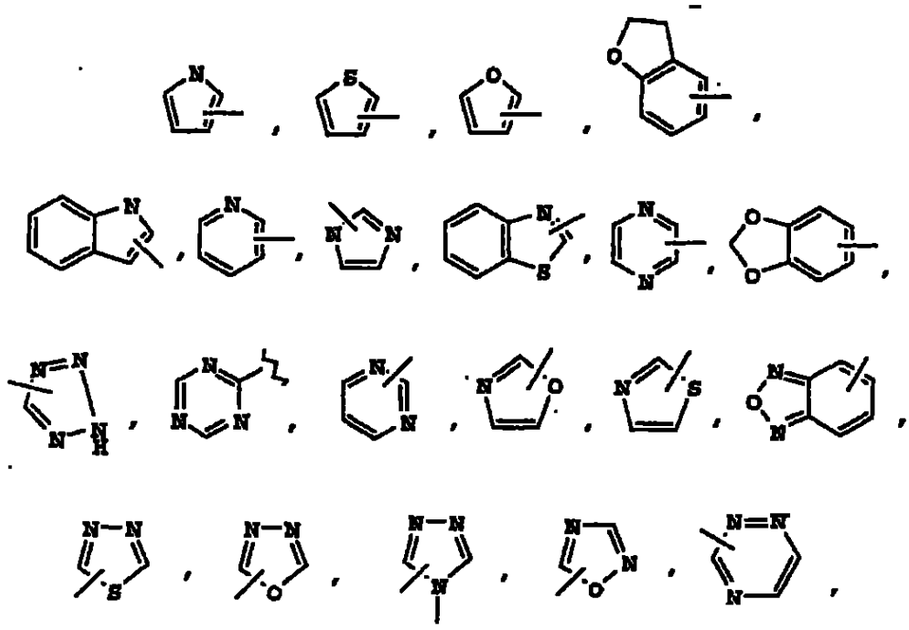


y similares. Los grupos anteriores pueden incluir 1 a 4 sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo indicados en la presente. Además, cualquiera de los anillos de cicloheteroalquilo se puede fusionar a un anillo de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5- o 6-miembros que incluye



donde Q es N, que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o sulfuro, y tales anillos se fusionan a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo benzotiofenilo, indolilo), e incluyen N-óxidos posibles. El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente 1 a 4 sustituyentes tales como cualquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo indicados anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



y similares.

142

El término "cicloheteroalquilalquilo" como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se definió anteriormente enlazados a través de un átomo C o heteroátomo a la cadena $(CH_2)_p$.

El término "heteroariloalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se utiliza en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se definió anteriormente enlazado a través de un átomo C o heteroátomo a la cadena $-CH_2)_p-$, alquileno o alquenileno como se definió anteriormente.

El término "polihaloalquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo "alquilo" según lo definido anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como CF_3CH_2, CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalquiloxi" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como lo definido anteriormente el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como CF_3CH_2O, CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

El término "ésteres de profármaco" según lo usado en la presente incluye ésteres de profármaco los cuales se conocen en la técnica para los ésteres del ácido carboxílico y fosforoso tales como metilo, etilo, bencilo y similares.

143.

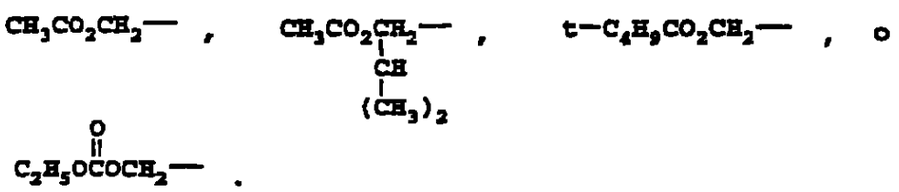
Otros ejemplos del éster de profármaco de R^4 incluyen los siguientes grupos:

(1-alcanoiloxi)alquilo tal como,

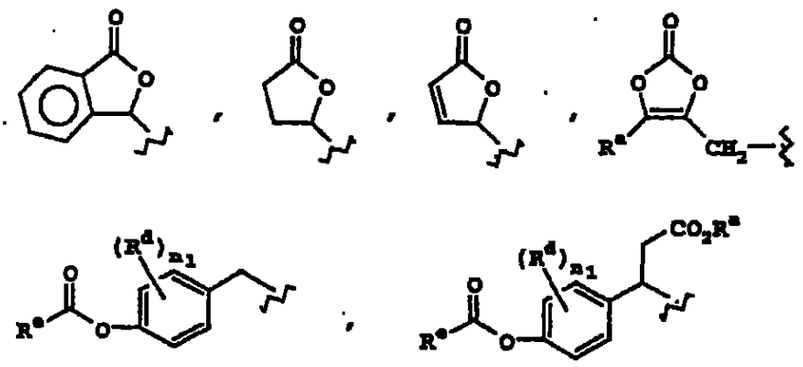


en donde R^a, R^b y R^c son H, alquilo, arilo o arilalquilo; sin embargo, R^aO no puede ser HO.

Ejemplos de tales ésteres de profármaco R^4 incluyen



Otros ejemplos de ésteres de profármaco R^4 adecuados incluyen



en donde R^a puede ser H, alquilo (tal como metilo o t-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^d es H, alquilo, halógeno o alcoxi, R^e es alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxilo, y n_1 es 0, 1 ó 2.

Donde los compuestos de la estructura I en forma ácida pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como sales de metal álcali tales como litio, sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como calcio o magnesio así como zinc o aluminio y otros cationes tales como amonio, colina, dietanolamina, lisina (D o L), etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-metil glucosamina (NMG), trietanolamina y deshidroabietilamina.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera o los sustituyentes R. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma enantiomérica o diastereomérica o en mezclas de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de inicio. Cuando los productos diastereoméricos o enantioméricos son preparados, pueden separarse por métodos convencionales por ejemplo,

145

cristalización cromatografica o fraccionaria.

Donde se desee, los compuestos de la estructura I pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes hipolipidémicos o agentes reductores de lípidos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos incluyendo agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación de plaqueta, y/o los agentes anti-osteoporosis, los cuales se pueden administrar oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

El agente hipolipidémico o agente reductor de lípidos que se puede usar opcionalmente en combinación con los compuestos de la fórmula I de la invención, puede incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de esqualeno sintetasa, derivados ácidos fíbricos, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores cotransportadores del ácido ileal Na^+/biliar, los sobrerreguladores de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes del ácido biliar, y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

Los inhibidores de MTP usados en la presente incluyen inhibidores de MTP descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983 y Solicitud Norteamericana

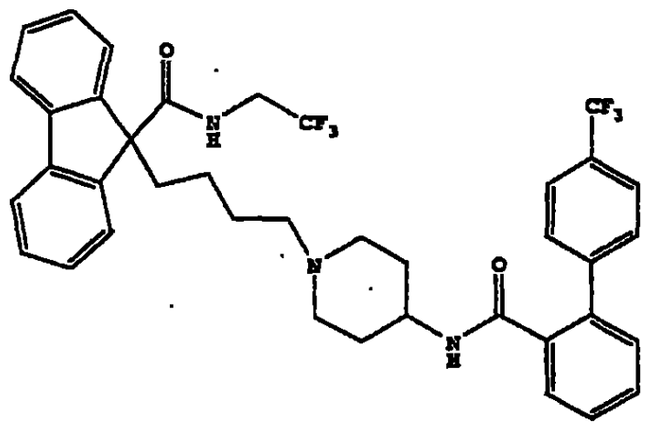
146

No. de serie 09/175,180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora la Patente Norteamericana No. 5,962,440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Todas las Patentes anteriores y Solicitudes Norteamericanas son incorporadas en la presente por referencia.

La mayoría de los inhibidores de MTP preferidos que se usarán de acuerdo con la presente invención incluyen inhibidores de MTP preferidos indicados en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,739,135 y 5,712,279, y en la Patente Norteamericana No. 5,760,246.

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



El agente hipolipidémico pueden ser un inhibidor de HMG CoA reductasa que incluye, pero no se limita a,

147

mevastatina y compuestos relacionados como los descritos en la Patente Norteamericana No. 3,983,140, la lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,231,938, la pravastatina y compuestos relacionados tales como los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,346,227, la simvastatina y compuestos relacionados como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que pueden usarse en la presente incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la Patente Norteamericana No. 5,354,772, la atorvastatina descrita en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,681,893; 5,273,995; 5,385,929 y 5,686,104, la itavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la Patente Norteamericana No. 5,011,930, la visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrita en la Patente Norteamericana No. 5,260,440, y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente Norteamericana No. 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,613,610, los análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como los descritos en la Solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)-alquil)piran-2-onas y derivados de los mismos como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,647,576, SC-45355 de Searle (un derivado

148

del ácido pentanedioico 3-sustituido), análogos de dicloroacetato, imidazol de mevalonolactona como se describe en la Solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se describe en la Patente Francesa No. 2,596,393, pirrolo 2,3-disustituido, derivados furan y tiofeno como los descritos en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,686,237, octahidronaftalenos tales como los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como los descritos en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, y derivados de quinolina y piridina descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,506,219 y 5,691,1322.

Además, los compuestos del ácido fosfónico útiles en la inhibición de la HMG CoA reductasa adecuados para el uso en la presente se describen en el documento GB 2205837.

Los inhibidores de sintetasa esqualeno adecuados para el uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, α-fosfono-sulfonatos descritos en la Patente Norteamericana No. 5,712,396, los descritos por Biller y colaboradores, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo isoprenoid(fosfinil-metilo)fosfonatos así como otros inhibidores de la sintetasa esqualeno conocidos, por ejemplo, como los descritos en las Patentes Norteamericanas Nos.

149

4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de sintetasa esqualeno adecuados para el uso en la presente incluyen terpenoid pirofosfatos descritos por P. Ortiz de Montellano y colaboradores, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil difosfato y análogos de preesqualeno pirofosfato (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. y colaboradores, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, junio de 1987, Dept. Med. Chem. U de Utah, Extracto, Tabla de contenidos, páginas 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para el uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fíbrico, tales como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como los descritos en la Patente Norteamericana No. 3,674,836, siendo preferidos el probucol y gemfibrozil, los secuestrantes del ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (Secholex®, Policexide®) y colestagel (Sankyo/Geltex), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituida), imanixil

(HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cianamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituida), ácido nicotínico (niacin), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,759,923, amina cuaternaria poli(cloruro de dialildimetilamonio) e iones tales como los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,027,009 y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos.

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como el descrito en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi y colaboradores, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677 : a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50;

151

"ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause y colaboradores, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic y colaboradores, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout y colaboradores, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) así como F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 e YIC-C8-434.

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

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

152

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

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia del colesteril éster (CETP) tal como CP 529,414 de Pfizer así como los descritos en el documento WO/0038722 es decir (torcetrapib) y en los documentos EP 818448 (Bayer) y EP 992496 y SC-744 y SC-795 de Pharmacia así como CETi-1 y JTT- 705.

El inhibidor de citrato liasa ATP que se puede usar en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los descritos en la Patente Norteamericana No. 5,447,954.

El otro agente de lípidos también incluye un compuesto de fitoestrógeno tal como se describe en el documento WO 00/30665 incluyendo la proteína de frijol de soya aislada, el concentrado de proteína de soya o harina de soya así como una isoflavona tal como genisteina, daidzeina, gliciteina o equol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol como se describe en el documento WO 2000/015201; un inhibidor de la absorción del colesterol de beta-lactama tal como el descrito en el documento EP 675714; un sobreregulador del HDL tal como un agonista LXR, un agonista alfa PPAR y/o un agonista FXR; un agonista delta PPAR (por ejemplo GW-501516, referencia: Oliver, Jr., W.R., y colaboradores, *Proc.* Nacional. Acad. *Sci. USA*, 2001, 98, 5306-5311), un promotor

153

de catabolismo de LDL tal como descrito en el documento EP 1022272; un inhibidor de intercambio de sodio-protón tal como el descrito en el documento DE 19622222; un inductor del receptor de LDL o un glucósido esteroidal tal como los descritos en la Patente Norteamericana No. 5,698,527 y GB 2304106; un antioxidante tal como beta-caroteno, ácido ascórbico, α-tocoferol o retinol como los descritos en el documento WO 94/15592 así como Vitamina C y un agente antihomocisteína tal como ácido fólico, un folato, Vitamina B6, Vitamina B12 y Vitamina E; isoniazid como el descrito en el documento WO 97/35576; un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de lanosterol demetilasa como el descrito en el documento WO 97/48701; un agonista PPAR δ para el tratamiento de la dislipidemia; o un elemento de regulación del esterol que enlaza la proteína I (SREBP-1) como se describe en el documento WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como ceramida, o esfingomielenasa neutral (N-SMase) o fragmentos de los mismos.

Las Patentes Norteamericanas anteriormente mencionadas se incorporan en la presente por referencia. Las cantidades y dosificaciones usadas estarán indicadas en la Physician's Desk Reference y/o en las patentes indicadas anteriormente.

Los compuestos de fórmula I de la invención serán

154

usados en una relación de peso al agente hipolipidémico (estando presente), dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferiblemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

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

Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como las descritas en las varias Patentes y Solicitudes descritas anteriormente.

Se usarán las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico, donde sea aplicable, como se indica en la última edición de la Physicians'Desk Reference.

Para la administración oral, un resultado satisfactorio se puede obtener usando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg y preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg, una a cuatro veces al día.

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

155

Para la administración oral, un resultado satisfactorio se puede obtener usando un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o rosuvastatina en dosificaciones usadas como se indica en la Physicians'Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg, y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de sintetasa esqualeno se puede usar en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 80, y más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas contendrá el inhibidor de la sintetasa esqualeno en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

El agente hipolipidémico puede también ser un

156

inhibidor de lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de bencimidazol como el descrito en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO como los descritos en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como las descritas en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como los descritos por Sendobry y colaboradores "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli y colaboradores, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico se pueden usar juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación orales separadas tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar en las formas de dosificación como se describe anteriormente en dosis solas o divididas de una a cuatro veces al día. Puede ser recomendable iniciar un paciente con una combinación de dosis baja y trabajar gradual a una combinación de dosis alta.

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

157

rosuvastatina así como niacina y/o colestagel.

El otro agente antidiabético que puede ser usado opcionalmente en combinación con el compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglicémicos incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos preferiblemente que tienen un mecanismo de acción diferente de los compuestos de fórmula I de la invención, los cuales pueden incluir biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas PPARγ tales como tiazolidindionas, agonistas PPARα tales como derivados del ácido fíbrico, agonistas o antagonistas PPARδ, agonistas PPARα/δ duales, inhibidores aP2, inhibidores de dipeptidol peptidasa IV (DP4), inhibidores SGLT2, inhibidores de glicógenfosforilasa, péptido-1 (GLP-1) tipo glucagón, inhibidores de PTP-1B (proteína de tirosina fosfatasa-1B), inhibidores de (11β-HSD 1 (11β-hidroxi-esteroide deshidrogenasa 1) y/o meglitinidas, así como insulina.

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

En donde el agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la estructura I se usarán en una relación de peso para biguanida dentro del intervalo de

aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 5:1.

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

Los compuestos de estructura I se usarán en una relación de peso para la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.02:1 a aproximadamente 5:1.

El agente antidiabético oral puede también ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (descrito en la Patente Norteamericana No. 4,904,769) o miglitol (descrito en la Patente Norteamericana No. 4,639,436), los cuales se pueden administrar en la mismo o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de estructura I se usarán en una relación de peso para el inhibidor de glucosidasa dentro del

intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.05:1 a aproximadamente 10:1.

Los compuestos de la estructura I pueden usarse en combinación con un agonista de PPARγ tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinediona u otros sensibilizadores de la insulina (los cuales tienen un efecto de sensibilidad a la insulina en pacientes con NIDDM) tal como rosiglitazona (Glaxo SmithKline), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la Patente Norteamericana No. 5,594,016), GL-262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 o balaglitazona (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferiblemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de la estructura I se usarán en una relación de peso para la tiazolidinediona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10:1.

La sulfonilurea y tiazolidinediona en cantidades menores de aproximadamente 150 mg de un agente antidiabético oral se pueden incorporar en una sola tableta con los compuestos de la estructura I.

Los compuestos de la estructura I pueden también

usarse en combinación con un agente antihiperglicémico tal como insulina o con péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,614,492 para Habener, cuya descripción es incorporada en la presente por referencia), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que se pueden administrar vía una inyección, intranasal, inhalación o por dispositivos transdermales o bucales.

Donde está presente, metformina, las sulfonilureas, tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal, u oral) se pueden usar en formulaciones como las descritas anteriormente y en cantidades y dosificaciones como se indica en la Physician's Desk Reference (PDR).

Donde está presente, metformina o sales del mismo se pueden usar en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg por día el cual se puede administrar en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

Donde está presente, el agente antidiabético de tiazolidinediona se puede usar en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2000 mg/día que se puede administrar en dosis únicas o divididas una a cuatro veces al día.

Cuando está presente la insulina, puede ser usada en formulaciones, cantidades y dosificación como se indica por la Physician's Desk Reference.

Cuando están presentes los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones orales bucales, por administración nasal o parenteral como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos: 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224 las cuales se incorporan adjunto por referencia.

El otro agente antidiabético puede también ser un agonista PPAR α/γ dual tal como AZ-242/tesaglitazar (Astra/Zeneca; como se describe: en B. Ljung y calaboradores, *J. Lipid* Res., 2002, 43, 1855-1863), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP-297/MK-767 (Kyorin/Merck; según lo descrito en: K. Yajima y calaboradores, Am. J. *Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, 284: E966-E971) así como los descritos por Murakami y colaboradores, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998) o los compuestos (de Bristol-Myers Squibb) descritos en la Patente Norteamericana No. 6414002.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como el descrito en la Solicitud Provisional

Norteamericana No. 60/158,773, presentada el 12 de octubre de 1999 (registro del abogado LA49), usando dosificaciones como se indica en la presente. Se prefieren los compuestos indicados como preferidos en la Solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de aP2 tal como el descrito en la Solicitud Norteamericana No. de serie 09/391,053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/127,745, presentada el 5 de abril de 1999 (registro del abogado LA27*), usando dosificaciones como se indica en la presente. Se prefieren los compuestos indicados como preferidos en la Solicitud anterior.

El agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 (Dipeptidil peptidasa IV) tal como se describe en la Solicitud Provisional 60/188,555 presentada el 10 de marzo de 2000 (registro del abogado LA50), documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-ciano-(S)-pyrrolidine) (Novartis) (preferido) como se describe por Hughes y colaboradores, Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (descrito por Yamada y colaboradores, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cyanopyrrolidides y 4-cyanopyrrolidides como se describe por Ashworth y

colaboradores, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) usando dosificaciones como se indica en las referencias anteriores.

La meglitinida que se puede usar en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose repaglinida.

El compuesto de fórmula I deberá usarse en una relación de peso para la meglitinida, agonista PPAR γ, agonista dual PPAR α/γ, inhibidor de aP2, inhibidor de DP4 o inhibidor de SGLT2 dentro del intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10:1.

El otro tipo de agente terapéutico que se puede usar opcionalmente con un compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente antiobesidad incluyendo un agonista del receptor de la melanocortina (MC4R), un antagonista del receptor de la hormona que concentra la melanina (MCHR), un antagonista del receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (GHSR), un antagonista del receptor de la orexina, un agonista de CCK (colecistoquinina), agonistas de GLP-1, un antagonista de NPY1 o NPY5, antagonista del factor de liberación de la corticotropina (CRF), modulador del receptor-3 de histamina (H3), modulador de PPARγ, modulador de PPARδ, agonista adrenérgico beta 3, inhibidor de lipasa,

inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y dopamina), agonista del receptor de la erotonina (por ejemplo BVT-933), inhibidor de aP2, agonista del receptor de la tiroides y/o agente anoréctico.

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

El inhibidor de lipasa el cual se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.

El inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y dopoamina) que se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson y Johnson) o CNTF/axocina (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y topiramato.

El agonista del receptor de la tiroides el cual se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser un ligando del receptor de la tiroides como se describe en el documento WO97/21993 (U. Cal. SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), y la Solicitud

165

Provisional Norteamericana 60/183,223 presentada el 17 de febrero de 2000, prefiriéndose los compuestos de las Solicitudes de KaroBio y la Solicitud Provisional anterior.

El agente anoréctico el cual se puede usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser fenfluramina, dexfenfluramina, fluxoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, clorofex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, feniloprópanolamina o mazindol. Otros agentes anorécticos que se pueden usar opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I incluye CNTF (factor neurotrópico ciliar)/Axokina (Regeneron), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), antagonistas del receptor de la leptina o cannabinoida, tales como SR-141716/rimonabant (Sanofi) o SLV-319 (Solvay).

Los diversos agentes antiobesidad descritos anteriormente se pueden usar en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula I o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y regímenes como los conocido generalmente en la técnica o en la PDR.

Los agentes antihipertensivos que se pueden usar en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de NEP/ACE, así como bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores β-adrenérgicos

166

y otros tipos de agentes antihipertensivos incluyendo diuréticos.

El inhibidor enzimático de conversión de la angiotensina, el cual puede ser usado en la presente incluye los que contienen una porción mercapto (-S-) tal como derivados de prolina sustituida, tales como cualquiera de los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,046,889 de Ondetti y colaboradores, mencionada anteriormente, prefiriéndose captopril, que es, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y derivados de mercaptoacil de prolinas sustituidas tales como cualquiera de los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,316,906, prefiriéndose zofenopril.

Otros ejemplos de mercapto que contienen inhibidores de ACE que pueden ser usados en la presente incluyen rentiapril (fentiapril, Santen) descrito en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como pivopril e YS980.

Otros ejemplos de inhibidores enzimáticos que convierten a la angiotensina que se pueden usar en la presente incluyen cualquiera de los descritos en la Patente Norteamericana No. 4,374,829 mencionada anteriormente, prefiriéndose N-(1-etoxicarbonil-3-feniloropil)-L-alanil-L-prolina, que es, enalapril, cualquiera de los amino o imino ácidos sustituidos de fosfonato o sales, descritos en la

167

Patente Norteamericana No. 4,452,790, prefiriéndose (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohesil]-L-prolina o (ceronapril), las fosfinilalcanoil prolinas descritas en la Patente Norteamericana No. 4,168,267 mencionada anteriormente, prefiriéndose fosinopril, cualquiera de las fosfinilalcanoil prolinas sustituidas descritas en la Patente Norteamericana No. 4,337,201, y los fosfonamidatos descritos en la Patente Norteamericana No. 4,432,971 descrita anteriormente.

Otros ejemplos de inhibidores de ACE que pueden ser usados en la presente incluyen BRL 36,378 de Beecham como se describe en las Solicitudes de Patente Europea Nos. 80822 y 60668; MC-838 de Chugai descrito en C.A. 102: 72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (3-([1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-(1S)-propyl]amino)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-(3S)-benzazepine-1 acetic acid HCl) descrito en la Patente Británica No. 2103614 y CGS 16,617 (3(S)-[[(1S)-5-amino-1-carboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1h-1-benzazepine-1-ethanoic acid) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,473,575; cetapril (alacepril, Dainippon) descrito en Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechsst) descrito en la Patente Europea No. 79-022 y Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) descrito en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazapril (Hoffman-LaRoche) descrito en J.

168

Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) descrito en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,385,051; indolapril (Schering) descrito en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), spirapril (Schering) descrito en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5): 173 (1986); perindopril (Servier) descrito en Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert) descrito en la Patente Norteamericana No. 4,344,949 y CI925 (Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]-2-[2-[[1-(ethoxy-carbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid HCl) descrito en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) descrito en J. Med. Chem. 26: 394 (1983).

Los inhibidores de ACE preferidos son cáptopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril y moexipril.

Los inhibidores de NEP/ACE se pueden también usar en la presente debido a que poseen actividad inhibitoria de la endopeptidasa neutral (NEP) y actividad inhibitoria de la enzima que convierte la angiotensina (ACE). Los ejemplos de inhibidores de NEP/ACE adecuados para el uso en la presente incluyen los descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,362,727.5; 366,973; 5,225,401; 4,722,810; 5,223,516; 4,749,688, Patentes Norteamericanas Nos. 5,552,397;

169

5,504,080, 5,612,359; 5,525,723, Solicitudes de Patente Europea 0599,444; 0481,522; 0599,444; 0595,610, Solicitudes de Patente Europea 0534363A2; 534,396 y 534,492, y Solicitud de Patentes Europea 0629627A2.

Se prefieren los inhibidores de NEP/ACE y dosificaciones de los mismos que se indican como preferidos en las Patentes/Solicitudes anteriores, tales Patentes Norteamericanas se incorporan en la presente por referencia; siendo los más preferidos omapatrilat, BMS 189,921 ácido ([S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilopropil) amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilat)) y CGS 30440.

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

Una forma de dosificación oral preferida, tal como tabletas o cápsulas, que contendrán el inhibidor de ACE o antagonista de la AII en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg, de manera preferible de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg.

170

Para la administración parenteral, puede usarse el inhibidor de ACE, antagonista de la angiotensina II o inhibidor de NEP/ACE en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

Donde es administrado un fármaco intravenoso, se formulará en vehículos convencionales, tal como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otros portadores convencionales.

Se apreciará que las dosificaciones preferidas del inhibidor de ACE y del antagonista de la AII así como otros antihipertensivos descritos en la presente estarán indicadas en la última edición de la Physician's Desk Reference (PDR).

Otros ejemplos de agentes antihipertensivos preferidos adecuados para el uso en la presente incluyen omapatrilat (Vanlev®) besilato de amlodipina (Norvasc®), prazosina HCl (Minipress®), verapamil, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol, y clonidina HCl (Catapres®).

Los diuréticos que se puede usar en combinación con los compuestos de fórmula I incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactono, e indapamida.

Los agentes antiplaqueta que se pueden usar en

combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, e ifetroban, prefiriéndose clopidogrel y aspirina.

Los fármacos antiplaqueta se pueden usar en cantidades como las indicadas en la PDR. El ifetroban puede ser usado en cantidades como las indicadas en la Patente Norteamericana No. 5,100,889.

Los agentes antiosteoporosis adecuados para el uso en la presente con los compuestos de la fórmula I de la invención incluyen la hormona paratiroides o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®). Las dosificaciones usadas están indicadas en la PDR.

Al realizar nuestro el método de la invención, se usará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la estructura I, con o sin otro agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada. Los compuestos pueden administrarse a especies mamíferas incluyendo humanos, monos, perros, etc., por una ruta oral, por ejemplo, en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos, o se pueden administrar por una ruta parenteral en la forma de

172

preparaciones inyectables. La dosis para adultos preferiblemente es entre 50 y 2,000 mg por día, la cual se puede administrar en una sola dosis o en la forma de dosis individual de 1-4 veces al día.

Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de 60 malla y llenada en una cápsula de gelatina del No. 1.

Una preparación inyectable típica es producida mediante colocar asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un frasco, liofilizado y sellado asépticamente. Para uso, el contenido del frasco se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

173

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

Ph = fenilo

Bn = bencilo

t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

Et = etilo

TMS = trimetilsililo

$TMSN_3$ = trimetilsilil azida

$TMSCHN_2$ = trimetilsilil diazometano

TBS = terc-butildimetilsililo

TBDPS = terc-butildifenilsililo

FMOC = fluorenilmetoxicarbonilo

Boc = terc-butoxicarbanilo

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

THF = tetrahidrofuran

ET_2O = dietiléter

hex = hexanos

EtOAc = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

MeOH = metanol

EtOH = etanol

i-PrOH = IPA = isopropanol

DMSO = dimetilsulfóxido

DME = 1,2 dimetoxietano

174

DCE = 1,2 dicloroetano

HMPA = triamida hexametifosfórica

HOAc o AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoroacético

PTSA = pTSOH = ácido para-toluensulfónico

i-Pr_2NEt = diisopropiletilamina

Et_3N = TEA = trietilamina

Et_2NH = dietilamina

NMM = metil morfolina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

$NaBH_4$ = borohidruro de sodio

NaBH $(OAc)_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio

DIBALH = hidruro de diisobutil aluminio

$LiAlH_4$ = hidruro de litio aluminio

n-BuLi = n-butilitio

Pd/C = paladio en carbón

PtO_2 = óxido de paladio

KOH = hidróxido de potasio

NaOH = hidróxido de sodio

LiOH = hidróxido de litio

K_2CO_3 = carbonato de potasio

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio

H_2SO_4 = ácido sulfúrico

$KHSO_4$ = potasio hidrógeno fosfato

DBU = 1, 8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno

175

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

HOBT o HOBT.H_2O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

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

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

Ph_3P = trifenilofosfina

$Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio

$(Ph_3P)_4Pd^0$ = tetrakis trifenilfosfina paladio

DEAD = dietil azodicarboxilato

DIAD = diisopropil azodicarboxilato

Cbz-Cl = bencil cloroformiato

CAN = nitrato de amonio cérico

SiO_2 = gel de sílice

SAX = Strong Anion Exchanger

SCX = Strong Cation Exchanger

Ar = argón

N_2 = nitrógeno

min = minuto(s)

h u hr = hora(s)

L = litro

ml = mililitro

176

µl = microlitro

µM = micromolar

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = moles

mmol = milimol(es)

meq = miliequivalente

TA = temperatura ambiente

sat o sat'd = saturado

ac. = acuoso

TLC = cromatografía de capa delgada

CLAR = cromatografía líquida de alta resolución

LC/EM = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masa

EM o Espec Mas = espectrometría de masa

RMN = resonancia magnética nuclear

datos espectrales de RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; br = amplio; t = triplete

pf = punto de fusión

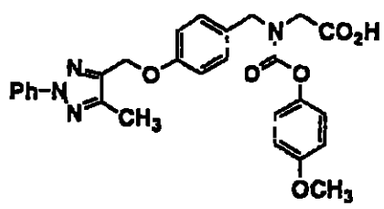
ee = exceso enantiomérico

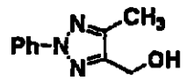
Los siguientes ejemplos representan las modalidades preferidas de la invención.

177

Ejemplo 1

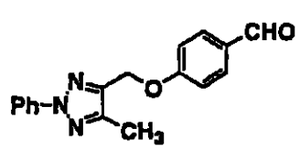
A.





A una solución a 0°C de ácido 4-metil-2-fenil-1,2,3-triazol-5-carboxílico (2.0 g; 9.8 mmol) en THF anhidro (30 ml) se agregó gota a gota borano en THF (29.5 ml de una solución 1 M; 29.5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la solución clara fue agitada a temperatura ambiente por 20 h, luego vertida en una mezcla de hielo/H_2O. La mezcla fue extraída con EtOAc (100 ml). La fase orgánica fue lavada con H_2O (50 ml), NaOH N1 acuoso (50 ml), H_2O ml (2 x 50 ml), secada (Na_2SO_4), y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte A (1.80 g; 100%) como cristales blancos.

B.

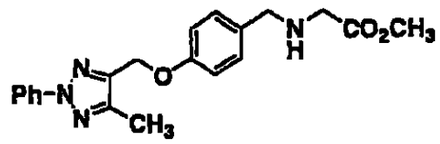


A una solución a 0°C del compuesto de la Parte A (300 mg; 1.71 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (232 mg; 1.90

178

mmol) y Ph_3P (524 mg; 2.0 mmol) en THF anhidro (15 ml) fue agregado gota a gota DEAD (400 µl; 2.2 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles fueron retirados *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte B (440 mg; 88%) como un sólido.

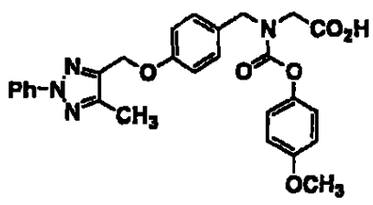
C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (100 mg; 0.34 mmol), clorhidrato del éster metílico de glicina (50 mg; 0.40 mmol) y Et_3N (50 mg; 0.50 mmol) en MeOH (2 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y $NaBH_4$ (18 mg; 0.50 mmol) fue agregado en porciones (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, luego dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte C (72 mg; 66%) como un aceite.

179

D.



Una solución del compuesto de la Parte C (10 mg; 0.032 mmol), 4-metoxifenil cloroformiato (6 mg; 0.032 mmol) y Et_3N (200 µl; 1.44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue disuelto en THF (2 ml) y fue agregado LiOH acuoso (0.5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A:30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 10 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de título (7 mg; 43%) como un sólido.

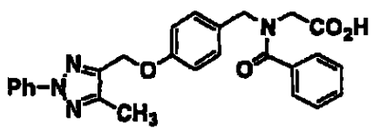
$[M + H]^+$= 503.2

^1H RMN ($CHCl_3$): δ 8 2.44 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.04-4.56 (2H, 2s), 4.58-4.68 (2H, 2s), 5.19-5.21 (2H, 2s), 6.85-6.92 (2H, m), 7.00-7.75 (4H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 7.44-7.48 (2 H, m),

180

8.00-8.02 (2H, m).

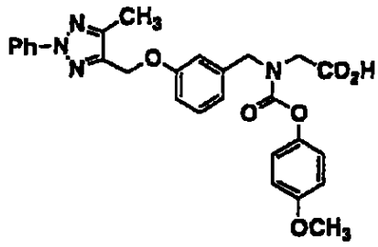
Ejemplo 2



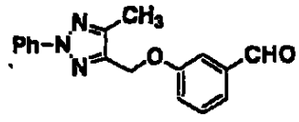
Una solución del compuesto de la Parte C del ejemplo 1 (10 mg; 0.032 mmol), cloruro de benzoilo (5 mg; 0.032 mmol) y Et_3N (200 µl; 1.44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue disuelto en THF (2 ml) y fue agregado LiOH acuoso (0.5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 10 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de título (9 mg; 60%) como un sólido.

181

Ejemplo 3

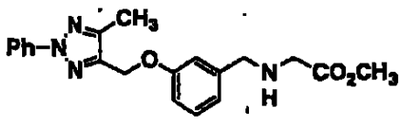


A



A una solución a 0°C del compuesto de la Parte A del ejemplo 1 (300 mg; 1.71 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (232 mg; 1.90 mmol) y Ph_3P (524 mg; 2.0 mmol) en THF (15 ml) fue agregado gota a gota DEAD (400 µl; 2.2 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte B (390 mg; 77%) como un sólido.

B.

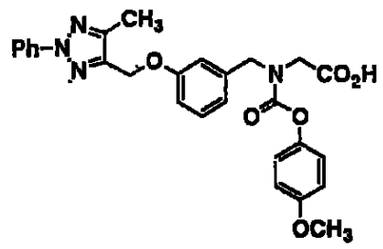


Una mezcla del compuesto de la Parte A (100 mg; 0.34 mmol), clorhidrato del éster metílico de glicina (50 mg;

182

0.40 mmol) y Et_3N (50 mg; 0.50 mmol) en MeOH (2 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y fue agregado en porciones $NaBH_4$ (18 mg; 0.50 mmol) (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, luego dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue secada ($NaSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte C (46 mg; 42%) como un aceite.

C.



Una solución del compuesto de la Parte B (10 mg; 0.032 mmol), 4-metoxifenil cloroformiato (6 mg; 0.032 mmol) y Et_3N (200 µl; 1.44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue disuelto en THF (2 ml) y fue agregado LiOH acuoso (0.5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue

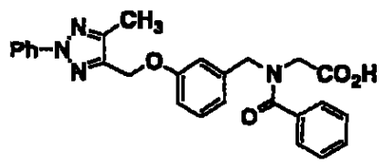
183

lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 10 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de título (4 mg; 26%) como un sólido.

$[M + H]^+$ = 503.2

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 2.44 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.07 ? (2H,), 4.63-4.72 (2H,), 5.20-5.22 (2H,), 6.85-7.05 (7H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.43-7.47 (2 H, m), 7.99-8.01 (2H, m)

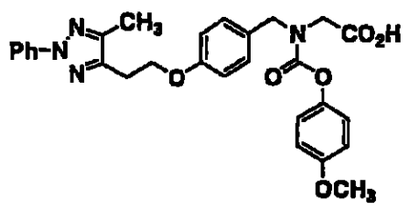
Ejemplo 4



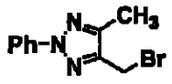
A una solución del compuesto de la Parte B del ejemplo 3 (10 mg; 0.032 mmol), cloruro de benzoilo (5 mg; 0.032 mmol) y Et_3N (200 µl; 1.44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue disuelto en THF (2 ml) y fue agregado LiOH acuoso (0.5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*.

El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 10 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de título (16 mg; 90%) como un sólido.

Ejemplo 5



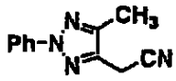
A.



A una solución del compuesto de la Parte A del ejemplo 1 (500 mg; 2.86 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) fue agregado PBr_3 (1.55 g; 2.86 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La reacción fue dividida entre EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica fue lavada sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso y agua, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte A (600 mg; 83%) como un sólido blanco.

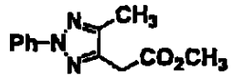
185

B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (600 mg; 2.38 mmol), KCN (300 mg; 2.50 mmol) y 18-corona-6 (200 mg; 0.76 mmol) en MeCN (10 ml) fue sometida a reflujo bajo atmósfera de N_2 por 2 h. CLAR indicó que todo el bromuro de inicio se había consumido en este punto. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte B (500 mg; 99%) como un aceite, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

C.

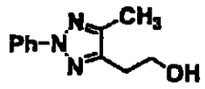


Una solución del compuesto de la Parte B (2.0 g; 10.0 mmol) en HCl concentrado (2.2 ml) y MeOH (35 ml) fue calentado en un tubo sellado por 3 h a 85°C. CLAR analítica mostró que la mezcla contenía 80% de producto, 10% de ácido y 10% de material de inicio. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 10:1 a 5:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte C (1.30 g; 56%) como un sólido

186

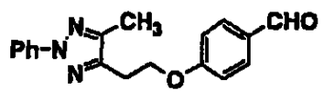
blanco.

D.



A la solución a -78°C del compuesto de la Parte C (1.30 g; 5.62 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota una solución de $LiAlH_4$ en THF (5.0 ml de una solución 1 M). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. En este punto, CLAR mostró que todo el material de inicio se había consumido. La reacción fue enfriada rápidamente por la adición cautelosa gota a gota de H_2O a 0°C. El sólido blanco resultante fue filtrado y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 2:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte D (1.0 g; 88%) como un sólido blanco.

E.

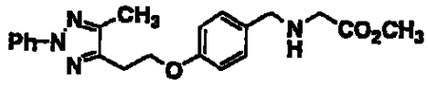


A una solución a 0°C del compuesto de la Parte D (100 mg; 0.49 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (61 mg; 0.50 mmol) y Ph_3P (140 mg; 0.53 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó gota a gota DEAD (95 µl; 0.60 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles fueron retirados

187

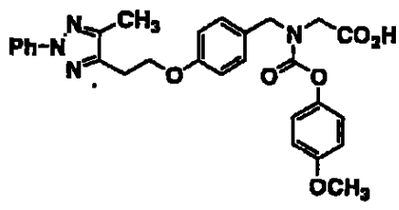
in vacuo y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 5:1 a 3:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte E (163 mg; 99%) como un sólido.

F.



Una mezcla del compuesto de la Parte E (100 mg; 0.33 mmol), clorhidrato del éster metílico de glicina (50 mg; 0.40 mmol) y Et_3N (70 μl; 0.50 mmol) en MeOH (2 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y a $NaBH_4$ (15 mg; 0.40 mmol) fue agregado en porciones (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, luego dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte F (100 mg; 80%) como un aceite.

G.



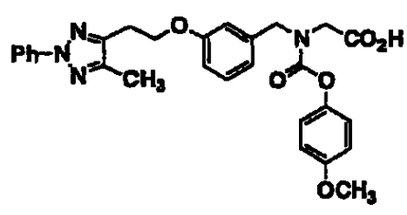
Una solución del compuesto de la Parte F (100 mg; 0.26 mmol), 4-metoxifenil cloroformiato (56 mg; 0.30 mmol) y

Et_3N (42 μl; 0.30 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue disuelto en THF (3 ml) y fue agregado LiOH acuoso (1.0 ml de una solución de 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 30 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 30 x 250 mm) para dar el compuesto de título (54 mg; 40%) como un sólido.

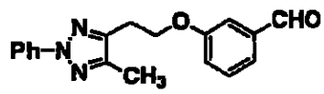
$[M + H]^+ = 517.3$

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 2.40 (3H, s), 3.17-3.20 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.02-4.03 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.55-4.60 (2H, ss), 6.81-6.92 (5H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.96-7.98 (2H, m).

Ejemplo 6

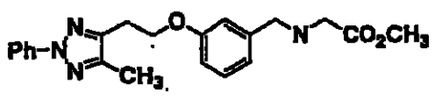


A.



A una solución a 0°C del compuesto de la Parte D del ejemplo 5 (100 mg; 0.49 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (61 mg; 0.50 mmol) y Ph_3P (140 mg; 0.53 mmol) en THF anhidro (2 ml), se agregó gota a gota DEAD (95 µl; 0.60 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles fueron retirados *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 5:1 a 3:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte A (45 mg; 30%) como un sólido.

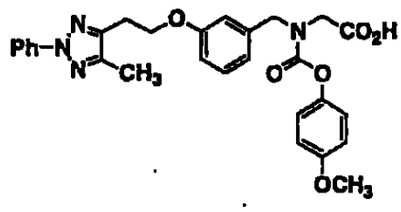
B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (50 mg; 0.33 mmol), clorhidrato de éster metílico de glicina (50 mg; 0.40 mmol) y Et_3N (70 µl; 0.50 mmol) en MeOH (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó $NaBH_4$ (15 mg; 0.40 mmol) en porciones (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos, luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó (NA_2SO_4) y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte F (100 mg; 81%) como un aceite.

C.



Una solución del compuesto de la Parte B (100 mg; 0.26 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (56 mg; 0.30 mmol) y Et_3N (42 µl; 0.30 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se disolvió en THF (3 ml) y se agregó LiOH acuoso (1.0 ml de una solución de 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de 1M HCl acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (NA_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 30 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna de 30 x 250 mm YMC ODS)

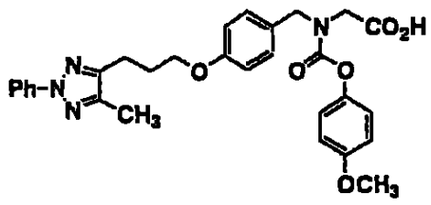
191

para dar el compuesto de título (26 mg; 19%) como un sólido.

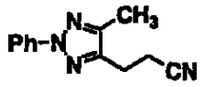
$[M + H]^+ = 517.3$

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 2.41 (3H, s), 3.18-3.20 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H, d, J = 4.4Hz), 4.28-4.32 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, ss), 6.80-6.91 (5H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.41-7.45 (2 H, m), 7.95-7.97 (2H, m)

Ejemplo 7



A.

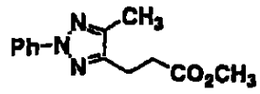


Una solución del compuesto de la Parte D del ejemplo 5 (900 mg; 4.43 mmol) en PBr_3 (5.0 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En este punto CLAR demostró que todo el material de inicio se había consumido. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue dividido entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; hexano: EtOAc)

192

para dar el bromuro crudo (427 mg; 36%). Una mezcla de este material, KCN (290 mg; 4.43 mmol) y 18-corona-6 (1.2 g; 4.54 mmol) en MeCN (5 ml) fue sometió a reflujo bajo atmósfera de N_2 por 2 h. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó (NA_2SO_4) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte A (300 mg; 88%) como un aceite, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

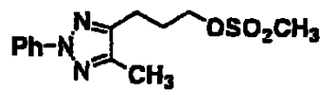
B.



Una solución del compuesto de la Parte A (300 mg; 1.41 mmol) en HCl concentrado (2 ml) y MeOH (5 ml), fue calentada a 85°C en un tubo sellado durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se dividió entre EtOAc (20 ml) y exceso de NaOH 1 M acuoso y $NaHCO_3$ 1 M acuoso. El extracto orgánico fue lavado con H_2O, secado (NA_2SO_4) y concentrado *in vacuo*. El residuo fue tratado con trimetilsilildiazometano (1 ml de una solución de 2.0 M en hexanos; 2.0 mmol) y MeOH (3 ml) durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; 4:1 hexano: EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (260; 99%) como un aceite incoloro.

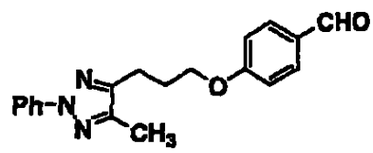
193

C.



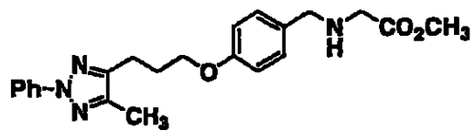
A una solución 0°C del compuesto de la Parte B (260 mg; 1.06 mmol) en THF (10 ml) se agregó gota a gota una solución de $LiALH_4$ en THF (1.0 ml de una solución 1 M; 1.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. En este punto TLC demostró que la reacción se completó. La reacción fue enfriada rápidamente a 0°C agregando gota a gota H_2O (0.5 ml). Los sólidos fueron filtrados y el filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar el alcohol crudo como un aceite. A una solución a 0°C de este material y Et_3N (101 mg; 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (121 mg; 1.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en tal punto TLC indicó que todo el material de inició se había consumido. La mezcla fue dividida entre EtOAc y H_2O, y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte C (325 mg; 99%) como un aceite. Este material crudo fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D.



Una mezcla del compuesto de la Parte C (150 mg; 0.51 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (62 mg; 0.51 mmol) y K_2CO_3 (210 mg; 1.53 mmol) en DMF (1 ml), fue calentada a 100°C en un baño de aceite durante 2 h. En este punto CLAR indicó que todo el material de inició se había consumido. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertida en hielo-agua (20 ml) y agitada por 10 minutos. El precipitado sólido fue colectado, secado bajo vacío, y recristalizado a partir de tolueno/hexanos para proporcionar el compuesto de la Parte D (162 mg; 90%) como un sólido.

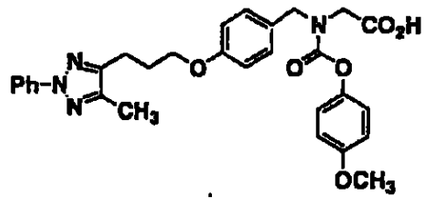
E.



Una mezcla del compuesto de la Parte D (174 mg; 0.543 mmol), clorhidrato del éster metílico de glicina (68 mg; 0.54 mmol) y Et_3N (72 µl; 0.54 mmol) en MeOH (4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a $NaBH_4$ (20 mg; 0.54 mmol) se agregó en porciones (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura

ambiente durante 30 minutos, luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó (NA_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de manera gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte E (176 mg; 82%) como un aceite.

F.



Una solución del compuesto de la Parte E (25 mg; 0.063 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (12 mg; 0.065 mmol) y Et_3N (28 μl; 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se disolvió en THF (1 ml) y se agregó LiOH acuoso (100 μl de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O/10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) durante 30 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 30 x 250 mm)

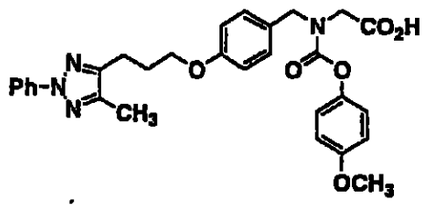
para dar el compuesto de título (20 mg; 60%) como un sólido.

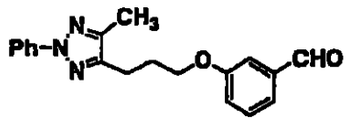
$[M + H]^+ = 531.3$

^1H RMN ($CDCl_3$): δ 2.21 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (4H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 6.85-6.91 (5H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.39-7.48 (2 H, m), 7.95-7.97 (2H, d, J = 7.9 Hz)

Ejemplo 8

A.

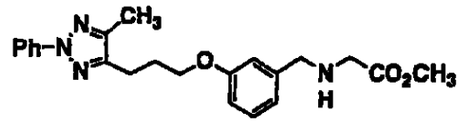




Una mezcla del compuesto de la Parte C del ejemplo 7 (150 mg; 0.51 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (62 mg; 0.51 mmol) y K_2CO_3 (210 mg; 1.53 mmol) en DMF (1 ml), fue calentada a 100°C en un baño de aceite por 2 h. En este punto, CLAR indicó que todo el material de inició se había consumido. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (20 ml) y se agitó durante ~10 minutos. El precipitado sólido fue colectado, lavado con agua fría (2 x 5 ml), secado bajo vacío, y recristalizado a partir de tolueno/hexanos para proporcionar el compuesto de la Parte A

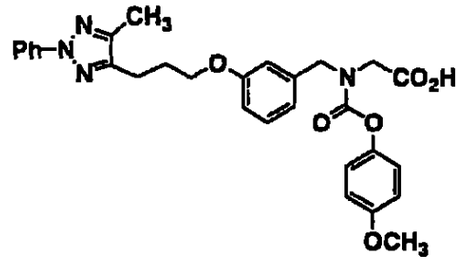
(174 mg; 90%) como un sólido.

B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (174 mg; 0.543 mmol), clorhidrato del éster metílico de glicina (68 mg; 0.54 mmol) y Et_3N (72 µl; 0.54 mmol) en MeOH (4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó $NaBH_4$ (20 mg; 0.54 mmol) en porciones (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó (NA_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de manera gradual de 3:1 a 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (180 mg; 84%) como un aceite.

C.



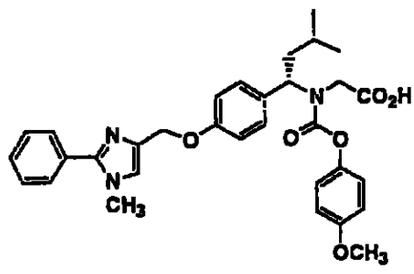
Una solución del compuesto de la Parte B (25 mg; 0.063 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (12 mg; 0.065 mmol) y Et_3N (28 µl; 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se completó por TLC en este punto. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se disolvió en THF (1 ml) y se agregó LiOH acuoso (100 µl de una solución 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (NA_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70% A: 30% B a 0% A: 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0.1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0.1% TFA) por 30 minutos en 25 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 30 x 250 mm) para dar el compuesto de título (15 mg; 45%) como un sólido.

$[M + H]^+ = 531.3$

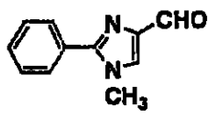
^1H RMN ($CDCl_3$): δ 2.21 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, S), 4.03 (4H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 6.84-6.89 (5H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.40-7.45 (2 H, m), 7.94-7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz).

Ejemplo 9

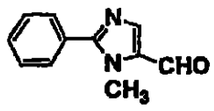


199

A y B.

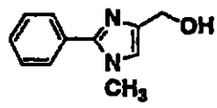


A una solución de 4-formil-2-fenilimidazol (100 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó KOH acuoso (2 ml de una solución al 30%), seguido por sulfato de dimetilo (66 µl, 0.70 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio (10 mg; 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después dividida entre EtOAc y agua; la fase orgánica fue lavada con salmuera y después concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 1:1 hexano: EtOAc a 100% de EtOAc) para dar 1-metil-2-fenil-imidazol-5-carboxaldehído como un sólido (45 mg; 42%; 1er producto para eluir; compuesto de la Parte A) y el producto isomérico del compuesto de la Parte B



(35 mg; 32%; 2° producto para eluir) como un sólido.

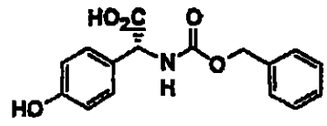
C.



A una solución del compuesto de la Parte A (50 mg,

0.27 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó $NaBH_4$ (30 mg; 0.79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción fue enfriada rápidamente con exceso de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml). Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte C como un sólido blanco (37 mg, 75%).

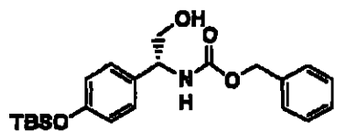
D.



A una solución de (D)-4-hidroxifenilglicina (20.0 g; 120 mmol) en MeOH (400 ml) se agregó gota a gota clorotrimetilsilano (30.4 ml; 240 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 74 h, luego se concentró *in vacuo*. A una solución del residuo en dioxano/H_2O (400 ml de una solución 1:1) se agregó sucesivamente $NaHCO_3$ (30.2 g; 359 mmol) y cloroformiato de bencilo (18.8 ml; 132 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró *in vacuo*. El residuo fue dividido entre H_2O y EtOAc; la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte D (39.5 g). Este material fue recristalizado a

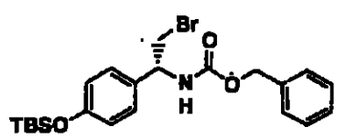
partir de hexano:EtOAc para dar el compuesto puro de la Parte D (37.5 g; 99%) como cristales blancos.

E.



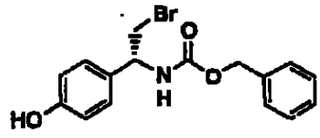
A una solución del compuesto de la Parte D (20 g; 63.5 mmol) en DMF (127 ml) se agregó sucesivamente cloruro de terc-butildimetilsililo (14.4 g; 95 mmol) e imidazol (6.50 g; 95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (318 ml) y enfriado a 0°C; una solución de borohidruro de litio (76.2 ml de una solución 2 M en THF; 152 mmol) fue agregada gota a gota. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego enfriada rápidamente por la adición lenta de exceso de MeOH. Los volátiles se retiraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte E.

F.

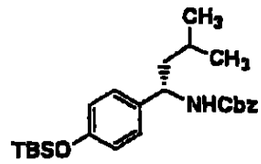


202

A una solución a 0°C del compuesto crudo de la Parte E (teóricamente 63.5 mmol) en CH_2Cl_2 (212 ml) se agregó sucesivamente Et_3N (8.9 ml; 63.5 mmol) y cloruro de metansulfonilo (4.90 ml; 63.5 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 1 h, después dividida entre CH_2Cl_2 y HCl 1N acuoso. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), después concentrada *in vacuo* para dar el mesilato crudo. Este material se disolvió en acetona (212 ml) y se agregó bromuro de litio (9.0 g; 104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche, después enfriada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% de hexano hasta 100% de EtOAc) para dar el compuesto de la Parte F (1.15 g; 4% en 4 etapas) así como 1.44 g de fenol desprotegido; 7% en 4 etapas)



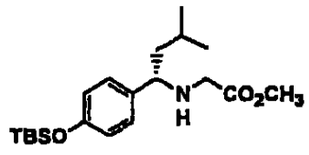
G.



A una suspensión a -78°C de CuCN (650 mg; 7.26 mmol) en THF seco recientemente destilado (24.2 ml) bajo

argón, se agregó gota a gota isopropil-litio (20.4 ml de una solución 0.7 M en hexano; 14.5 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a 0°C, en cuyo punto se obtuvo una solución clara del reactivo de cianocuprato. La solución se enfrió a -50°C (baño con hielo de ciclohexanona-seca) y se agregó gota a gota el compuesto de la Parte F (1.12 g; 2.42 mmol) en THF seco (6.9 ml). La mezcla resultante se dejó calentar de -50°C a 10°C en 4 horas, luego se enfrió rápidamente por la adición lenta de una solución acuosa de 9:1 NH_4Cl acuoso saturado:NH_4OH concentrado. La mezcla fue agitada vigorosamente hasta que la mayoría de los sólidos se disolviera, luego dividida entre H_2O y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte G (317 mg; 31%) como un aceite incoloro claro.

H.

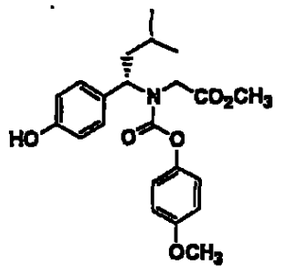


Una mezcla del compuesto de la Parte G (317 mg; 0.742 mmol) y 10% Pd/C (159 mg) en MeOH (3.7 ml) se agitó bajo atmósfera de H_2 (globo) a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador fue filtrado (Celite®) y el filtrado fue

204

concentrado *in vacuo*. Una solución de la amina libre cruda resultante, Et_3N (114 µl; 0.81 mmol) y bromoacetato metílico (77 µl; 0.81 mmol) en THF (9.3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida entre EtOAc y H_2O; la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte H.

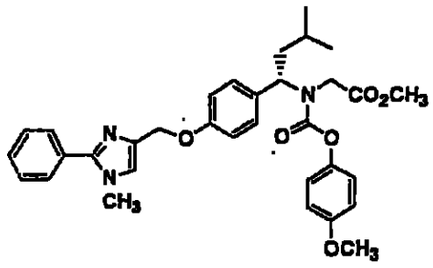
I.



A una solución del compuesto crudo de la Parte H anteriormente mencionado (teóricamente 0.742 mmol) y $NaHCO_3$ (125 mg; 1.48 mmol) en dioxano:H_2O (7.4 ml de una solución 1:1), se agregó cloroformiato de 4-metoxifenilo (220 µl; 1.48 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N acuoso y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El producto crudo de fenol TBS-protegido se disolvió en THF (3 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml de una solución 1M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual fue dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica

fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 70:30 A:B a 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 12 minutos de ejecución a 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para proporcionar el compuesto de la Parte I (117 mg; 39% en 4 etapas) como un aceite.

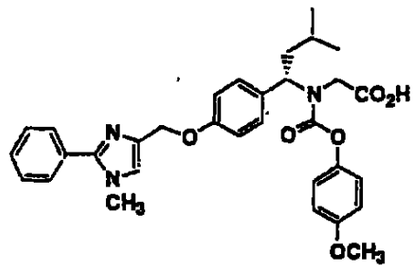
J.



A una solución a 65°C del compuesto de la Parte I (10 mg; 0.025 mmol), compuesto de la Parte B (10 mg; 0.05 mmol) y Ph_3P (16 mg; 0.063 mmol) en tolueno (2 ml), se agregó gota a gota azodicarboxilato de dietilo (10 µl; 0.063 mmol). La reacción se agitó a 65°C por 2 días, luego fue dividida entre EtOAc/Hex (1:1) y agua (15 ml cada uno). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 50:50 A:B a 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH: H_2O:TFA) para dar el compuesto de la Parte J (2.5 mg; 18%) como un sólido.

206

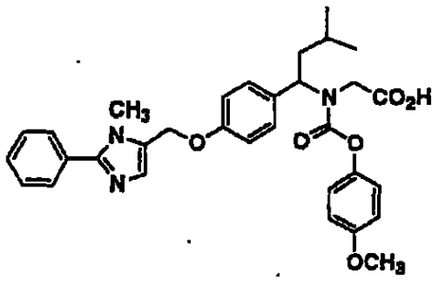
K.



Una solución del compuesto de la Parte J (2.5 mg; 0.0043 mmol) y $LiOH.H_2O$ (1 mg; 0.024 mmol) en H_2O/THF, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y exceso de HCl 1M acuoso. La fase orgánica fue lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (usando las mismas condiciones que para la purificación del compuesto de la Parte J) para dar el compuesto de título (0.5 mg; 21%) como un sólido:

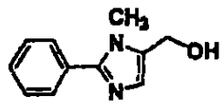
$[M + H]^+ = 558.2$

Ejemplo 10



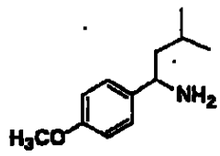
207

A.



A una solución del compuesto de la Parte B del ejemplo 9 (136 mg, 0.73 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó $NaBH_4$ (60 mg; 1.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción fue enfriada rápidamente con exceso de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo fue dividido entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte A como un aceite (110 mg, 80%).

B.

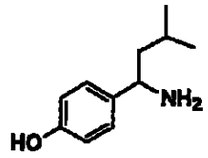


A una solución a temperatura ambiente de 4-metoxibenzonitrilo (13 g; 98 mmol) en THF (200 ml) bajo argón, se agregó sucesivamente CuCl (250 mg; 2.5 mmol) y bromuro de isobutil magnesio (50 ml de una solución 2 M en Et_2O; 100 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 2 h, después enfriada a temperatura ambiente. Se agregó en porciones hidruro de litio aluminio (3.50 g; 18.4 mmol),

208

después de lo cual la mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 2 horas más , después enfriada a temperatura ambiente y agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada rápidamente por la adición lenta gota a gota de EtOAc (50 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido por la adición de THF (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego fue filtrada. Los sólidos residuales fueron lavados con EtOAc y los filtrados combinados fueron concentrados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc (500 ml) y NaOH 1 N acuoso (200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte B (19 g; 100%) como un aceite amarillo.

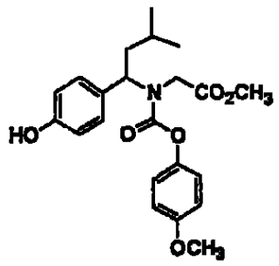
C.



A una solución a 0°C del compuesto crudo de la Parte B (18 g; 93 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) bajo argón, se agregó gota a gota BBr_3 (30 ml; 320 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego fue enfriada a -78°C. Se agregó CH_2Cl_2 (200 ml), seguido por la adición lenta gota a gota de MeOH (30 ml). Después de que la adición se completó,

la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después enfriada a 0°C. MeOH adicional (100 ml) se agregó cautelosamente, seguido por el 15% de HCl acuoso (150 ml). Los solventes orgánicos fueron retirados *in vacuo* para dar ~150 ml de solución acuosa, que se enfrió a 0°C y basificada cautelosamente con exceso de solución concentrada de hidróxido de amonio (hasta pH ~10). El precipitado blanco resultante fue lavado sucesivamente con H_2O, THF y EtOAc y secado para dar el compuesto crudo de la Parte C (9.0 g; 54%) como un sólido blanco.

D.

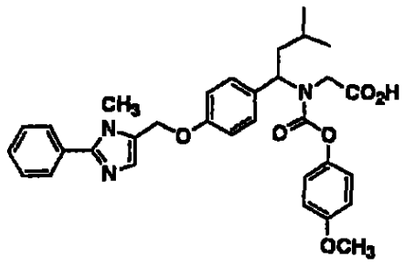


A una solución del compuesto de la Parte C (800 mg; 4.47 mmol) en THF/MeOH (20 ml de una solución 1:1), se agregó sucesivamente Et_3N (1 ml; 6.4 mmol) y bromoacetato de metilo (800 µl; 8.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en tal punto la reacción se completó ~80% por CLAR analítica. $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml) luego se agregó, seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de 4-metoxi-fenilo (1.10 ml; 7.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos,

210

después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y Et_2O (100 ml). La fase orgánica fue lavada con HCl 1 N acuoso y salmuera, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte D (400 mg; 27%) como un sólido blanco.

E.



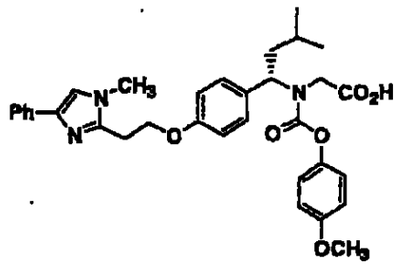
A una solución a 65°C del compuesto de la Parte D (53 mg; 0.13 mmol), compuesto de la Parte A (50 mg; 0.27 mmol) y Ph_3P (84 mg; 0.33 mmol) en tolueno (6 ml), se agregó gota a gota azodicarboxilato de dietilo (51 µl; 0.33 mmol). La reacción se agitó a 65°C por 2 días, luego fue dividida entre EtOAc/Hex (1:1) y agua (25 ml cada uno). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (como para la purificación del compuesto de la Parte J del ejemplo 9) para dar el intermediario éster. Este material fue sometido a hidrólisis mediada por hidróxido de litio (como para el compuesto del ejemplo 9) y el producto crudo fue purificado por CLAR

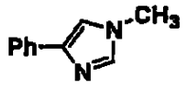
preparativa (como para el compuesto de la Parte J del ejemplo 9) para proporcionar el compuesto de título (30 mg; 36%) como un aceite.

$[M + H]^+ = 558.2$

Ejemplo 11

A.

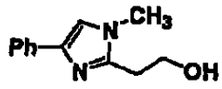




Una mezcla de 4-fenil imidazol (1.15 g; 8 mmol) y anhídrido acético (1.85 ml, 20 mmol) en tolueno (6 ml), fue calentada a 80°C por 1.5 h. En este punto, fue agregada una solución de yodometano (1.25 ml; 20 mmol) en tolueno (6 ml) y la mezcla de reacción fue calentada en un tubo sellado a 140°C durante la noche. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se tomó en CH_2Cl_2 (40 ml). El material insoluble fue filtrado y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 99:1 a 95:5 CH_2Cl_2:MeOH) para dar el compuesto de la Parte A (650 mg; 51%) como un sólido amarillo.

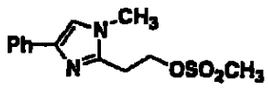
212

B.



A la solución a -78°C del compuesto de la Parte A (650 mg; 4.11 mmol) en THF anhidro (8.5 ml), se agregó gota a gota n-BuLi (1.9 ml de una solución 2.5 M en hexanos; 4.75 mmol). La reacción se agitó a -78°C por 15 minutos, después de lo cual se agregó óxido de etileno (3 ml; 580 mmol; licuado por enfriamiento en hielo seco/acetona). La mezcla de reacción se dejó calentar gradual a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se dividió entre agua y Et_2O (60 ml cada uno). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% CH_2Cl_2 a 92:8 CH_2Cl_2:MeOH) para proporcionar el compuesto de la Parte B (200 mg; 24%) como un sólido blanco.

C.

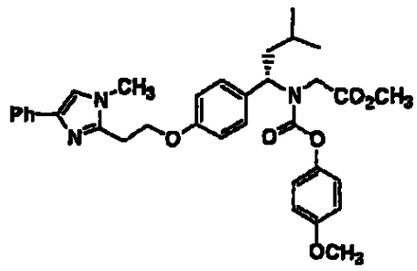


A la solución a 0°C del compuesto de la Parte B (30 mg; 0.15 mmol) y Et_3N (25 µl; 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), se agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (14 µl; 0.18

213

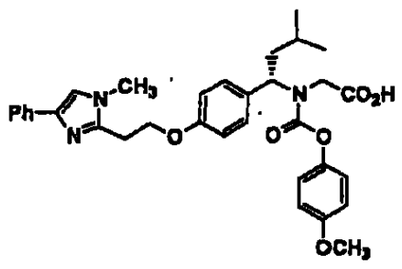
mmol). La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, después de lo cual TLC (hexano:EtOAc 1:1) indicó que la reacción se completó. Los volátiles se retiraron *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte C (38 mg; 91%) el cual fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D.



Una mezcla del compuesto crudo de la Parte C (38 mg; 0.14 mmol), compuesto de la Parte H del ejemplo 9 (10 mg; 0.025 mmol) y K_2CO_3 (7 mg; 0.05 mmol) en MeCN (2 ml), fue calentada a reflujo durante 19 h. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 50% A: 50% B a 100% B (A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) por 12 minutos en 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de la Parte D (9 mg; 61%) como jarabe.

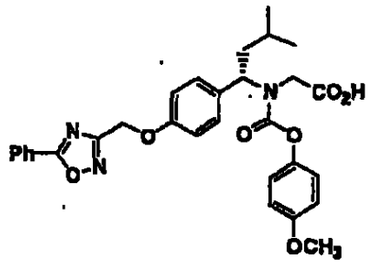
E.



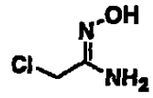
Una solución del compuesto de la Parte D (9 mg; 0.015 mmol) y $LiOH.H_2O$ (7 mg; 0.15 mmol) en THF y H_2O (1 ml cada uno), se agitó a temperatura ambiente durante 44 h. La solución fue acidificada a pH 5 con HCl 1 N acuoso, luego extraída con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (como para el compuesto de la Parte D) para dar, después de la liofilización del dioxano, el compuesto de título (6 mg; 68%) como un sólido blanco.

$[M + H]^+ = 572.3$

Ejemplo 12



A.

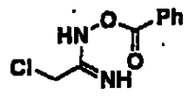


A una mezcla agitada vigorosamente de cloroacetonitro (7.5 g; 0.10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6.95 g; 0.10 mmol) en H_2O (25 ml), se agregó cuidadosamente Na_2CO_3 (5.3 g; 0.05 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción a $\leq$ 30°C. La mezcla después se

215

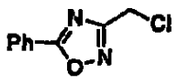
agitó a 30°C por 15 minutos, después extraída con Et_2O (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte A (6.9 g; 64%) como un sólido blanco.

B.



A una mezcla a 0°C del compuesto de la Parte A (1.0 g; 9.0 mmol) y K_2CO_3 (870 mg; 6.3 mmol) en acetona (45 ml), se agregó gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1.0 ml; mmol 9.0) en acetona (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue dividido entre H_2O y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte B (1.50 g; 76%) como un sólido blanco.

C.

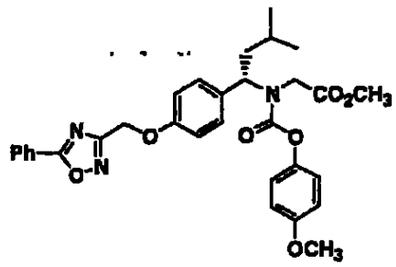


Una solución del compuesto crudo de la Parte B (1.50 g) en HOAc (25 ml), fue calentada a reflujo durante 1.5 h, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre H_2O (40 ml) y EtOAc (50 ml); la fase orgánica fue lavada con H_2O (2 x 40 ml), $NaHCO_3$

216

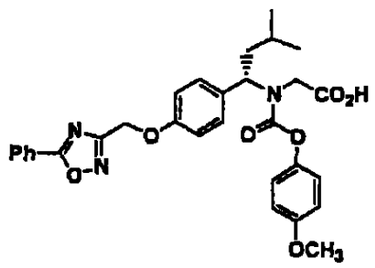
acuoso saturado (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 4:1 a 7:3 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte C(840 mg; 61%) como un sólido blanco.

D.



Una mezcla del compuesto crudo de la Parte C (20 mg; 0.10 mmol), compuesto de la Parte H del ejemplo 9 (8 mg; 0.02 mmol) y K_2CO_3 (5 mg; 0.03 mmol) en MeCN (5 ml), fue calentada a reflujo durante 1.5 h. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 60:40 A:B a 100%B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 12 minutos de ejecución @ 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm) para dar el compuesto de la Parte D (8 mg; 72%) como un jarabe.

E.



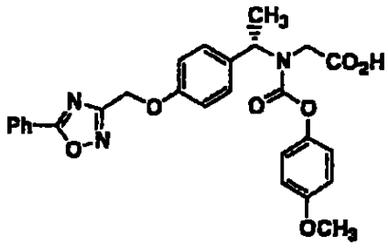
217

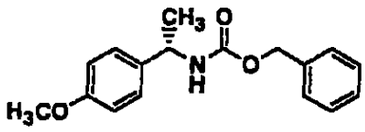
Una solución del compuesto de la Parte D (8 mg; 0.014 mmol) y $LiOH.H_2O$ (3 mg; 0.07 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0.5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución fue acidificada a pH 5 con HCl 1 N acuoso, después extraída con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (las mismas condiciones que para el compuesto de la Parte D) para dar el compuesto de título (6 mg; 77%) como un jarabe incoloro.

$[M + H]^+ = 546.2$

Ejemplo 13

A.

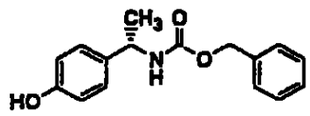




A una mezcla a temperatura ambiente de (S)-1-(4-metoxifenilo)-etilamina (5.45 g, 36 mmol) en THF (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (6.05 g en 25 ml de H_2O), se agregó gota a gota cloroformiato de bencilo (6.20 ml; 43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; la fase

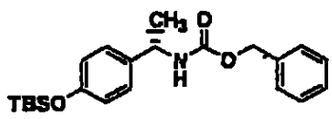
orgánica fue aislada y concentrada *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y H_2O (100 ml cada uno); la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$), y concentrada *in vacuo* aproximadamente 30 ml de volumen. Un volumen equivalente de hexano (30 ml) se agregó y el compuesto de la Parte A (9.12 g; 89%) se cristalizó como agujas incoloras.

B.



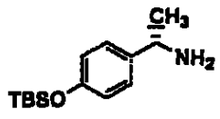
A la solución a -78°C del compuesto de la Parte A (2.50 g; 8.8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (11 ml), se agregó gota a gota una solución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (11.4 ml de una solución 1.0 M; 11.4 mmol) durante 25 minutos. La reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó a 0°C por 6 h, luego se enfrió rápida y cuidadosamente a -78°C por la adición gota a gota de exceso de MeOH (6 ml). La solución se dejó calentar a 0°C y se agitó a 0°C por 5 minutos. La solución fue dividida entre CH_2Cl_2 (60 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica fue lavada sucesivamente con salmuera y 5% de $NaHCO_3$ acuoso (50 ml cada uno), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de forma gradual de 4:1 a 1:1 hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte B (1.30 g; 63% de rendimiento basado en 650 mg (26%) del compuesto de la Parte A sin reaccionar recuperado) como un sólido blanco.

C.



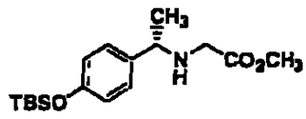
Una mezcla de cloruro de terc-butildimetilsililo (357 mg; 2.36 mmol), compuesto de la Parte B (535 mg; 1.97 mmol) e imidazol (161 mg; 2.36 mmol) en DMF (5 ml), se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se dividió entre EtOAc (20 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), secó (Na_2SO_4), y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; hex:EtOAc 3:1) para dar el compuesto de la Parte C (320 mg; 42%) como un aceite además del fenol de inicio recuperado (150 mg; 20%).

D.



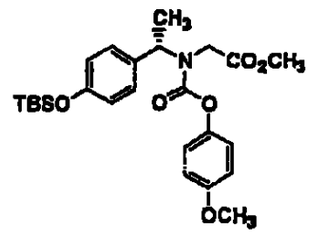
Una mezcla del compuesto de la Parte C (320 mg; 0.83 mmol) y 10% de paladio en carbono (30 mg) en MeOH (30 ml), se agitó bajo atmósfera de H_2 (globo) a temperatura ambiente durante 1 h, en tal punto la reacción se completó por CLAR. El catalizador se filtró a través de Celite® y el filtrado fue concentrado in vacuo para dar el compuesto de la Parte D (230 mg) como un sólido blanco que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E.



Una solución del compuesto de la Parte D (230 mg), bromoacetato de metilo (86 μL; 0.91 mmol) y 0.91 mmol) y Et_3N (127 μl; 0.91 mmol) en THF (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción fue dividida entre H_2O y EtOAc (30 ml) cada uno. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de forma gradual de hex:EtOAc 9:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto de la Parte E (177 mg; 66% en 2 etapas) como un aceite.

F.

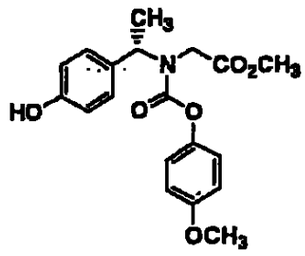


A una solución del compuesto de la Parte E (9.0 g; 27.9 mmol), $NaHCO_3$ (4.70 g; 55.8 mmol) en THF:H_2O (240 ml de una solución 1:1), se agregó gota a gota una solución de cloroformiato de 4-metoxifenilo (5.0 ml; 33.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego fue dividida entre EtOAc (250 ml) y H_2O (200 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (200 ml), secada ($MgSO_4$) y

224

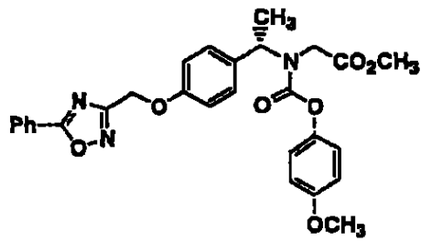
concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de forma gradual de 9:1 a 7:3 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto puro de la Parte F(12.5 g; 95%).

G.



A una solución del compuesto de la Parte F (12.5 g; 26.4 mmol) en THF (100 ml), se agregó gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (32 ml de una solución 1 M en THF; 32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego fue dividida entre EtOAc (250 ml) y H_2O (200 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (200 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente de forma gradual de 9:1 a 3:2 hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte G (8.0 g; 84%) como un jarabe.

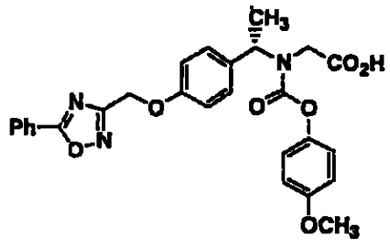
H.



222

Una mezcla del compuesto crudo de la Parte C del ejemplo 12 (20 mg; 0.10 mmol), compuesto de la Parte G (8 mg; 0.02 mmol) y K_2CO_3 (5 mg; 0.03 mmol) en MeCN (5 ml), fue calentada a reflujo durante 1.5 h. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (las mismas condiciones que para el compuesto de la Parte D del ejemplo 12) para dar el compuesto de la Parte H (8 mg; 72%) como un jarabe.

I.

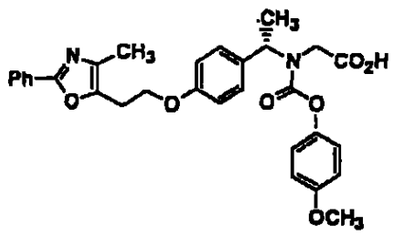


Una solución del compuesto de la Parte H (8 mg; 0.014 mmol) y $LiOH.H_2O$ (3 mg; 0.07 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0.5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución fue acidificada a pH 5 con HCl 1 N acuoso, después extraída con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (las mismas condiciones que para el compuesto de la Parte D del ejemplo 12) para dar el compuesto de título (6 mg; 77%) como un jarabe incoloro.

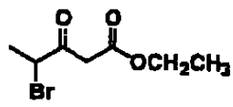
$[M + H]^+ = 504.2$

223

Ejemplo 14

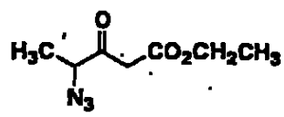


A.



A una solución a 0°C de propionilacetato de etilo (10.0 g, 69.4 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml), se agregó gota a gota una solución de Br_2 (3.6 ml; 69.4 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 0.5 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Luego fue burbujeado aire en la mezcla por 1 h. Los volátiles luego se retiraron *in vacuo* para producir un residuo aceitoso para proporcionar el compuesto crudo de la Parte A (15.3 g, >95% de rendimiento) como un aceite que fue utilizado en la reacción siguiente sin purificación adicional.

B.

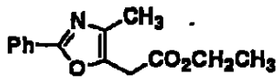


Una mezcla del compuesto de la Parte A (400 mg;

224

1.79 mmol) y azida de sodio (136 mg; 2.09 mmol) en acetona (6 ml) y H_2O (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 50°C por 1 h. En este punto, CLAR analítica mostró que el material de inició se había consumido. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue dividido entre H_2O y CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo desde hexano a 1:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte B (280 mg; 85%) como un aceite amarillo pálido.

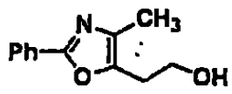
C.



A una solución del compuesto de la Parte B (100 mg; 0.54 mmol) en dioxano (4 ml) se agregó Ph_3P unido a resina (540 mg de 3 mmol/g de resina; 3 equivalentes). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de benzoilo (70 µl; 0.60 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 2 h, en tal punto la reacción se completó por CLAR. La reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de hexano a 1:1 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de la Parte C (62 mg; 50%) como un aceite incoloro.

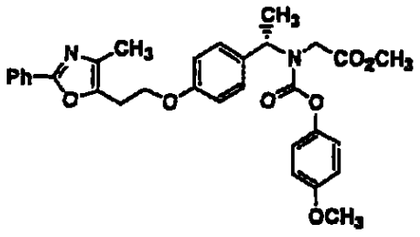
225

D.



A una solución a 0°C de $LiAlH_4$ (1.0 ml de una solución 1 M; 1 mmol), se agregó gota a gota una solución del compuesto de la Parte C (75 mg; 0.031 mmol) en THF. Después de 30 minutos a 0°C, la reacción fue enfriada rápida y cautelosamente con H_2O, seguido por la adición de NaOH acuoso (2 ml de una solución 3N). Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo fue dividido entre H_2O y CH_2Cl_2. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2X). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo desde 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte D (55 mg; 89%) como un aceite incoloro.

E.

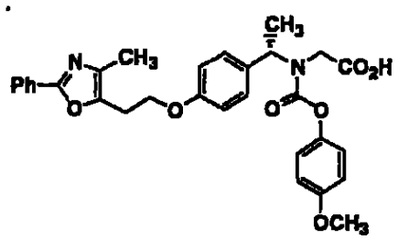


A una solución a 0°C del compuesto de la Parte D (20 mg; 0.098 mmol), compuesto de la Parte G del ejemplo 13 (33 mg; 0.092 mmol) y Ph_3P (40 mg; 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó gota a gota una solución de DEAD (31 µl; 0.20 mmol)

226

en CH_2Cl_2 (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se retiraron *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo a partir de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte E (32 mg; 61%) como un aceite incoloro.

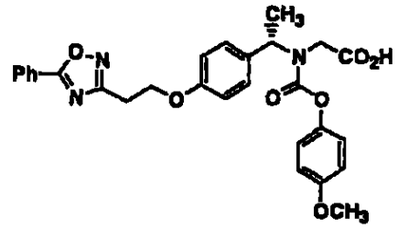
F.



Una solución del compuesto de la Parte E (16 mg; 0.029 mmol) en LiOH acuoso (0.5 ml de una solución 2N) y MeOH/THF (0.5 ml cada uno) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los solventes orgánicos fueron retirados *in vacuo* y la fase acuosa fue acidificada a pH 2 con HCl 1 N acuoso. El precipitado blanco resultante fue colectado por filtración y secado para dar el compuesto de título (9 mg; 60%) como un sólido blanco.

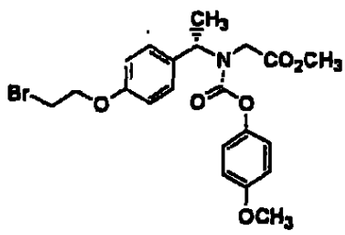
$[M + H]^+ = 531.2$

Ejemplo 15



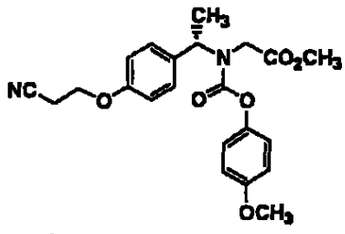
227

A.



Una mezcla del compuesto de la Parte G del ejemplo 13 (3.5 g; 9.75 mmol), 1,2-dibromoetano (4.2 ml; 49 mmol) y K_2CO_3 (2.2 g; 15.6 mmol) en MeCN (32.5 ml) fue calentada a 90°C por 15 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre H_2O y EtOAc; la fase orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hexano a 1:1 hexano:EtOAc durante 45 minutos; luego 1:1 hexano:EtOAc a 100% EtOAc alrededor de 10 minutos) para proporcionar el compuesto de la Parte A (2.0 g; 44%; 66% basado en el material de inicio recuperado) como un aceite.

B.

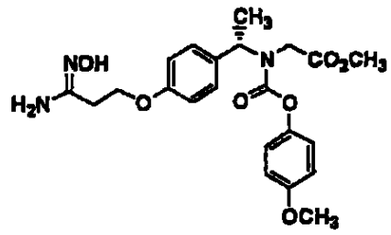


Una mezcla del compuesto de la Parte A (2.0 g; 4.3 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (3.5 g; 12.9 mmol) en CH_2Cl_2 (21.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo se

228

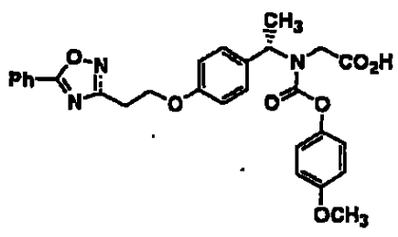
cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hexano a 1:1 hexano:EtOAc alrededor de 45 minutos, luego 1:1 hexano:EtOAc a 100% EtOAc durante 10 minutos) para proporcionar el compuesto de la Parte B (1.49 g; 84%) como un aceite.

C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (450 mg; 1.14 mmol) e hidroxilamina (230 mg de una solución acuosa al 50% p/p) en MeOH:H_2O (8.4 ml de una solución 2:1) fue calentada a 95°C por 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 70 30 A:B a 100% B por 25 minutos @ 25 ml/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 30 x 250 mm; tiempo de retención = 17.1 minutos) para proporcionar el compuesto de la Parte C (390 mg; 77%) como un aceite.

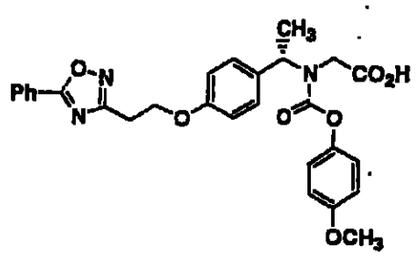
D.



229

A una solución del compuesto de la Parte C (43 mg; 0.097 mmol) en piridina (970 µl) se agregó cloruro de benzoilo (100 µl; 0.86 mmol). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 115°C por 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y dividió entre H_2O y EtOAc. La fase orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 60:40 A:B a 100% B por 25 minutos, luego mantenido a 100% B por 10 minutos en 25 mL/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 30 x 250 mm; tiempo de retención = 29.4 minutos) para proporcionar el compuesto de la Parte D (12 mg; 23%) como un aceite.

E.

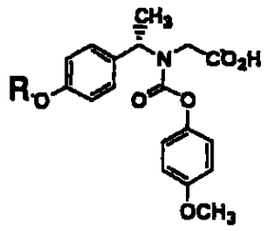


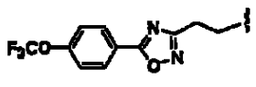
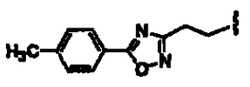
Una solución del compuesto de la Parte D (6 mg; 0.011 mmol) y $LiOH.H_2O$ (2.4 mg; 0.06 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. EtOAc se agregó y la mezcla fue acidificada a pH 2 con HCl 1 N acuoso; la fase orgánica fue lavada con H_2O y salmuera,

secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (de 70:30 A:B a 100% B por 10 minutos, luego mantenido a 100% B por 5 minutos en 20 ml/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm; tiempo de retención = 11.2 minutos) para dar el compuesto de título (4.0 mg; 68%) como un aceite. [M + H] = 518.2

Ejemplos 16 a 17

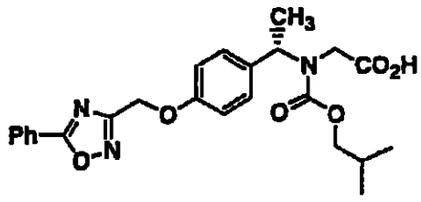
Los ácidos de feniloxadiazol carbamato siguientes fueron sintetizados de acuerdo a la secuencia sintética descrita por el ejemplo 15:



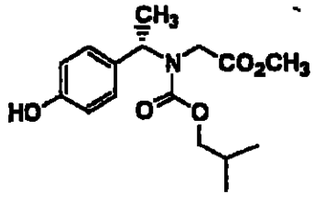
Ejemplo No.	R	[M+H]⁻
16		602.2
17		532.2

231

Ejemplo 18



A.

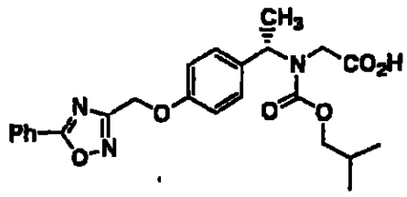


A una solución del compuesto de la Parte E del ejemplo 13 (3.60 g; 11.1 mmol), $NAHCO_3$ (1.21 g; 14.4 mmol) en dioxano:H_2O (75 ml de una solución 2:1) se agregó gota a gota cloroformiato de isobutilo (1.87 ml; 14.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se dividió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar TBS-fenol carbamato crudo. Este material se disolvió en THF (50 ml) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (4.17 ml de una solución acuosa al 75%). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 9:1 a 2:3 hexano:EtOAc durante 40 minutos; luego 2:3 hexano:EtOAc a 100% EtOAc durante 15 minutos) para proporcionar el compuesto de la Parte A (3.0 g;

232

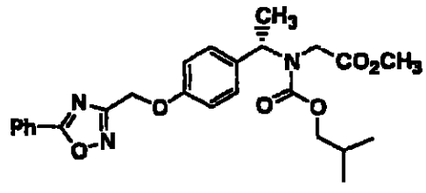
87% en 2 etapas) como un sólido.

B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (45 mg; 0.146 mmol), compuesto de la Parte C del ejemplo 12 (XX mg; 0.292 mmol) y K_2CO_3 (40 mg; 0.292 mmol) en MeCN (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla fue dividida entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 50:50 A:B a 100% B; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; 10 minutos de ejecución @ 20 ml/min con 5 minutos de tiempo de retención; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para proporcionar el compuesto de la Parte B como un aceite.

C.



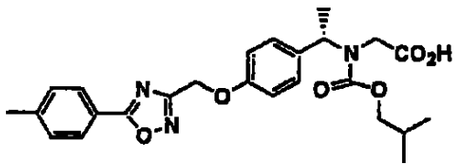
Una solución del compuesto de la Parte B y $LiOH.H_2O$ (18 mg; 0.44 mmol) en THF (0.7 ml) y H_2O (0.35 ml) se agitó a

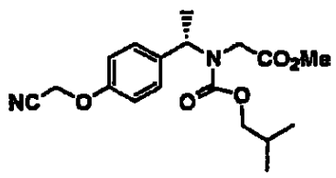
233

50°C por 3 h. Se agregó EtOAc y la mezcla fue acidificada a -pH 2 con HCl 1N acuoso; la fase orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR preparativa (gradiente continuo de 60:40 A:B a 100% B por 10 minutos, luego mantenido a 100% B por 5 minutos @ 20 ml/min; A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA; B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS de 20 x 100 mm; tiempo de retención = 10.2 minutos) para dar el compuesto de título (48 mg; 73% en 2 etapas) como un sólido. $[M + H]^+ = 454.2$

Ejemplo 19

A.



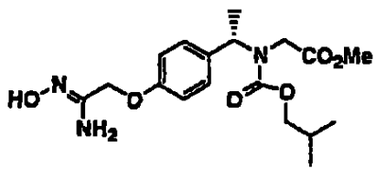


Una mezcla del compuesto de la Parte A del ejemplo 18 (850 mg; 2.75 mmol) y α-cloroacetonitrilo (0.348 ml; 5.50 mmol) y K_2CO_3 (760 mg; 5.50 mmol) en CH_3CN (9.2 ml) se agitó a 90°C por 3 h, después enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (95 ml) y H_2O (45 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (100 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada

234

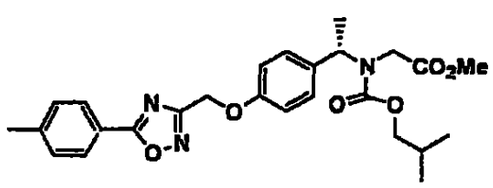
in vacuo. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte A (910 mg; 95%) como un aceite incoloro.

B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (910 mg; 2.61 mmol) e hidroxilamina (517 mg de una solución al 50% en agua; 7.83 mmol) en MeOH (11.6 ml) y H_2O (5.8 ml) se agitó a 95°C por 6 h, después enfriada a temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante otras 6 h, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc (120 ml) y H_2O (65 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte B (901 mg; 91%) como un aceite, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

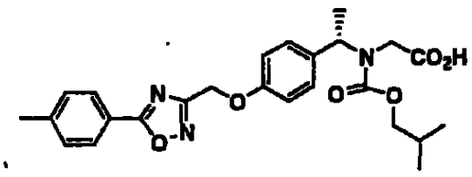
C.



235

Una mezcla del compuesto de la Parte B (56 mg; 0.147 mmol) y cloruro de p-toluoilo (38.9 µl; 0.294 mmol) en piridina (1.4 ml) fue agitada a 110°C por 14 h, después de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (como se describe para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 50:50 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de la Parte C (12.6 mg; 18%) como un aceite.

D.



Una solución del compuesto de la Parte C (12.6 mg; 0.0262 mmol) y $LiOH.H_2O$ (30.8 mg; 0.735 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después de lo cual la mezcla fue acidificada a pH 2 con HCl 1N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*; el residuo fue

236

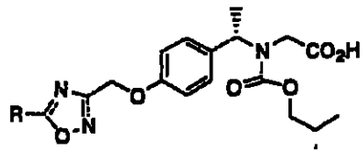
purificado por CLAR preparativa (como se describe para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de título (8.8 mg; 72%) como un aceite.

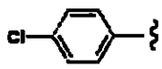
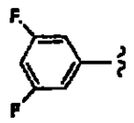
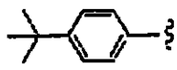
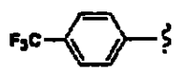
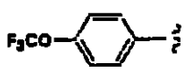
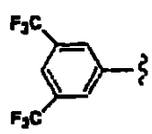
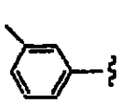
$[M + H]^+ = 468.0$

Ejemplos 20-47

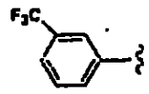
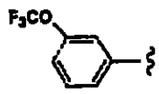
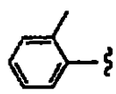
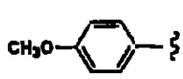
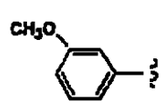
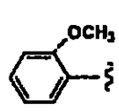
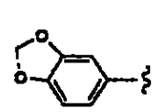
Los ejemplos 20-47 fueron preparados de una manera similar al ejemplo 19 (a partir del compuesto de la Parte B del ejemplo 19) usando una variedad de cloruros ácidos apropiados.

237

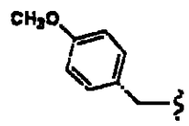
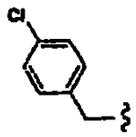
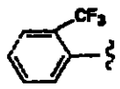
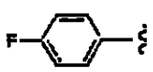
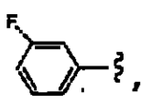
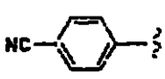
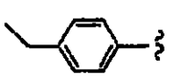
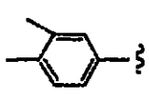


Ejemplo #	R	[M + H]$^+$
20		488.2
21		490.3
22		510.2
23		522.2
24		538.1
25		590.2
26		468.2

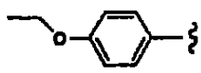
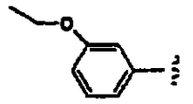
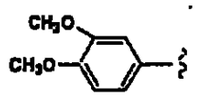
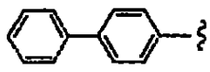
238

Ejemplo #	R	[M + H]+
27		522.1
28		536.3
29		466.1
30		466.1
31		482.1
32		484.1
33		484.1
34		484.0
35		498.1

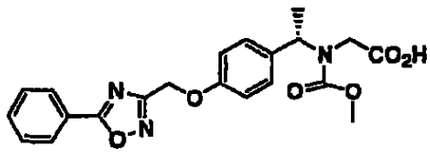
239

Ejemplo #	R	[M + H]+
36		498.1
37		502.1
38		522.0
39		471.6
40		472.0
41		479.2
42		482.2
43		482.1

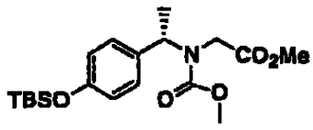
240

Ejemplo #	R	[M + H]+
44		498.1
45		498.1
46		514.1
47		530.0

Ejemplo 48



A.

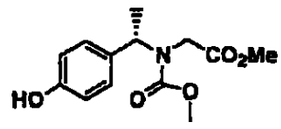


Una mezcla del compuesto de la Parte E del ejemplo 13 (203 mg; 0.628 mmol), cloroformiato de metilo (0.063 ml;

241

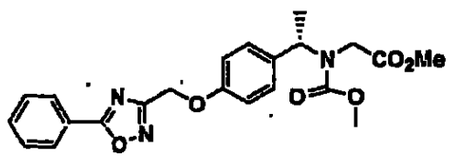
0.817 mmol) y $NaHCO_3$ (69 mg; 0.817 mmol) en dioxano: H_2O (3.14 ml de una solución 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, después de lo cual la reacción fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (10 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte A que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

B.



Una solución del compuesto crudo de la Parte A y $(n\text{-}Bu)_4NF$ (237 µl; 0.817 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 9:1 hex:EtOAc a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (124 mg; 74% para dos etapas) como un aceite incoloro.

C.

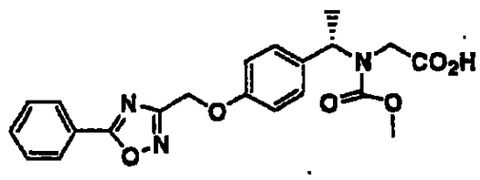


Una mezcla del compuesto de la Parte B (14.5 mg; 0.0543 mmol), compuesto de la Parte C del ejemplo 12 ((13.7

242

mg; 0.0706 mmol) y K_2CO_3 (9.8 mg; 0.0706 mmol) en CH_3CN (1 ml) fue agitada a 88°C por 14 h, después enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte C, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D.



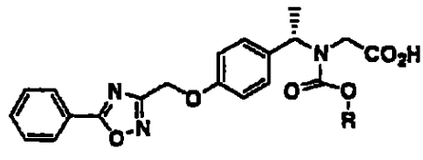
Una solución del compuesto crudo de la Parte C y $LiOH.H_2O$ (6.8 mg; 0.163 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la mezcla fue acidificada a pH 2 con HCl 1N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de título (15.5 mg; 69% para dos etapas) como un aceite.

$[M + H]^+ = 412.2$

243

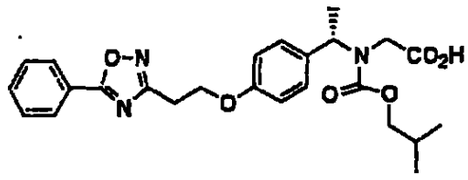
Ejemplos 49-53

Los ejemplos 49-53 fueron preparados usando la misma secuencia que para la sintesis del ejemplo 48 (del compuesto de la Parte E del ejemplo 13) usando cloroformiatos apropiados (en lugar del cloroformiato de metilo del ejemplo 48).

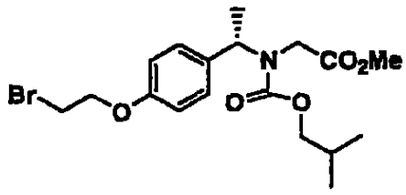


Ejemplo #	R	[M + H]⁺
49		426.2
50		440.3
51		440.4
52		454.2
53		481.2

Ejemplo 54

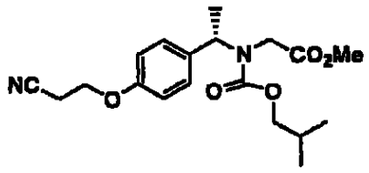


A.



Una mezcla del compuesto de la Parte A del ejemplo 18 (1000 mg; 3.24 mmol) y 1,2-dibromoetano (1.7 ml; 19.4 mmol) y K_2CO_3 (896 mg; 6.48 mmol) en CH_3CN (9.2 ml) se agitó a 90°C por 41 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (100 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte A (868 mg; 65%) como un aceite incoloro.

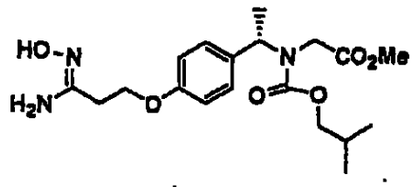
B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (868 mg; 2.09 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (1.68 g; 6.27 mmol)

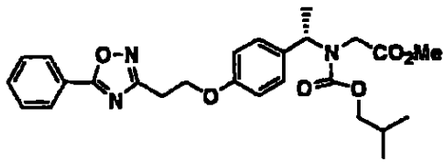
en CH_2Cl_2 (10.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*; el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (730 mg; 96%) como un aceite incoloro.

C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (730 mg; 2.02 mmol) e hidroxilamina (400 mg de una solución al 50% en agua; 6.06 mmol) en MeOH (9.0 ml) y H_2O (4.5 ml) se agitó a 95°C por 4 h, después de lo cual los volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc (120 ml) y H_2O (65 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (70 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte C (750 mg; 94%) como un aceite.

D.

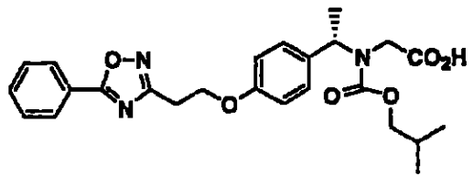


A una solución del compuesto de la Parte C (50 mg; 0.127 mmol) en piridina (1.3 ml) se agregó cloruro de benzoilo (29.5 µl; 0.254 mmol). La mezcla se agitó a 110°C

246

por 15 h, luego enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte D, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

E.



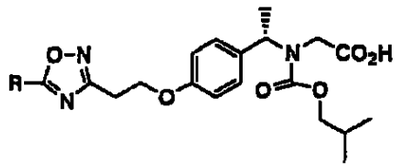
Una solución del compuesto crudo de la Parte D y $LiOH.H_2O$ (26.6 mg; 0.635 mmol) en THF (0.8 ml) y H_2O (0.4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h, después de lo cual la mezcla fue acidificada a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Etapa E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A: Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de título (6.5 mg; 11% para dos etapas) como un aceite.

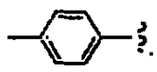
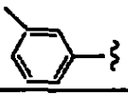
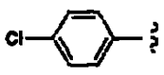
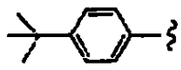
$[M + H]^+ = 468.1$

247

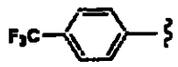
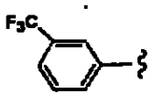
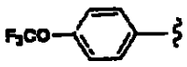
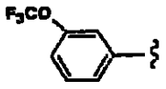
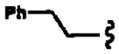
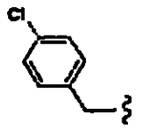
Ejemplos 55-65

Los ejemplos 55-65 fueron preparados usando la secuencia análoga para la síntesis del ejemplo 54 (que empieza con el compuesto de la Parte C del ejemplo 54), pero usando una variedad de cloruros ácidos apropiados en lugar del cloruro de benzoilo.

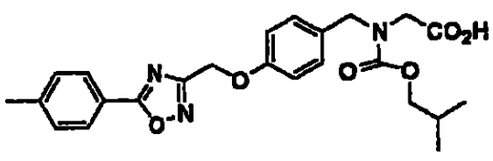


Ejemplo #	R	[M + H]⁺
55		482.1
56		482.2
57		502.1
58		524.2

248

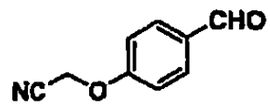
Ejemplo #	R	[M + H]+
59		536.1
60		536.2
61		552.0
62		552.1
63		482.1
64		496.2
65		516.2

Ejemplo 66



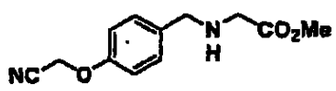
249

A.



Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (5.2 g; 42.6 mmol), α-cloroacetonitrilo (4.0 ml; 63.2 mmol) y K_2CO_3 (6.7 g; 48.5 mmol) en CH_3CN (106.5 ml) se agitó a 90°C por 5 h, después enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (200 ml) y H_2O (110 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (200 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte A, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

B.

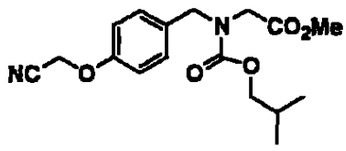


Una mezcla del compuesto crudo de la Parte A y clorhidrato de metiléster de glicina (5.9 g; 46.9 mmol) y Et_3N (6.5 ml; 46.9 mmol) y tamices moleculares 4A (2 g) en MeOH (142 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 h, después de lo cual $NaBH_4$ (1.8 g; 46.9 mmol) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual los volátiles fueron retirados *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc (150 ml) y H_2O (80 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera

250

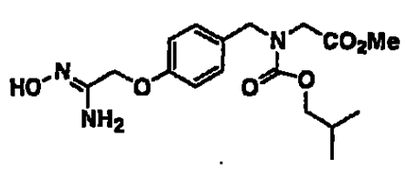
(150 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte B (6.0 g; 60% para dos etapas) como un aceite incoloro.

C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (2.1 g; 8.97 mmol), cloroformiato de isobutilo (1.52 ml; 11.7 mmol) y $NaHCO_3$ (983 mg; 11.7 mmol) en dioxano:H_2O (60 ml de una solución 2:1) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después dividida entre EtOAc (120 ml) y H_2O (70 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (140 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 100% EtOAc) para dar el compuesto de la Parte C (2.84 g; 95%) como un aceite incoloro.

D.

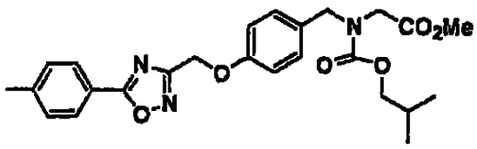


Una mezcla del compuesto de la Parte C (1.7 g; 5.09 mmol) e hidroxilamina (1.0 g de una solución al 50% en agua; 15.27 mmol) en MeOH (22.6 ml) y H_2O (11.3 ml) se agitó a 95°C por 5 h, después de lo cual los volátiles se retiraron *in*

251

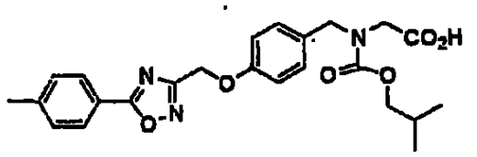
vacuo. El residuo fue dividido entre EtOAc (140 ml) y H_2O (80 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte D (1.77 g; 95%) como un aceite, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

E.



A una solución del compuesto de la Parte D (50 mg; 0.136 mmol) en solución de piridina (1.1 ml) se agregó cloruro de p-toluoilo (42.1 µl; 0.272 mmol). La mezcla se agitó a 115°C por 6 h, luego fue concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A: Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de la Parte E (7.6 mg; 12%) como un aceite.

F.



252

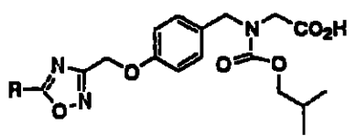
Una solución del compuesto de la Parte E (7.6 mg; 0.0163 mmol) y $LiOH.H_2O$ (28.5; 0.68 mmol) en THF (0.86 ml) y H_2O (0.43 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 h, después de lo cual la mezcla de reacción fue acidificada a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de título (4.5 mg; 61%) como un aceite.

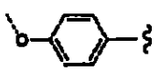
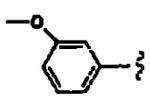
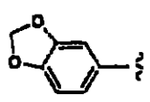
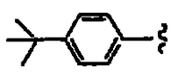
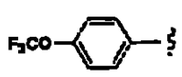
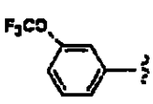
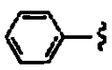
$[M + H]^+ = 454.4$

Ejemplos 67-75

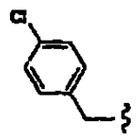
Los ejemplos 67-75 fueron preparados usando la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 66 (que empieza con un compuesto de la Parte D del ejemplo 66) usando una variedad de cloruros ácidos apropiados (en lugar del cloruro de p-toluoilo).

253



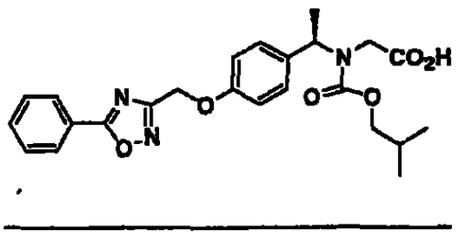
Ejemplo #	R	[M + H]+
67		470.0
68		470.0
69		484.4
70		496.1
71		524.1
72		524.1
73		440.0
74		468.1

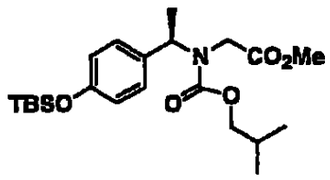
254

Ejemplo #	R	[M + H]$^+$
75		487.9

Ejemplo 76

A.

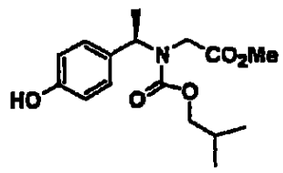




Una mezcla de metil éster del ácido (R)-(+)-{1-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-fenil]-etilamino)-acético [2.8 g; 8.67 mmol; obtenido de (R)-(+)-1-(4-metoxi-fenil)-etilamina de acuerdo al procedimiento descrito para la síntesis del compuesto de la Parte E del ejemplo 13 y cloroformiato de isobutilo (1.5 ml; 11.3 mmol) y $NaHCO_3$ (0.95 g; 11.3 mmol) en dioxano:H_2O (58 ml de una solución 2:1), se

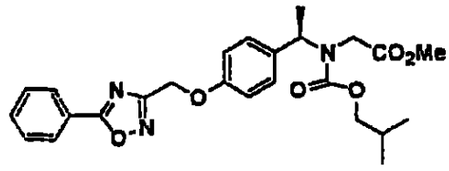
agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual la reacción fue dividida entre EtOAc (170 ml) y H_2O (90 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (140 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte A, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

B.



A una solución del compuesto crudo de la Parte A en THF (28.9 ml) se agregó $(n\text{-}Bu)_4NF$ (9.54 ml de una solución 1 M en THF; 9.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego fue dividida entre EtOAc (150 ml) y H_2O (70 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (140 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto de la Parte B (2.4 g; 90% para 2 etapas) como un aceite incoloro.

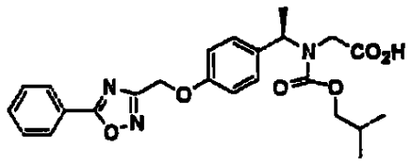
C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (46 mg; 0.149 mmol), compuesto de la Parte C del ejemplo 12 (37.8 mg; 0.194 mmol) y K_2CO_3 (26.8 mg; 0.194 mmol) en CH3CN (2 ml) se

agitó a 90°C por 16 h, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y dividió entre EtOAc (18 ml) y H_2O (8 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 ml), y concentrada *in vacuo;* el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 50:50 Solvente A: Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de la Parte C (48.3 mg; 69%) como un aceite.

D.



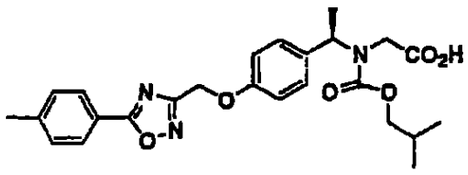
Una solución del compuesto de la Parte C (48.3 mg, 0.103 mmol) y $LiOH.H_2O$ (18.8 mg; 0.447 mmol) en THF (1.2 ml) y H_2O (0.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después acidificada a pH 2 con HCl 1N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (14 ml) y H_2O (8 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (15 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo;* el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A: Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el

257

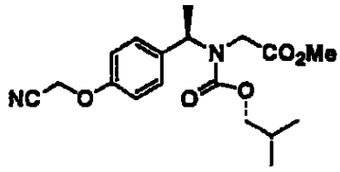
compuesto de título (40.3; 86%) como un aceite.

$[M + H]^+ = 454.0$

Ejemplos 77

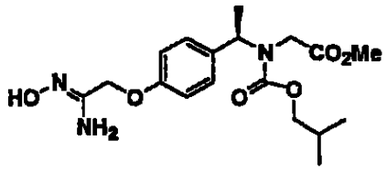


A.



Una mezcla del compuesto de la Parte B del ejemplo 76 (1.2 g; 3.88 mmol), α-cloroacetonitrilo (0.49 ml; 7.76 mmol) y K_2CO_3 (1.07 g; 7.76 mmol) en CH_3CN (12.9 ml) se agitó a 90°C por 10 h, después enfriada a temperatura ambiente y dividida entre EtOAc (95 ml) y H_2O (45 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (100 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 3:2 hex:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte A (1.17 g; 87%) como un aceite incoloro.

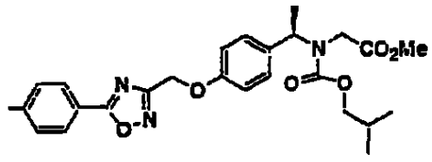
B.



258

Una solución del compuesto de la Parte A (1.17 g; 3.36 mmol) e hidroxilamina (0.65 g de una solución al 50% en agua; 9.7 mmol) en MeOH (17.2 ml) y H_2O (8.6 ml) se agitó a 95°C por 6 h, después enfriada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc (140 ml) y H_2O (80 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (80 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo* para proporcionar el compuesto crudo de la Parte B (1.19 g; 93%) como un aceite, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

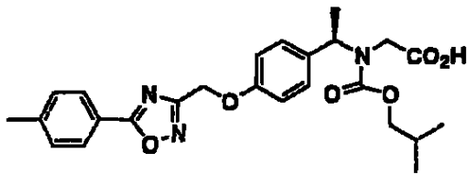
C.



A una solución del compuesto de la Parte B (40 mg; 0.105 mmol) en piridina (1.0 ml) se agregó cloruro de p-toluoilo (32.5 mg; 0.21 mmol). La mezcla se agitó a 115°C por 6 h, luego enfriada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de la Parte E (5.3 mg; 10%) como un aceite.

259

D.



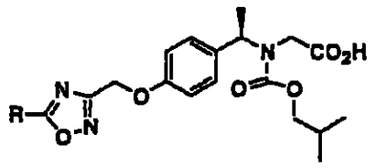
Una solución del compuesto de la Parte C (5.3 mg; 0.011 mmol) y $LiOH.H_2O$ (17.6 mg; 0.42 mmol) en THF (0.80 ml) y H_2O (0.40 ml) fue agitada a 50°C por 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 2 con HCl 1N acuoso. La mezcla fue dividida entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (10 ml), secada ($MgSO_4$) y concentrada *in vacuo*; el residuo fue purificado por CLAR preparativa (según lo descrito para el compuesto de la Parte E del ejemplo 15 excepto que fue utilizado un gradiente continuo de 40:60 Solvente A:Solvente B a 100% B durante 10 minutos, seguido por 4 minutos de retención a 100% B) para dar el compuesto de título (2.9 mg; 56%) como un aceite.

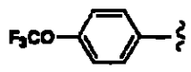
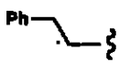
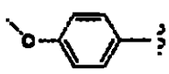
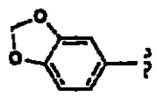
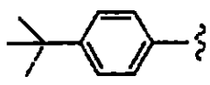
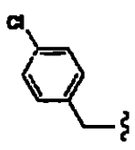
$[M + H]^+ = 468.0$

Ejemplos 78-83

Los ejemplos 78-83 fueron preparados usando la misma secuencia que para la síntesis del ejemplo 77 (a partir del compuesto de la Parte B del ejemplo 77) usando una variedad de cloruros ácidos apropiados (en lugar de cloruro de p-toluoilo).

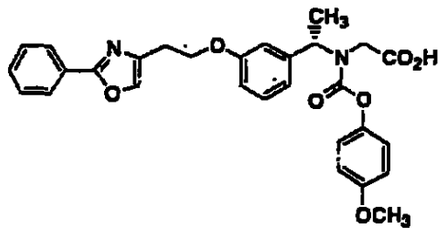
260



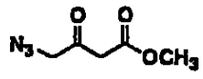
Ejemplo #	R	[M + H]⁺
78		537.9
79		482.0
80		484.0
81		498.0
82		510.0
83		502.2

261

Ejemplo 84

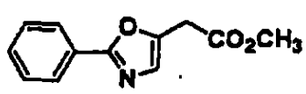


A.



Una mezcla de 4-cloroacetoacetato de metilo (400 mg; 2.6 mmol) y azida de sodio (136 mg; 2.1 mmol) en acetona (6 ml) fue diluida con H_2O (~1 ml) hasta que la azida se disolvió. La mezcla fue calentada a 50°C por 1 h, agitada durante la noche a temperatura ambiente, después calentada a 50°C por 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la acetona fue eliminada *in vacuo*. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2; los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 3:2 hex: EtOAc) para dar el compuesto de la Parte A (237 mg; 72%).

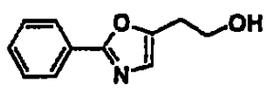
B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (237 mg;

1.51 mmol) y Ph_3P unido a resina (1.56 g de resina de 3 mmol/g; 4.68 mmol) en dioxano (5 ml) fue agitada por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó cloruro de benzoilo (263 mg; 1.87 mmol) y la reacción fue calentada a 75°C por 2 h, después enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 1:1 hex:EtOAc; el compuesto fue pre-cargado en la columna con Celite®) para dar el compuesto de la Parte B (95 mg; 28%) como un aceite amarillo pálido.

C.

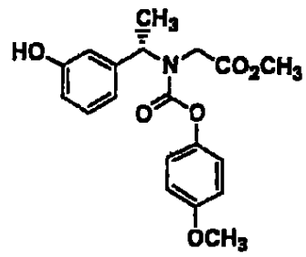


Una solución de $LiAlH_4$ en THF (2.0 ml de una solución 1 M; 2.0 mmol) se agregó gota a gota al compuesto de la Parte B (95 mg; 0.44 mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego enfriada a 0°C y templada cautelosamente con H_2O. Se agregó NaOH 3 N acuoso y la mezcla fue concentrada *in vacuo*. El residuo fue dividido entre CH_2Cl_2 y H_2O. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2; los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 100% EtOAc; compuesto pre-cargado en la columna con CH_2Cl_2) para

263

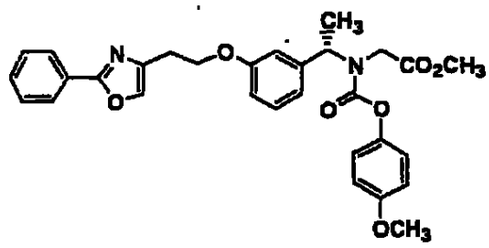
proporcionar el compuesto de la Parte C (100 mg; 100%) como un aceite incoloro.

D.



El compuesto de la Parte D fue sintetizado a partir de (S)-1-(3-metoxifenilo)-etilamina usando la secuencia idéntica como para la síntesis del compuesto de la Parte G del ejemplo 13 (S)-1-(4-metoxifenilo)-etilamina.

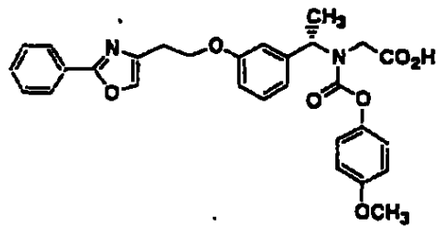
E.



Una mezcla del compuesto de la Parte C (20 mg; 0.106 mmol), compuesto de la Parte D (35 mg; 0.098 mmol) y cianometileno tributilfosforano (70 µl; 0.29 mmol) en tolueno (1.5 ml) a 70°C fue agitada durante la noche, después concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 2:3 hex:EtOAc) para dar una mezcla 2:1 del compuesto de la Parte E y del compuesto de la Parte D sin reaccionar (37 mg; 55%) como un aceite amarillo.

$[M + H]^+ = 531.3$

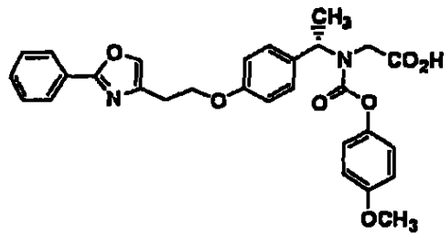
F.



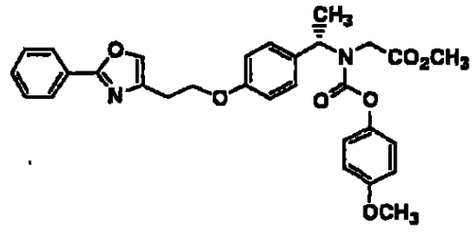
La mezcla obtenida en la Parte E (37 mg; 0.052 mmol) en una mezcla 1:1:1 de la solución 2N de $LiOH.H_2O$, MeOH y THF (1. 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró *in vacuo*. La solución acuosa resultante fue acidificada a pH ~3 con HCl 1N acuoso y extraída con CH_2Cl_2 ml (3 x 1). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y el residuo fue purificado por CLAR preparativa (como para la purificación del ejemplo 26) para dar el compuesto de título (10 mg; 26%) como un sólido.

$[M + H]^+$ = 517.20

Ejemplo 85

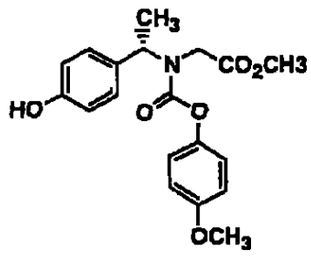


A.



265

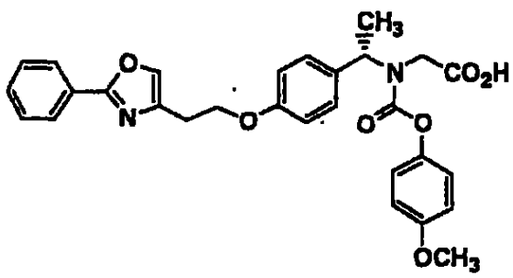
El compuesto de la Parte C del ejemplo 84 (20 mg; 0.106 mmol) fue hecho reaccionar con el compuesto de la Parte G del ejemplo 13 (35 mg; 0.098 mmol)



de la misma manera según lo descrito en la Parte E del ejemplo 84 para dar una mezcla 2:1 del compuesto de la Parte A y del compuesto de la Parte G del ejemplo 13 (30 mg, 57%).

$[M + H]^+$ = 531.26

B.

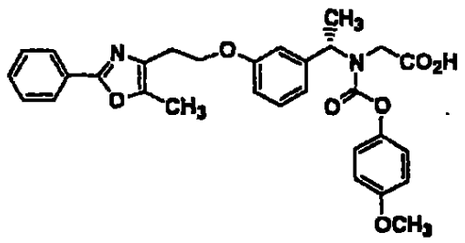


El compuesto de título fue obtenido por la hidrólisis de la mezcla obtenida en la Parte A (30 mg) (según lo descrito en la Parte F del ejemplo 84) para proporcionar el compuesto de la Parte B (13 mg, 43%).

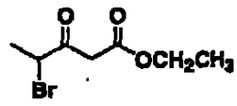
$[M + H]^+$ = 517.20

266

Ejemplo 86

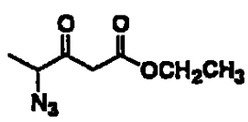


A.



A una solución a 0°C de propionilacetato de etilo (10.0 g, 69.4 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml) se agregó gota a gota una solución de BR_2 (3.6 ml; 69.4 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C por 0.5 h. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Luego fue burbujeado aire en la mezcla por 1 h. Los volátiles luego se retiraron *in vacuo* produciéndose un residuo aceitoso para proporcionar el compuesto crudo de la Parte A (15.3 g, > 95% de rendimiento) como un aceite que fue utilizado en la reacción siguiente sin purificación adicional.

B.

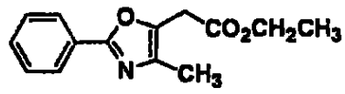


Una mezcla del compuesto de la Parte A (400 mg;

267

1.79 mmol) y azida de sodio (136 mg; 2.09 mmol) en acetona (6 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después a 50°C por 1 h. CLAR analítica indicó que el material de inició se había consumido en este punto. La acetona fue eliminada *in vacuo* y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y concentrados *in vacuo*; el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 1:1 hex:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (280 mg; 85%) como un aceite amarillo pálido.

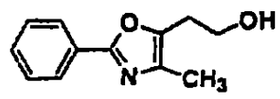
C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (100 mg; 0.54 mmol) y Ph_3P unido a resina (540 mg de resina de 3 mmol/g; 1.62 mmol) en dioxano (4 ml) fue agitada por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó cloruro de benzoilo (84 mg; 0.60 mmol) y la reacción fue calentada a 75°C por 2 h, después enfriada a temperatura ambiente y filtrada. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y el residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 1:1 hex:EtOAc; el compuesto fue pre-cargado en la columna con Celite®) para dar el compuesto de la Parte C (280 mg; 85%) como un aceite amarillo pálido.

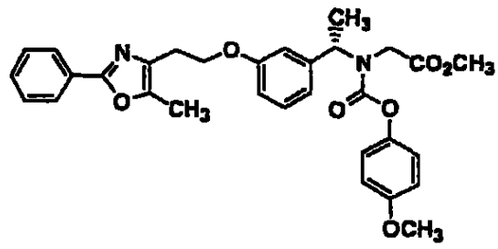
268

D.



Una solución de $LiAlH_4$ en THF (1 ml de una solución 1 M; 1 mmol) se agregó gota a gota al compuesto de la Parte C (75 mg; 0.30 mol) a 0°C. La reacción fue calentada a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0°C y templado cautelosamente con H_2O. Se agregó NaOH 3 N acuoso y la mezcla fue concentrada *in vacuo*. El residuo fue dividido entre CH_2Cl_2 y H_2O. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2; los extractos orgánicos combinados fueron secados (NA_2SO_4) y concentrados *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 100% EtOAc; compuesto pre-cargado en la columna con CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto de la Parte D (55 mg; 89%) como un aceite incoloro.

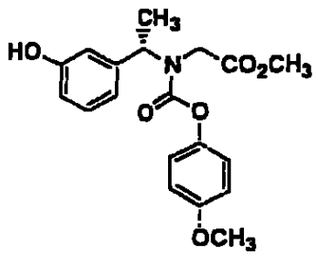
E.



Una mezcla del compuesto de la Parte D (20 mg; 0.100 mmol), compuesto de la Parte D del ejemplo 84 (35 mg;

269

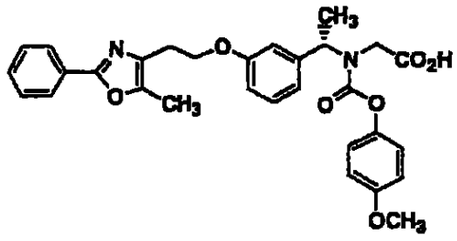
0.098 mmol)



y cianometileno tributilfosforano (70 µl; 0.29 mmol) en tolueno (500 µl) a 70°C fue agitada durante la noche, después concentrada *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; gradiente continuo de 100% hex a 2:3 hex:EtOAc) para dar una mezcla 4:1 del compuesto de la Parte E y del compuesto de la Parte D del ejemplo 84 (32 mg; 55%) como un aceite amarillo.

$[M + H]^+ = 545.26$

F.



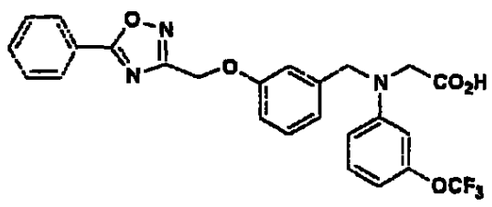
La mezcla obtenida en la Parte E (32 mg; 0.053 mmol) en una mezcla 1:1:1 de la solución 2N de $LiOH.H_2O$, MeOH y THF (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego fue concentrada *in vacuo*. La solución acuosa resultante fue acidificada a pH ~3 con HCl 1N acuoso y extraída con DCM (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados *in vacuo* y purificados por

270

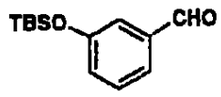
CLAR preparativa (como para la purificación del ejemplo 26) para dar el compuesto de título (22 mg; 68%) como un sólido.

$[M + H]^+ = 531.20$

Ejemplo 87

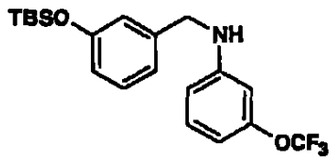


A.



A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (2 g; 16.3 mmol) en DMF (20 ml) se agregó cloruro de t-butildimetilsililo (2.9 g; 19.6 mmol) e imidazol (1.33 g; 19.6 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego fue dividida entre CH_2Cl_2 (40 ml) y NAOH 1N acuoso. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; 9:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte A (2.3 g; 59%) como un aceite.

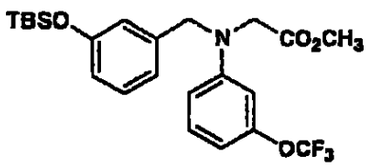
B.



271

A una solución del compuesto de la Parte A (2.3 g; 9.7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agregó 3-trifluorometoxi-anilina (1.88 g; 10.7 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (2.4 g; 11.8 mmol) y HOAc glacial (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó para 3 h, después fue dividida entre CH_2Cl_2 (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte B, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

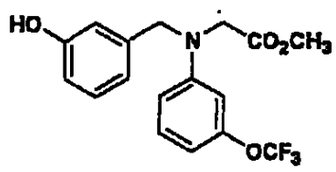
C.



Una mezcla del compuesto crudo de la Parte B, bromoacetato de metilo (4.0 g; 26 mmol) y K_2CO_3 (1.6 g; 11.8 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó durante 18 h a 90°C, después enfriada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte C como un residuo amarillo, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

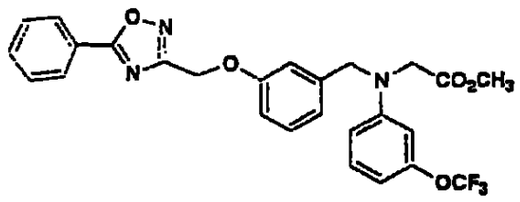
272

D.

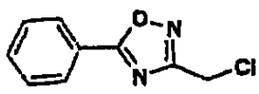


Una solución del compuesto crudo de la Parte C en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (15 ml de una solución 1 M en THF; 15 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; 4:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte D (1.2 g; 35%) como un aceite.

E.



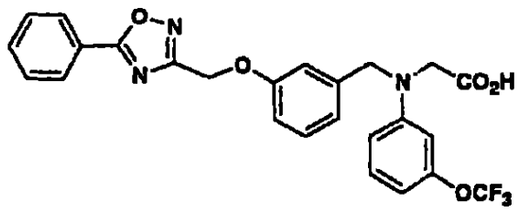
Una mezcla del compuesto de la Parte D (20 mg; 0.05 mmol), compuesto de la Parte C del ejemplo 12 (21 mg; 0.11 mmol)



y K_2CO_3 (15 mg; 0.11 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó durante 12 h a 80°C, después enfriada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte E, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

273

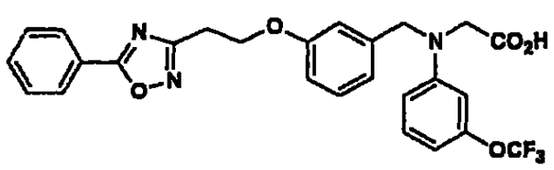
F.



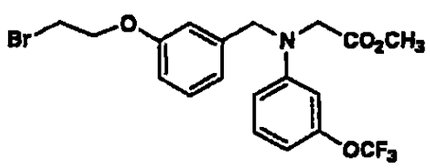
Una solución del compuesto crudo de la Parte E en MeOH (2 ml) y KOH 1N acuoso (1 ml); la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego neutralizada con HCl 1N acuoso y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR (columna YMC ODS de fase inversa de 20 x 100 mm; velocidad de flujo = 20 ml/min; 10 minutos de gradiente continuo de 30:70 B:A a 100% B + 5 minutos de tiempo de retención a 100% B, donde el solvente A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA y solvente B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) para dar el compuesto de título (4 mg; 14%) como un sólido.

$[M + H]^+$ = 500.4

Ejemplo 88



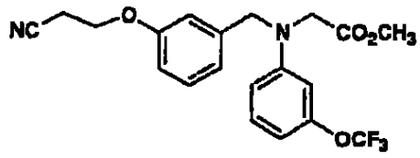
A.



274

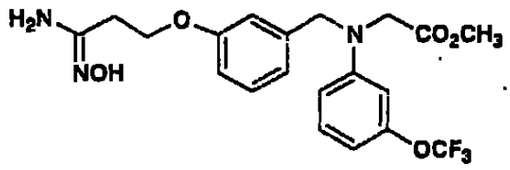
Una mezcla del compuesto de la Parte D del ejemplo 87 (0.1 g; 0.28 mmol), 1,2-dibromoetano (5 ml; 12.2 mmol) y K_2CO_3 (0.38 g; 0.28 mmol) n MeCN (20 ml), se agitó durante 20 h a 90°C, después se enfrió a temperatura ambiente y concentró *in vacuo*. El residuo fue dividido entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte A como un aceite amarillo, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

B.



Una solución del compuesto crudo de la Parte A y tetrabutilamonio nitrilo (75 mg; 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y concentró *in vacuo*. El residuo se cromatografió (SiO_2; 9:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto de la Parte B (70 mg; 61%) como un aceite.

C.

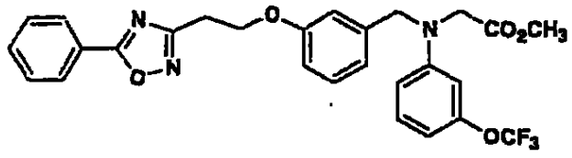


A una solución del compuesto de la Parte B (55 mg; 0.13 mmol) en MeOH (2 ml) se agregó hidroxilamina (17 mg de

275

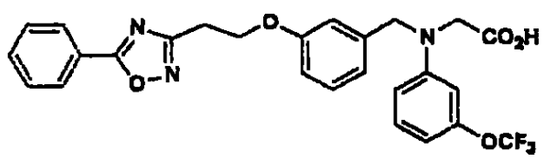
una solución al 50% en agua; 0.53 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo dividido entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y concentró *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte C como un aceite amarillo, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

D.



A una solución del compuesto crudo de la Parte C en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó cloruro de benzoilo (18 mg; 0.13 mmol) y Et_3N (10 μl). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y se agitó durante 2 h a 80°C, después fue enfriado a temperatura ambiente y concentrado *in vacuo* para dar el compuesto crudo de la Parte D, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

E.



Una solución del compuesto crudo de la Parte D en

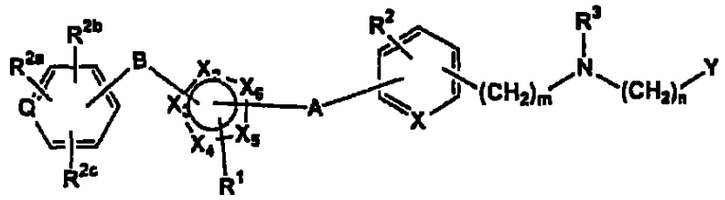
776

MeOH (2 ml) y KOH 1N acuoso (1 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se neutralizó con HCl 1N acuoso y concentró *in vacuo*. El residuo fue purificado por CLAR (columna YMC ODS de fase inversa de 20 x 100 mm; velocidad de flujo = 20 ml/min; 10 minutos de gradiente continuo de 30:70 B:A a 100% B + 5 minutos de tiempo de retención a 100% B, donde el solvente A = 90:10:0.1 H_2O:MeOH:TFA y el solvente B = 90:10:0.1 MeOH:H_2O:TFA) para dar el compuesto de título (5 mg; 7%) $[M + H]^+$ = 514.5.

277

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque m es 0. 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2;

Q es C o N;

A es $(CH_2)_x$ donde x es 1 a 5, o A es $(CH_2)_{x^1}$ donde x^1 es 1 a 5 con un enlace alquenilo o un enlace alquinilo incluido en cualquier Parte en la cadena, o A es $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$ donde x^2 es 0 a 5 y x^3 es 0 a 5, con la condición de que por lo menos uno de X^2 y X^3 sea diferente de 0;

B es un enlace o es $(CH_2)_x$ donde es 1 a 5;

X es CH o N;

X_2 es C, N, O o S;

X_3 es C, N, O o S;

X_4 es C, N, O o S;

X_5 es C, N, O o S;

X_6 es C, N, O o S;

con la condición de que por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es N; y por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es C,

R^1 es H o alquilo;

R^2 es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino

05-907

278

sustituido o ciano;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino o ciano sustituido;

R^3 se selecciona de H, alquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, heteroaril-heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo, heteroarilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilalquenilo, cicloheteroalquil-heteroarilalquilo; hidroxialquilo, alcoxi, alcoxiariloxicarbonilo, arilalquiloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, arilalquilarilalquilo, ariloxiarilalquilo, haloalcoxiariloxicarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, arilsulfinilarilcarbonilo, ariltioarilcarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, ariloxiarilcarbonilo,

OS-907 279

ariloxiarilalquiloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxialquiloxicarbonilo, arilalquilsulfonilo, ariltiocarbonilo, arilalquenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, heteroarilalcoxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, alcoxiarilcarbonilo, ariloxiheteroarilalquilo, heteroarilalquiloxiarilalquilo, arilarilalquilo, arilalquenilarilalquilo, arilalcoxiarilalquilo, arilcarbonilarilalquilo, alquilariloxiarilalquilo, arilalcoxicarbonilheteroarilalquilo, heteroarilarilalquilo, arilcarbonilheteroarilalquilo, heteroariloxiarilalquilo, arilalquenilheteroarilalquilo, arilaminoarilalquilo, aminocarbonilarilarilalquilo;

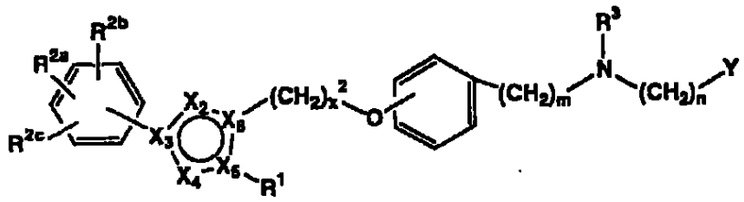
Y es CO_2R^4 donde R^4 es H o alquilo, o un éster de profármaco o Y es un 1-tetrazol C-enlazado, un ácido fosfínico de la estructura $P(O)(OR^{4a})R^5$, donde R^{4a} es H o un éster de profármaco, R^5 es alquilo o arilo, o un ácido fosfónico de la estructura $P(O)(OR^{4a})_2$;

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$, $(CH_2)_{x^4}$, $(CH_2)_m$, y $(CH_2)_n$ se pueden sustituir opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes;

incluyendo todos los estereoisómeros de los mismos, ésteres de profármaco de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

y excluyendo específicamente la estructura que se muestra

abajo:



donde X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O ó S, Z = O o un enlace.

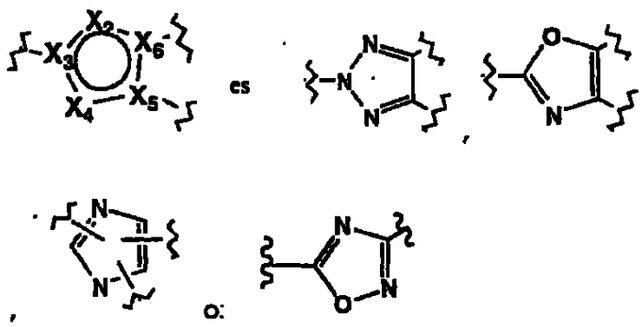
2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es CH.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es $-(CH_2)_x^2-O-$.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es C.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque B es un enlace.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

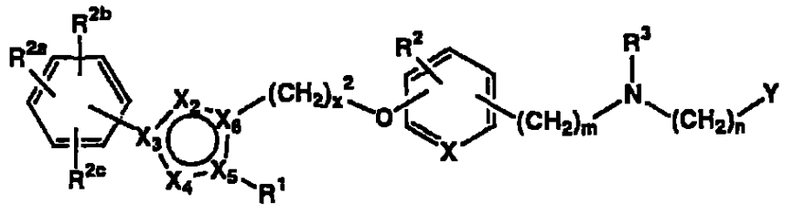


7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es arilalquiloxicarbonilo,

281

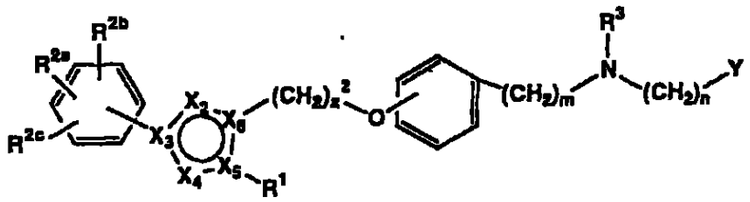
arilheteroarilalquilo, ariloxiarilalquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, haloaril-oxicarbonilo, alcoxiariloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, heteroariloxicarbonilo, ariloxiarilcarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, cicloalquilariloxicarbonilo, arilalquilarilcarbonilo, heteroarilo-heteroarilalquilo, cicloalquiloxiariloxicarbonilo, heteroarilheteroaril-carbonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, ariltiocarbonilo, cicloheteroalquil-alquiloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo o polihaloalquilariloxicarbonilo, que pueden ser sustituidos opcionalmente.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura



9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

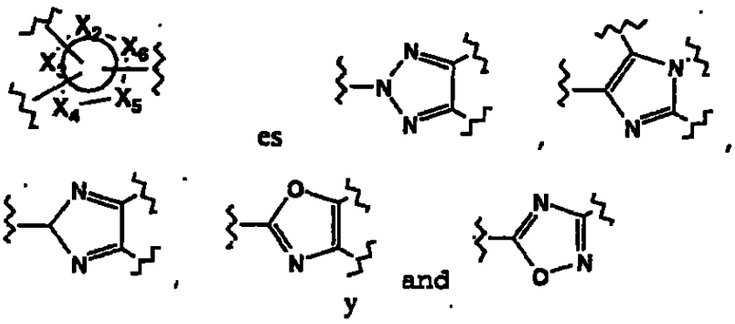
282



10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son cada uno H; R^1 es alquilo, X^2 es 1 a 3; R^2 es H; m es 0 o $(CH_2)_m$ es CH_2 o CHOH o CH-alquilo, X es C, X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 representan un total de 1, 2 ó 3 nitrógenos; $(CH_2)_n$ es un enlace o CH_2 y R^3 es alcoxiariloxicarbonilo.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 es CH_3 y R^3 es metiloxifeniloxicarbonilo.

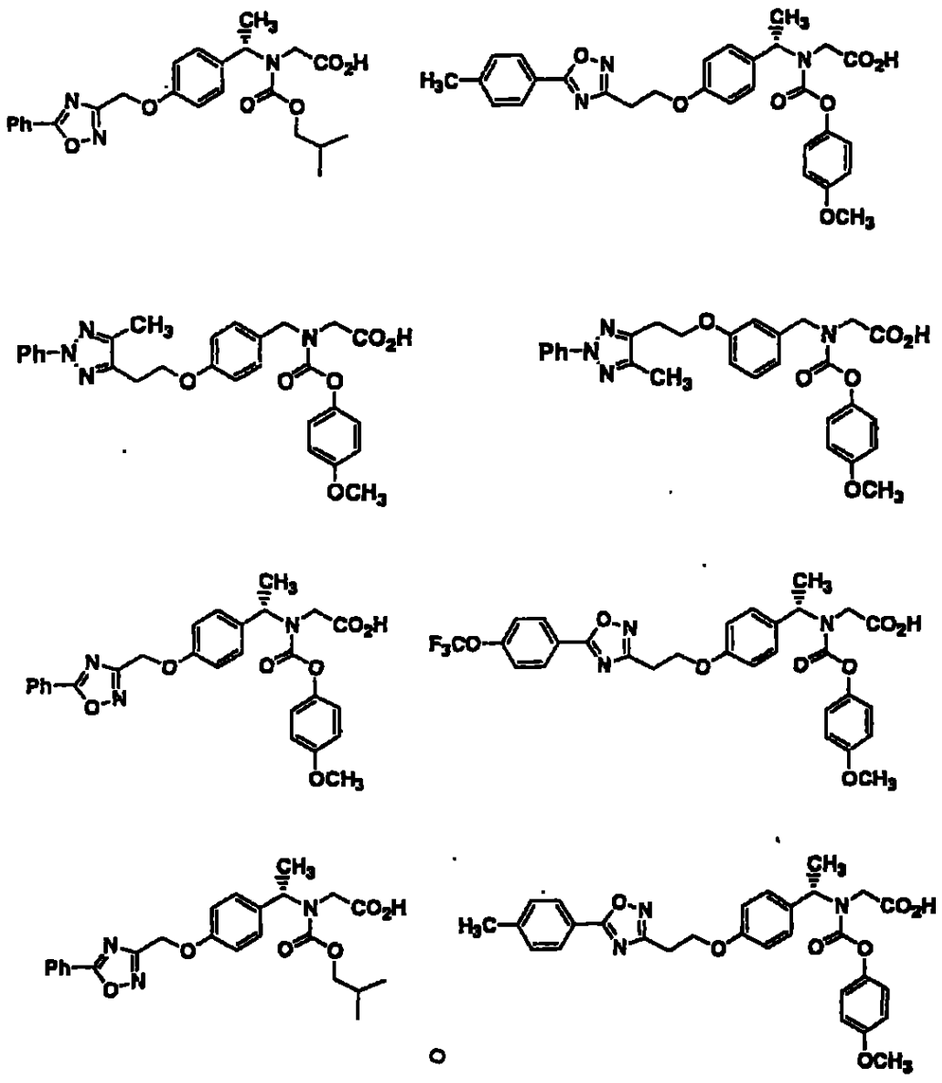
12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque



es , , , y and

13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura

283



14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15. Método para tratar la diabetes, diabetes Tipo 2, y enfermedades relacionadas tales como resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados

de sangre de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, inflamación, Síndrome X, complicaciones diabéticas, síndrome dismetabólico, aterosclerosis, y enfermedades relacionadas, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

16. Método para tratar lesiones malignas tempranas, carcinoma ductal *in situ* del pecho y carcinoma lobulado *in situ* del pecho, lesiones premalignas, fibroadenoma de mama, neoplasia intraepitelial prostática (PIN), liposarcomas y varios otros tumores epiteliales (incluyendo mama, próstata, colon, ovárico, gástrico y pulmón), síndrome irritable del intestino, enfermedad de Crohn, ulceritis gástrica, y osteoporosis y enfermedades proliferativas tales como psoriasis, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

17. Combinación farmacéutica, caracterizado porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente reductor de lípidos, un agente modulador de lípidos, agente antidiabético, agente antiobesidad, agente antihipertensivo, inhibidor de la agregación de plaqueta, y/o un agente anti-osteoporosis.

285

18. Combinación de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de una biguanida, urea de sulfonilo, inhibidor de glucosidasa, agonista PPARγ, agonista PPAR α/γ dual, inhibidor SGLT2, inhibidor DP4, inhibidor aP2, sensibilizador de insulina, péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), insulina y/o meglitinida, el agente antiobesidad es un agonista adrenérgico beta 3, inhibidor de lipasa, un inhibidor de la reabsorción de la serotonina (y dopamina), agonista del receptor de la tiroides, inhibidor aP2, antagonista del receptor-1 de canabinoida y/o un agente anoréctico, el agente reductor del lípido es un inhibidor de MTP, inhibidor de la reductasa de HMG CoA, inhibidor de la sintetasa escualeno, derivado del ácido fíbrico, sobreregulador de la actividad del receptor de LDL, inhibidor de la lipoxigenasa, agonista del receptor de farnesoid (FXR), agonista del receptor del hígado X (LXR), inhibidor de CETP o inhibidor de ACAT, el agente antihipertensivo es un inhibidor de ACE, antagonista del receptor de la angiotensina II, inhibidor de NEP/ACE, bloqueador del canal de calcio y/o un bloqueador β-adrenérgico.

19. Combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida,

286

acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, balaglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440. R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AZ-242, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP-728A, el agente antiobesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axoquina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, rimonabant (SR-141716) y/o mazindol, el agente reductor de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, resuvastatina, pitavastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimibe, ezetimibe, TS-962, MD-700, colestagel, niacina y/o LY295427, el agente antihipertensivo es una inhibidor de ACE que es captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril o moexipril; un inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilat, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440;

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

amlodipina besilato, prazosina HCl, verapamil, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol o clonidina HCl, el inhibidor de la agregación de plaqueta es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetroban.

287

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos que son útiles como agentes antidiabéticos que tienen la estructura (I), en donde m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; Q es C o N;

A es $(CH_2)_x$ donde x es 1 a 5, o A es $(CH_2)_x^1$ donde x^1 es 1 a 5 con un enlace alquenilo o un enlace alquinilo incluido en cualquier Parte en la cadena, o A es $-(CH_2)_x^2-O-(CH_2)_x^3-$ donde x^2 es 0 a 5 y x^3 es 0 a 5, con la condición de que por lo menos uno de x^2 y x^3 sea diferente de 0;

B es un enlace o es $(CH_2)_x^4$ donde X^4 es 1 a 5;

X es CH o N;

X_2 es C, N, O o S;

X_3 es C, N, O o S;

X_4 es C, N, O o S;

X_5 es C, N, O o S;

X_6 es C, N, O o S;

con la condición de que por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es N; y por lo menos uno de X_2, X_3, X_4, X_5 y X_6 es C,

y específicamente excluyendo la estructura(II) donde:

X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O o S, Z = O ó un enlace;

R^1 es H o alquilo;

R^2 es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino o ciano o amino sustituido;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser los mismos o diferentes y

288

se seleccionan de H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino o ciano sustituido;

R^3 e Y son como se definen en la presente,

tales compuestos son útiles en el tratamiento de la diabetes y obesidad.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

289

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: LA0085 PCT

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/21331	08.07.03 08.July.2003	09.07.02 09.July.2002

Title of invention: Substituted Heterocyclic Derivatives Useful as Antidiabetic and Antiobesity Agents and Method

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Telephone No.: 609-252-4336
Facsimile No.: 609-252-4526
Teleprinter No.:
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: United States of America

State *(that is, country)* of residence: United States of America

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CHENG, Peter, T.W.
63 Maidenhead Road
Princeton, NJ 08540
United States of America

State *(that is, country)* of nationality: CA

State *(that is, country)* of residence: US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CHEN, Sean
143 York Drive
Princeton, NJ 08540
United States of America

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/US03/21331

290

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

DING, Charles, Z.
40 Marion Drive
Plainsboro NJ 08536
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HERPIN, Timothy, F.
226 Jefferson Road
Princeton, NJ 08540
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/US03/21331

291

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Rodney, Burton
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Telephone No.
609-252-4336

Facsimile No.
609-252-4526

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
22,076

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description
☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims
☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings
☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/US03/21331

Box No. VI CHECK LIST

292

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	0 sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	0 sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	0 sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	0 sheets	☐	☐
5. letter	:	0 sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	0 sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ other *(Certification for POA)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Burton Rodney, Agent Date: Feb 4, 2004

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

293

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LA0085 PCT	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/21331	International filing date (*day/month/year*) 08 July 2003 (08.07.2003)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 09 July 2002 (09.07.2002)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
   ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
   ☐ contained in the international application in written form.
   ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
   ☐ as suggested by the applicant. ☐ None of the figures
   ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
   ☐ because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/21331

294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/41, 31/42, 31/50, 31/52, 31/435
US CL : 514/359-364, 378-392, 277

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)
U.S. : 514/359-364, 378-392, 277

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 practicable, search terms used)
CAPLUS, MEDLINE, search terms: structural search, obesity, diabetes

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,414,002 B1 (CHENG et al) 02 JULY 2002 (02.07.2002), entire document, particularly, the abstract, and the claims.	1-19
Y	WO 97/31907 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 04 SEPTEMBER 1997 (04.09.1997), entire documents, particularly, the abstract and the claims.	1-19
Y	WO99/46232 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 SEPTEMBER 1999 (16.09.1999), the entire document, particularly, the abstract, and the claims.	1-19
Y	COBB et al. "N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gama agonist 3. structure-activity relationship and optimization of the N-aryL substituent". Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 25, pages 5055-5069, the entire document.	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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
11 April 2004 (11.04.2004)	24 AUG 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 872-9306	Authorized officer Shengjun Wang Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

295

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia presentada del solicitante o agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)
LA0085 PCT		
No. de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US03/21331	08 de julio de 2003 (08.07.2003)	09 de julio de 2002 (09.07.2002)
Solicitante		
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. **Base del Reporte**

a. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el que la solicitud internacional fue presentada, a menos que por otra parte se indique bajo en este artículo.

☐ La búsqueda internacional de lleva a cabo en la base de una traducción de la solicitud internacional proporcionada para esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Con respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia de aminoácido** descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base al listado de secuencias:

☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma leíble por computadora.
☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma leíble por computadora.
☐ Se ha proporcionado la declaración que listó las secuencias escrito presentada subsecuentemente que no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.
☐ Se ha proporcionado la declaración que registró la información en la forma leíble por computadora que es idéntica al listado de secuencias escrito.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones se encontraron sin investigación** (Ver Cuadro I)
3. ☐ **la Unidad de la invención es carente** (ver Cuadro II).

4. Con respecto al **título**

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al **extracto**,

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el recuadro III. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es: Figura No. _____,

☐ como se sugiere por el solicitante. ☐ Ninguna de las figuras
☐ debido a que el solicitante no sugirió una figura.
☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US03/21331

296

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

IPC 7 : A61K 31/41, 31/42 31/50, 31/52, 31/435
US CL : 514/259-364, 378-392, 277
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
U.S. : 514/259-364, 378-392, 277

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)
CAPLUS. MEDLINE, términos buscados, búsqueda estructural, obesidad, diabetes

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
Y	US 6,414.002 B1 (CHENG et al) 02 de julio de 2002 (02.07.2002), documento completo, particularmente, el resumen y las reivindicaciones.	1-19
Y	WO 97/31907 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 04 de septiembre de 1997 (04.09.19971, documento completo, particularmente, el resumen y las reivindicaciones.	1-19
Y	WO99/46232 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 de septiembre de 1999 (16.09.1999), el documento completo, particularmente, el resumen y las reivindicaciones.	1-19
Y	COBB et al, "N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gama agonist 3. structure-activity relationship and optimization of the N-aryl substituent". Journal of Medicinal Chemistry. 1998, Vol. 41. No. 25, páginas 5055-5069, el documento completo.	1-19

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del cuadro C. ☐ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados
"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.
"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)
"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.
"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
11 de abril de 2004 (11.04.2004)	24 de agosto de 2004
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No. (703) 305-3230	Oficial autorizado Shengjun Wang (Rúbrica) Teléfono No. (571) 272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio de 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

LA0085-WO-PCT

CON

297

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

TO: RMS PATENT LAW
BURTON RODNEY
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

AUG 26 2004

Docketed Item IDS
Due Date US-NP-11/24/04
Attorney DWR

Filed 9/8/04

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference LA0085 PCT	Date of Mailing (*day/month/year*) 24 AUG 2004 FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US03/21331	International filing date (*day/month/year*) 08 July 2003 (08.07.2003)
Applicant BRISTAL-MYERS AQUIBB COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

   Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 *bis*.1 and 90 *bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 872-9306	Authorized officer Shengjun Wang J. Roberts for Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/220 (April 2002) (*See notes on accompanying sheet*)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/21331

298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/41, 31/42, 31/50, 31/52, 31/435
US CL : 514/359-364, 378-392, 277
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)
U.S. : 514/359-364, 378-392, 277

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 practicable, search terms used)
CAPLUS, MEDLINE, search terms: structural search, obesity, diabetes

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,414,002 B1 (CHENG et al) 02 JULY 2002 (02.07.2002), entire document, particularly, the abstract, and the claims.	1-19
Y	WO 97/31907 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 04 SEPTEMBER 1997 (04.09.1997), entire documents, particularly, the abstract and the claims.	1-19
Y	WO99/46232 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 SEPTEMBER 1999 (16.09.1999), the entire document, particularly, the abstract, and the claims.	1-19
Y	COBB et al. "N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR gama agonist 3. structure-activity relationship and optimization of the N-aryL substituent". Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 25, pages 5055-5069, the entire document.	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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
11 April 2004 (11.04.2004)	24 AUG 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 872-9306	Authorized officer Shengjun Wang Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

299

08/27/200

STATUS OF U.S. CASES FOR SERIES

Attorney	Dkt. No.	Country	Filing number	Type	Index	Event
RODNEY	LA0085	US	60/394553	PSP		Expiry date
RODNEY	LA0085	US	10/616283✔	NP		Publication

300

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

302

#3867

Case No.: LA0085 PCT

Application No.: PCT/US03/21331

Mailing Date: 2-4-04

Express Mail No.: EV 305486300 US

The patent and Trademark Office acknowledges, and has stamped hereon the date of receipt of the items checked below for PCT filing:

☐ Appln. Filing Papers

☐ Transmittal Fee:

☐ Search Fee:

☐ Basic Fee:

☐ Designation Fee:

☐ Priority Document Fee:

☒ PCT Demand Fee $772.00

BMS-PG 5036

B.R.



EV 305486300 US

Mailing Label
Label 11-F June 2002

303

EXPRESS MAIL
UNITED STATES POSTAL SERVICE®

Post Office To Addressee

ORIGIN (POSTAL USE ONLY)

PO ZIP Code	Day of Delivery	Flat Rate Envelope
	☐ Next ☐ Second	☐
Date In: Mo. Day Year	☐ 10:30 AM ☐ 3:00 PM	Postage: $
Time In: ☐ AM ☐ PM	Military: ☐ 2nd Day ☐ 3rd Day	Return Receipt Fee
Weight: lbs. ozs.	Int'l Alpha Country Code	COD Fee / Insurance Fee
No Delivery: ☐ Weekend ☐ Holiday	Acceptance Clerk Initials	Total Postage & Fees: $

DELIVERY (POSTAL USE ONLY)

Delivery Attempt: Mo. Day	Time: ☐ AM ☐ PM	Employee Signature
Delivery Attempt: Mo. Day	Time: ☐ AM ☐ PM	Employee Signature
Delivery Date: Mo. Day	Time: ☐ AM ☐ PM	Employee Signature

☐ Delivered to Addressee (Postage Charges Waived)

METHOD OF PAYMENT
Express Mail Corporate Acct. No. X085205

Federal Agency Acct. No. or Postal Service Acct. No.

FROM: (PLEASE PRINT) PHONE (609) 252-4336

STEPHEN DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB CO
PO BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000

LA0085PCT B.R.

TO: (PLEASE PRINT) PHONE ( )

MAIL STOP PCT
COMMISSIONER FOR PATENTS
PO BOX 1450
ALEXANDRIA VA 22313-1450

FOR PICKUP OR TRACKING CALL 1-800-222-1811 www.usps.com

338/1000 F:02 T:23

304

PCT Demand Chapter II

Int'l. Application No. PCT/US03/21331
Docket No. LA0085PCT

Express mail mailing label number EV 305486300 US

Date of Deposit February 4, 2004
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Mail Stop: PCT Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Kathleen Bodine
(Typed or printed name of person mailing paper or fee)

(Signature of person mailing paper or fee)

PATENT COOPERATION TREATY

LA0085 · WO-PCT 305

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

RECEIVED
BMS PATENT LAW
JAN 28 2004
Docketed Item
Due Date
Attorney Bud

RODNEY, Burton
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)	
15 January 2004 (15.01.2004)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTICE**
LA0085 PCT	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2003/021331	08 July 2003 (08.07.2003)	09 July 2002 (09.07.2002)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 15 January 2004 (15.01.2004) under No. WO 2004/004655

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Telephone No.(41-22) 338.91.11

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/21331	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference LA0085 PCT	Date stamp of the IPEA

Applicant
Bristol-Myers Squibb Company

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	600.00 P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	172.00 H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	772.00 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

- [X] authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)
- [ ] cash
- [ ] cheque
- [ ] revenue stamps
- [ ] postal money order
- [ ] coupons
- [ ] bank draft
- [ ] other *(specify)*:

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT
(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ US

- [X] Authorization to charge the total fees indicated above.
- [X] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 19-3880
Date: Feb. 4, 2004
Name: Burton Rodney
Signature: Burton Rodney

PCT REQUEST

LA0085 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 10:28:55 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	LA0085 PCT
I	Title of invention	SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS ANTIDIABETIC AND ANTIOBESITY AGENTS AND METHOD
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address:	P. O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHENG, Peter, T.W.
III-1-5	Address:	63 Maidenhead road Princeton, NJ 08540 United States of America
III-1-6	State of nationality	CA
III-1-7	State of residence	US

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHEN, Sean
III-2-5	Address:	143 York Drive Princeton, NJ 08540 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DING, Charles, Z.
III-3-5	Address:	40 Marion Drive Plainsboro, NJ 08536 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HERPIN, Timothy, F.
III-4-5	Address:	226 Jefferson Road Princeton, NJ 08540 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	RODNEY, Burton
IV-1-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-5289
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	Agent's registration No.	22,076

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	GOLIAN, Paul, D.(42,591); D'AMICO, Stephen(46,652); ALGIERI, Aldo(31,697); BABAJKO, Suzanne(32,880); BAXAM, Deanna; BUCHHOLZ, Briana(39,123); DAVIS, Stephen(26,693); DUBOFF, Samuel(25,969); DUNCAN, Laurelee; GIBBONS, Maureen(44,121); KILCOYNE, John(33,100); KLEIN, Christopher(34,363); LANGE, Keith(44,201); MAKUJINA, Shah(41,174); O'BRIEN, Maureen(42,043); PATEL, Rena(41,412); PROVOOST, Jonathan(44,292); RYAN, Richard(30,491); SHER, Audrey(39,024); PEIST, Kenneth(45,006); BELFIELD, Jing(45,914); VANATTEN, Mary(39,408); EPPERSON, James; KORSEN, Elliott
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	09 July 2002 (09.07.2002)	
VI-1-2	Number	60/394,553	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	150	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	2	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	165	

PCT REQUEST LA0085 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 10:28:55 AM

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Certification	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	RODNEY, Burton	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

PETITORIO PCT

LA0085 PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 08.07.2003 10:28:55 AM

0	**Para uso de la Oficina receptora solamente**	
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	

0-4	Forma –PCT/RO/101 Petición del PCT	
0-4-1	Uso preparado	PCT-Versión SENCILLA 2.92 (actualizada 01.04.2003)
0-5	**Petitorio** El abajo firmante solicita que la presente solicitud Internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	**Oficina receptora (especificada por el solicitante)**	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	**Referencia de archivo del solicitante o agente**	LA0085 PCT
I	**Título de la invención**	DERIVADOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS ÚTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS Y ANTIOBESIDAD Y MÉTODO
II	**Solicitante**	
II-1	Esta persona es:	sólo el solicitante
II-2	Para el solicitante	todos los países designados excepto los US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
II-6	País de Nacionalidad	US
II-7	País de residencia	US
II-8	Teléfono No.	609-252-4000
II-9	Facsímil No.	609-252-4526
III-1	**Solicitante y/o inventor**	
III-1-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	sólo los EU
III-1-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	CHENG, Peter, T., W.
III-1-5	Dirección:	63 Maidenhead road Princeton, NJ 08540 Estados Unidos de Norteamérica
III-1-6	País de nacionalidad	CA
III-1-7	País de residencia	US

PETITORIO PCT LA0085 PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 08.07.2003 10:28:55 AM

III-2	**Solicitante y/o inventor**	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	sólo el inventor
III-2-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	CHEN, Sean
III-2-5	Dirección:	143 York Drive Princeton, NJ 08540 Estados Unidos de Norteamérica
III-2-6	País de nacionalidad	US
III-2-7	País de residencia	US
III-3	**Solicitante y/o inventor**	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	sólo el inventor
III-3-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	DING, Charles, Z.
III-3-5	Dirección:	40 Marion Drive Plainsboro, NJ 08536 Estados Unidos de Norteamérica
III-3-6	País de nacionalidad	US
III-3-7	País de residencia	US
III-4	**Solicitante y/o inventor**	
III-4-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	sólo el inventor
III-4-4	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	HERPIN, Timothy, F.
III-4-5	Dirección:	226 Jefferson Road Princeton, NJ 08540 Estados Unidos de Norteamérica
III-4-6	País de nacionalidad	US
III-4-7	País de residencia	US
IV-1	**Agente o representante común; o dirección para la correspondencia** Ningún agente o representante común es/ha sido designada; la siguiente dirección debe utilizarse especialmente como:	agente
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	RODNEY, Burton
IV-1-2	Dirección	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton , NJ 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-1-3	Teléfono No.	609-252-5289
IV-1-4	Facsímil No.	609-252-4526
IV-1-5	Registro del Agente No.	22,076

PETITORIO PCT LA0085 PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 08.07.2003 10:28:55 AM

IV-2	**Agente(s) adicional**	Agente(s) adicional con la misma dirección como el primer agente nombrado
IV-2-1	**Nombre(s)**	GOLIAN, Paul, D. (42,591); D'AMICO, Stephen (46.652); ALGIERI, Aldo (31.697); BABAJKO, Suzanne; (32.880); BAXAM, Deanna; BUCHHOLZ, Briana; (39,123); DAVIS, Stephen (26.693); DUBOFF, Samuel (25,969); DUNCAN, Laurelee; GIBBSON, Maureen (44,121); KILCOYNE, John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); LANGE, Keith (44,201); MAKUJINA, Shah (41,174); O'BRIEN, Maureen (42,043); PATEL, Rena (41,412); PROVOOST, Jonathan (44,292); RYAN, Richard (30,491); SHER, Audrey (39,024); PEIST, Kenneth (45,006); BELFIELD, Jing (45,914); VANATTEN, Mary, K. (39,408); EPPERSON, James; KORSEN, Elliott
V	**Designación de Estados**	
V-1	**Patente Regional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW y cualquier otro País que sea un país contratante del Protocolo de Harare y del PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro País que sea un País contratante de la convención de Patentes Euroasiática y del PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR y cualquier otro País que sea un País Contratante de la Convención de Patentes Europea y del PCT OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro País que sea un miembro del País de la OAPI y un País contratante del PCT
V-2	**Patente Nacional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA SW

PETITORIO PCT LA0085 PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 08.07.2003 10:28:55 AM

V-5	**Declaración de designación Preventiva** En adición a las designaciones hechas bajo los artículos V-1 y V-3, el solicitante también marca bajo la Regla 4.9(b) todas las designaciones que deben permitirse bajo el PCT excepto cualquier designación(es) del País(es) indicada bajo el artículo V-6 más adelante. El solicitante declara que estas designaciones están sujetas a confirmación y que cualquier designación la cual no sea confirmada antes de la expiración de los 15 meses a partir de la fecha de prioridad será considerada como abandonada por el solicitante en la expiración de aquel límite de tiempo.		
V-6	**Exclusión(es) de las designaciones preventivas**	NINGUNA	
VI-1	**Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior**		
VI-1-1	Fechad de Presentación	09 de julio de 2002 (09.07.2002)	
VI-1-2	Número	60/394,553	
VI-1-3	País	US	
VI-2	**Petición del documento de prioridad** La Oficina de recepción es solicitada para preparar y transmitir a la Oficina internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior, identificada anteriormente como el artículo(s):	VI-1	
VII-1	**Seleccionar la autoridad de búsqueda internacional**	Oficina de Patentes y marcas de los Estados Unidos (USPTO) (ISA/US)	
VIII	**Declaraciones**	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración en cuanto a la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, de acuerdo a la fecha de presentación internacional, para solicitar y a ser concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho del solicitante, de acuerdo a la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud más reciente.	-	
VIII-4	Declaración del inventor (sólo para los fines de la designación de los Estados Unidos de América).	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a las descripciones que no son nocivas o excepciones para la falta de novedad.	-	

PETITORIO PCT

LA0085 PCT

Original (para SUMISIÓN) – impresa el 08.07.2003 10:28:55 AM

IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico anexo
IX-1	Petitorio(incluyendo hojas de declaración)	5	-
IX-2	Descripción	150	-
IX-3	Reivindicaciones	8	-
IX-4	Extracto	2	EZABST00.TXT
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	Total	165	
	Artículos que la acompañan	Documento(s) de papel anexo	Archivo(s) electrónico anexo
IX-8	Costo de la hoja de cálculo	✓	-
IX-10	Poder general original del apoderado	✓	-
IX-17	PCT-diskette SENCILLO	-	Diskette (disco flexible)
IX-18	Otro (especificar)	Certificación	
IX-19	**Figura de los dibujos que deben acompañar al extracto**		
IX-20	**Idioma del archivo de la solicitud internacional**	Inglés	
IX-1	**Firma del solicitante, agente o representante común**	(Rúbrica)	
IX-1-1	Nombre (APELLIDO, primer nombre)	RODNEY, Burton	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	**Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Dibujos** Recibido No recibido	
10-3	**Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:**	
10-4	**Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT**	
10-5	**Autoridad de Búsqueda Internacional**	ISA/US
10-6	**Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada**	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	**Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional**	

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

LA0085 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 10:28:55 AM

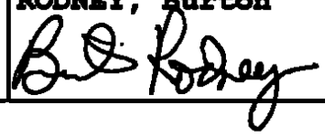
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared using		PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)		
0-9	Applicant's or agent's file reference		LA0085 PCT		
2	Applicant		BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, et al.		
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	700	
12-2-2	International search to be carried out by		US		
12-3	International fee				
	Basic fee				
	(first 30 sheets)	b1	476		
12-4	Remaining sheets		135		
12-5	Additional amount	(X)	12		
12-6	Total additional amount	b2	1,620		
12-7	b1 + b2 =	B	2,096		
12-8	Designation fees				
	Number of designations contained in international application		97		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)		5		
12-10	Amount of designation fee	(X)	104		
12-11	Total designation fees	D	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R)	I	⇨	2,468	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	20		
12-16	Total priority document fee	P	⇨	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	3,428	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions				
	The receiving Office:		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) LA0085 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 08.07.2003 10:28:55 AM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	08 July 2003 (08.07.2003)
12-23	Name and signature	RODNEY, Burton 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-1-1	Applicant remarks	Abstract contains a chemical drawing. The place where it is inserted is indicated by brackets with the following text "[INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE]"

13-2-7	Validation messages Contents	Green? The abstract appears to be more than 150 words, applicant is reminded that it should be as concise as the disclosure permits (preferably 50 to 150 words if it is in English or when translated into English)
		Green? The abstract should be concise. Please verify.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMMISSIONER FOR PATENTS
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. 20231
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET.NO	DRAWINGS	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
60/394,553	07/09/2002	[illegible]	*160	[illegible]85 PSP			

BMS PATENT LAW

CONFIRMATION NO. 3509

FILING RECEIPT

23914
STEPHEN B. DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

[illegible]

Docketed Item _____
Due Date _____
Attorney _____

Date Mailed: 08/13/2002

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Peter T. W. Cheng, Princeton, NJ;
Sean Chen, Princeton, NJ;
Charles Z. Ding, Plainsboro, NJ;
Timothy F. Herpin, Princeton, NJ;

If Required, Foreign Filing License Granted 08/12/2002

Projected Publication Date: Not Applicable

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Substituted heterocyclic derivatives useful as antidiabetic and antiobesity agents and method

---

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

320

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

PATENT COOPERATION TREAT LA0085-WO-PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU Rodney

PCT

RECEIVED
BMS PATENT LAW

OCT 22 2004

Docketed Item _____
Due Date _____
Attorney _____

To:

RODNEY, Burton
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

May

321

AJ.95.960

322

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARIA CASTALDO

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARIA CASTALDO, NOTARY

CERTIFIED

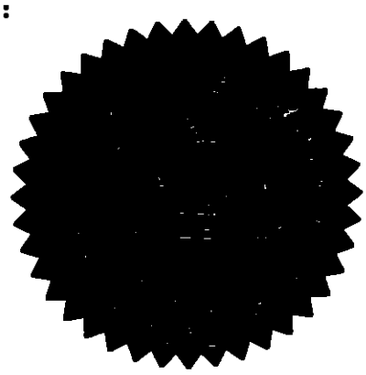
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 3RD DAY OF DECEMBER 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A214315

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

LA0085

CO

AFFIDAVIT

I, **Stephen B. Davis,** Senior Patent Counsel, Patent Department, BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, do hereby certify that this is a notarized true and accurate assignment signed by the inventors.

Stephen B. Davis
Stephen B. Davis
Senior Patent Counsel

STATE OF NEW JERSEY)
)
COUNTY OF MERCER)

Subscribed and sworn to before me this
30th day of Nov., 2004

Maria Castaldo
Maria Castaldo
Notary Public of New Jersey
My commission expires October 6, 2008

SEAL

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

AUGUST 04, 2003

PTAS

700038803A

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
BURTON RODNEY
P.O. BOX 4000
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NJ 08543-4000

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 08/04/2003 REEL/FRAME: 013846/0633
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
CHENG, PETER T.W. DOC DATE: 10/01/2002

ASSIGNOR:
CHEN, SEAN DOC DATE: 10/01/2002

ASSIGNOR:
DING, CHARLES Z. DOC DATE: 10/01/2002

ASSIGNOR:
HERPIN, TIMOTHY F. DOC DATE: 10/01/2002

ASSIGNEE:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
LAWRENCEVILLE-PRINCETON ROAD
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

SERIAL NUMBER: 60394553 FILING DATE: 07/09/2002
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:

325

THERESA FREDERICK, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

08/04/2003 700038803

FORM PTO-1595 (Rev. 6-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

LA0085 PSP

326

To the Honorable Director of the US Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):
Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Timothy F. Herpin

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)
Name: Bristol-Myers Squibb Company
Internal Address:
Street Address: Lawrenceville-Princeton Road
City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000
Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:
☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: October 1, 2002

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:
A. Patent Application No.(s)
60/384,553
B. Patent No.(s)
Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:
Name: Stephen B. Davis
Internal Address: Bristol-Myers Squibb Company
Patent Department
Street Address: P.O. Box 4000
City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $ 40
☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account and any other additional fees required.

8. Deposit account number:
19-1880 (in the name of Bristol-Myers Squibb Company)
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Burton Rodney — Name of Person Signing
Reg. No. 22,076
Signature
9/4/03 — Date

☐ Certificate of mailing on reverse side

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 4

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the US Patent and Trademark Office
PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

FORM PTO-1595 (Rev. 6-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

RECC)ATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

LA0085 PSP

To the Honorable Director of the US Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):
Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Timothy F. Herpin

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)
Name: Bristol-Myers Squibb Company 327
Internal Address:
Street Address: Lawrenceville-Princeton Road
City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000
Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:
☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other
Execution Date: October 1, 2002

4. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:
A. Patent Application No.(s)
60/394,553
B. Patent No.(s)
Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:
Name: Stephen B. Davis
Internal Address: Bristol-Myers Squibb Company
Patent Department
Street Address: P.O. Box 4000
City: Princeton State: NJ ZIP: 08543-4000

6. Total number of applications and patents involved: 1

7. Total fee (37 CFR 3.41) $ 40
☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account and any other additional fees required.

8. Deposit account number:
19-3880 (in the name of Bristol-Myers Squibb Company)
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Burton Rodney
Name of Person Signing
Reg. No. 22,076

B. Rodney
Signature

8/4/03
Date

☐ Certificate of mailing on reverse side

Total number of pages including cover sheet, attachments, and document: 4

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the US Patent and Trademark Office
PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

328

ASSIGNMENT

We,

PETER T. W. CHENG	residing at	63 Maidenhead Road Princeton, New Jersey 08540 United States of America
Sean Chen	residing at	143 York Drive Princeton, New Jersey 08540 United States of America
Charles Z. Ding	residing at	40 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08536 United States of America
Timothy F. Herpin	residing at	226 Jefferson Road Princeton, New Jersey 08540 United States of America,

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVES USEFUL AS ANTIDIABETIC AND ANTIOBESITY AGENTS AND METHOD

invented by us and described in the provisional United States patent application

Application No. 60/394,553, filed July 9, 2002,

including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors

and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 1st day of OCTOBER, 2002 by _____
PETER T. W. CHENG

Signed this 1st day of October, 2002 by _____
Sean Chen

Signed this 1st day of October, 2002 by _____
Charles Z. Ding

Signed this 1st day of October, 2002 by _____
Timothy F. Herpin

STATE OF New Jersey)
) ss.
COUNTY OF Hunterdon)

On the 1 day of October 2002, before me came PETER T. W. CHENG, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.

[SEAL]

Notary Public
State of New Jersey
Julia Mary Kessler
My Commission Expires
Sept. 24, 2003

_____
Notary Public

STATE OF New Jersey)
) ss.
COUNTY OF Mercer)

On the 1 day of October 2002, before me came Sean Chen, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.

Notary Public
State of New Jersey
Julia Mary Kessler
My Commission Expires
Sept. 24, 2003

[SEAL]

Notary Public

STATE OF New Jersey)
) ss.
COUNTY OF Mercer)

On the 1 day of October 2002, before me came Charles Z. Ding, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.

Notary Public
State of New Jersey
Julia Mary Kessler
My Commission Expires
Sept. 24, 2003

[SEAL]

Notary Public

STATE OF New Jersey)
) ss.
COUNTY OF Mercer)

On the 1 day of October 2002, before me came Timothy F. Herpin, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.

Notary Public
State of New Jersey
Julia Mary Kessler
My Commission Expires
Sept. 24, 2003

[SEAL]

Notary Public

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL de la autenticación que viene con el documento de cesión de la solicitud de patente a **Bristol-Myers Squibb Company**, firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLE

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR
   MARIA CASTALDO
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
   NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
   MARIA CASTALDO, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 3 DE DICIEMBRE DE 2004
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. NO. A214315
9. SELLO/TIMBRE
10. FIRMA

Jonh E. McCormac (firma)

232

DECLARACION

Yo, Stephen B. Davis, Asesor Principal de Patentes, Departamento de Patentes - BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY certifico que esta una cesión notariada verdadera y precisa firmada por los inventores.

(Firma)
Stephen B. Davis

ESTADO DE NEW JERSEY)
) SS.
CONDADO DE MERCER)

Firmado ante mi este 30 de noviembre de 2004

(Sello)

(Firma) María Castaldo
Maria Castaldo
NOTARIO PÚBLIO DE NEW JERSEY
Mi comisión expira el 6 de Octubre de 2008

Agosto 04 de 2003

BISTOL-MYERS SQUIBB CO.
STEPHEN B. DAVIS
DEPARTAMENTO DE PATENTES
CASILLA POSTAL 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
INFORME DE GRABACIÓN DE DOCUMENTO DE CESION

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO GRABADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. HAY DISPONIBLE UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILME EN EL CUARTE DE BÚSQUEDA DE CESIONES EN EL NÚMERO DE ROLLO Y CUADRO REFERENCIADOS ABAJO.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE INFORME. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE INFORME DE GRABACIÓN REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS CONCERNIENTES A ESTE INFORME, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE INFORME AL 703-308-9723. POR FAVOR ENVÍE LA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, DIVISIÓN DE CESIONES, ASIGNACIÓN DE CASILLAS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C.20231.

FECHA DE GRABACIÓN: 08/04/2003 ROLLO/CUADRO: 013846/0633
NÚMERO DE PÁGINAS: 4

RESUMEN: CESIÓN DE INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA DETALLES)

CEDENTE:
CHENG, PETER T. W. FECHA DE DOC: 10/01/2002

CEDENTE:
CHEN, SEAN FECHA DE DOC: 10/01/2002

CEDENTE:
DING, CHARLES Z. FECHA DE DOC: 10/01/2002

CEDENTE:
HERPIN, THIMOTHY F. FECHA DE DOC: 10/01/2002

CESIONARIO:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
LAWRENCEVILLE-PRINCETON ROAD
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

NÚMERO DE SERIE: 60394553 FECHA DE PRESENTACIÓN: 07/09/2002
NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EMISIÓN:

THERESA FREDERICK, EXAMINADOR
DIVISIÓN DE CESIONES
OFICINA DE REGISTROS PÚBLICOS

FORMULARIO PTO-1595
(Rev. 8-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

PORTADA DEL FORMULARIO DE REGISTRO SOLO PATENTES

Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Marcas y Patentes

Al Honorable Comisionado de Marcas y Patentes: por favor registre los documentos originales adjuntos o copias de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) cedente(s):
Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Thimothy F. Herpin

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es) de la(s) parte(s) cedente(s)
☐ Si ☒ No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)
Nombre: Bristol-Myers Squibb Company
Dirección Interna: _____
_____
_____
Dirección: Lawrenceville-Princeton Road
_____
Ciudad: Princeton Estado: NJ ZIP: 08543-4000

¿Se adjunta(n) nombre(s) y dirección(es) adicional(es)?
☐ Si ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:
☒ Cesión ☐ Fusión
☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro: _____

Fecha de Ejecución: 1 de Octubre de 2002

4. Número(s) de Solicitud o número(s) de Patente:

Si este documento está siendo entregado junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____

A. Solicitud(es) de Patente No(s).
60/394,553

B. No(s). de Patente

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Si ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia de los documentos concernientes:
Nombre: Stephen B. Davis
Dirección Interna: Bristol-Myers Squibb Company
Departamento de Patentes
Dirección: Apartado Postal 4000
Ciudad: Princeton Estado: NJ ZIP: 08542-4000

6. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1

7. Tarifa Total (37 CFR 3.41) $ 40
☐ Adjunta
☒ Autorización para ser cargada a una cuenta de depósito y cualquier otra tarifa adicional requerida.

8. Número de cuenta depósito:
19-3880 (a nombre de Bristol-Myers Squibb Company)

(Anexar copia por duplicado de esta página si se paga por cuenta de depósito)

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma:
Hasta donde se y creo, la información anterior es veraz y correcta y cualquier copia adjunta es una copia veraz del documento original.

Burton Rodney	(Firma)	8/4/03
Nombre del suscrito	Firma	Fecha

Reg. No. 25.969

☐ Certificado de envío por el reverso

Número total de páginas incluyendo la portada, anexos, y documentos: 4

336

FORMULARIO PTO-1595
(Rev. 8-93)
OMB No. 0651-0011 (exp. 4/94)

PORTADA DEL FORMULARIO DE REGISTRO SOLO PATENTES

Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Marcas y Patentes

Al Honorable Comisionado de Marcas y Patentes: por favor registre los documentos originales adjuntos o copias de los mismos.

10. Nombre de la(s) parte(s) cedente(s):
Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Thimothy F. Herpin
Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es) de la(s) parte(s) cedente(s)
☐ Si ☒ No

12. Naturaleza del traspaso:
☒ Cesión ☐ Fusión
☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro: _____

Fecha de Ejecución: 1 de Octubre de 2002

11. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)
Nombre: Bristol-Myers Squibb Company
Dirección Interna: _____
Dirección: Lawrenceville-Princeton Road
Ciudad: Princeton Estado: NJ ZIP: 08543-4000

¿Se adjunta(n) nombre(s) y dirección(es) adicional(es)?
☐ Si ☒ No

13. Número(s) de Solicitud o número(s) de Patente:

Si este documento está siendo entregado junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____

C. Solicitud(es) de Patente No(s).
60/394,553

D. No(s). de Patente

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Si ☒ No

14. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar la correspondencia de los documentos concernientes:
Nombre: Stephen B. Davis
Dirección Interna: Bristol-Myers Squibb Company
Departamento de Patentes
Dirección: Apartado Postal 4000
Ciudad: Princeton Estado: NJ ZIP: 08542-4000

15. Número total de solicitudes y patentes involucradas: 1

16. Tarifa Total (37 CFR 3.41) $ 40
☐ Adjunta
☒ Autorización para ser cargada a una cuenta de depósito y cualquier otra tarifa adicional requerida.

17. Número de cuenta depósito:
19-3880 (a nombre de Bristol-Myers Squibb Company)

(Anexar copia por duplicado de esta página si se paga por cuenta de depósito)

NO USAR ESTE ESPACIO

18. Declaración y firma:
Hasta donde se y creo, la información anterior es veraz y correcta y cualquier copia adjunta es una copia veraz del documento original.

Burton Rodney	(Firma)	8/4/03
Nombre del suscrito	Firma	Fecha

Reg. No. 25.969

☐ Certificado de envío por el reverso

Número total de páginas incluyendo la portada, anexos, y documentos: 4

337

CESIÓN

Nosotros,

Peter T. W. Cheng	residente en	63 Maidenhead Road Princenton, New Jersey 08540 Estados Unidos de América
Sean Chen	residente en	143 York Drive Princeton, New Jersey 08540 Estados Unidos de América
Charles Z. Ding	residente en	40 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08536 Estados Unidos de América
Thimothy F. Herpin	residente en	226 Jefferson Road Princeton, New Jersey 08540 Estados Unidos de América

en virtud de obligaciones contractuales hasta ahora asumidas por nosotros y/o en buena y valiosa consideración, el recibo y suficiencia del mismo se reconoce aquí, por medio de la presente vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, que funciona en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08534-4000, sus sucesores, cedentes y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, el cual incluye el beneficio correcto y completo de tales prioridades que puedan ser concedidas ahora o en adelante a nosotros por leyes locales o tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo a los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y a la invención titulada:

DERIVADOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIDIABETICOS Y ANTIOBESIDAD Y METODO

inventado por nosotros y descrito en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos

Solicitud No. 60/394,553, presentada el 9 de Julio de 2002

incluyendo dicha solicitud de patente provisional de los Estados Unidos y cualquier solicitud que reivindique prioridad de dicha solicitud provisional, presentada en cualquier país, y cualquier patente que pueda ser emitida y/o otorgada a la misma, y todas las divisiones, continuaciones, reemisiones, certificado de reexaminación y extensiones de la misma en todos los países, dicho interés siendo la propiedad total de dicha invención y de todas dichas solicitudes, patentes (incluyendo patentes reemitidas), extensiones y certificados de reexaminación a ser tenido y disfrutados por Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores y cedentes por la totalidad de los términos que sean

concedidos y/o emitidos a dicha patente (incluyendo patentes reemitidas), extensiones, y certificados de reexaminación, tan completa y totalmente como los mismos habrían sido tenidos y disfrutados por nosotros si esta venta, cesión y transferencia no hubiera sido hecha;

Y por la presente acordamos comunicar a dicho cesionario o sus representantes cualquier hecho que conozcamos respecto a esta invención, atestiguar en cualquier proceso legal, firmar y/o ejecutar cualquier documento adicional y/o instrumentos que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o procesamiento de todas las solicitudes, incluyendo solicitudes de división, continuación y reemisión, certificados de extensión y reexaminación y/o concesión y/o emisión de la misma y/o de otro modo asegurar el título de dicha invención y de todas dichas solicitudes, patentes (incluyendo reemisión de patentes, certificados de extensión y reexaminación a dicho cesionario, y en general hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicha invención entonos los países.

Firmado este 1 de Octubre de 2002 por (Firma)
Peter T. W. Cheng

Firmado este 1 de Octubre de 2002 por (Firma)
Sean Chen

Firmado este 1 de Octubre de 2002 por (Firma)
Charles Z. Ding

Firmado este 1 de Octubre de 2002 por (Firma)
Thimothy F. Herpin

Estado de New Jersey)
)ss.
Condado de Mercer)

En este 1 de octubre de 2002 compareció ante mi Peter T. W. Cheng, a quien conozco como la persona de ese nombre mencionada en, y quien ejecuta la Cesión anterior y reconoce que la ejecutó.

(Firma)
Notario Público

[Sello]

Notario Público
Estado de New Jersey
Julia Mary Kessler
Mi Comisión Expira
24 de Septiembre de 2008

337

Estado de New Jersey)
)ss.
Condado de Mercer)

En este 1 de octubre de 2002 compareció ante mi Sean Chen, a quien conozco como la persona de ese nombre mencionada en, y quien ejecuta la Cesión anterior y reconoce que la ejecutó.

(Firma)
Notario Público

[Sello]

Notario Público
Estado de New Jersey
Julia Mary Kessler
Mi Comisión Expira
24 de Septiembre de 2008

Estado de New Jersey)
)ss.
Condado de Mercer)

En este 1 de octubre de 2002 compareció ante mi Charles Z. Ding, a quien conozco como la persona de ese nombre mencionada en, y quien ejecuta la Cesión anterior y reconoce que la ejecutó.

(Firma)
Notario Público

[Sello]

Notario Público
Estado de New Jersey
Julia Mary Kessler
Mi Comisión Expira
24 de Septiembre de 2008

Estado de New Jersey)
)ss.
Condado de Mercer)

En este 1 de octubre de 2002 compareció ante mi Thimothy F. Herpin, a quien conozco como la persona de ese nombre mencionada en, y quien ejecuta la Cesión anterior y reconoce que la ejecutó.

(Firma)
Notario Público

[Sello]

Notario Público
Estado de New Jersey
Julia Mary Kessler
Mi Comisión Expira
24 de Septiembre de 2008

340

STATE OF NEW JERSEY, County of Mercer } ss.

I, CATHERINE DiCOSTANZO, Clerk of the County of Mercer,

Do Hereby Certify that Diane A. Bartram Esq., whose name is subscribed to the acknowledgment, proof or affidavit of the annexed instrument, and thereon written, is and was at the time of taking the same, a Notary Public in and for said State, dwelling in said County, commissioned and sworn and duly authorized by the laws thereof to take the proofs and acknowledgments of deeds or other instruments of writing, and affidavits to be recorded in said State, and that I am well acquainted with the handwriting of said official, and verily believe that the signature is genuine.

Further Certify that impression of Seal of Notaries Public not required by law be filed in my office.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County and Courts, at Trenton this 15th day of April A.D. nineteen hundred and Ninety-nine.

Catherine DiCostanzo ..... Mercer County Clerk.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE FIELMENTE AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 DIC. 2004

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

341

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

C.C.

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

C.C.

Nombre

Cargo

HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 DIC. 2004
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawfull attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Princeton, New Jersey, USA

this 14th day of April 1999

Signature BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Name Stephen B. Davis

Title Associate Counsel Patents

342

CERTIFICAD NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 14th day of April of 1998
personally appeared before me
Stephen.B. Davis
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
Associate Counsel Patents
of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Delaware
under date of November 13, 1989

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Diane C. Bartram Public Notary (Seal)
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this 14th day of April of 1999
personally appeared before me
Stephen B. Davis
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document, and he (she) (they) grant(s) the document therein expressed.

30 DIC. 2004
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS (E) DEL CIRCULO

Notary Public (Seal)

Diane C. Bartram
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 9, 2000

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.

77689

343

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a), **CATHERINE Dicostanzo** Clerck del condado de Mercer estado de New Jersey, autenticó la firma de la notario(a) publico(a) sr (a). **DIANE C. BARTRAN** del estado de New Jersey, Estados Unidos de América y quien ejercia las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales;

Que la notario(a) antes citada autenticó la firma del señor **STEPHEN B. DAVIS**- quien actua en calidad de Asesor de Patentes de la Compañia **BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY** sociedad que existe y esta legalmente organizada bajo las leyes del estado de Delaware U.S.A

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el notario público y el County Clerck del estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado el 20 de Abril de 1999.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES.

VALOR CINCUENTA Y SIETE DOLARES US$57.oo RECIBO No. 200283

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

CONSULADO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 DIC. 2004

ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

TRADUCCION OFICIAL No. 260/99 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, una sociedad domiciliada en Princenton, New Jersey, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++

ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificaciones Notariales, Certificación de las Firmas Notariales, Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

NOMENCLATURA CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 DIC. 2004
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

JOSE RAMIRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

Diane C. Bartram (firmado)
Notario Público

HAY UN SELLO QUE DICE:

Diane C. Bartram
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9 de Marzo del
año 2000

++

ESTADO DE NEW JERSEY
Condado de Mercer

Yo, CATHERINE DiCOSTANZO, Escribano del Condado de Mercer,

Por Medio del Presente Certifico que Diane C. Bartram, cuyo nombre está suscrito al reconocimiento, prueba o declaración jurada del instrumento anexo, y en éste escrito, es y era en el momento de tomar el mismo, un Notario Público en y para dicho Estado, residente en dicho Condado, comisionado y juramentado y debidamente autorizado por las leyes de éste para toma[illegible] ono-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO
DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
CERTIFICO QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 DIC. 2004
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

cimientos de escrituras u otros instrumentos escritos, y declaraciones juradas para ser registrados en dicho Estado, y que estoy familiarizado con la caligrafía de dicho funcionario, y de veras creo que la firma es genuina.
Además Certifico que la impresión del Sello de Notarios Públicos no está requerida por la ley para ser presentada en mi oficina.

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de dichos Condado y Tribunales, en Tranton este día 15 de Abril del A.D. de mil novecientos noventa y nueve.

Catherine DiConstanzo (fdo.) Escribano del Condado de Mercer.

SELLO EN RELIEVE.

++

EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América bajo el número 200283 de fecha 20 de Abril de 1999; Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 044498 de fecha 29 de Abril de 1999.

(Pagado Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de $57.oo Dólares).

++

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

Resolución número 1876 del Ministerio de Justicia.

Fecha: Mayo 3 de 1999.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, NADO CONSTA QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 DIC. 2004
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICA...
046207

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
99 MAY -9 AM 11:09
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

REPÚBLICA DE COLOMBIA

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A
347

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría [ ] Notaría [X] Consulado [ ] Corregimiento [ ] Insp. de Policía [ ] Código 9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D..C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos: CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de Identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción			Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia: -

Fecha de la sentencia: Año Mes Día

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial [ ]	Certificado Médico [X]	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos: EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de Identificación (Clase y número): C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos: -

Documentos de Identificación (Clase y número): -

Firma: - - - - - - - - - - - - - -

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos: -

Documentos de Identificación (Clase y número): -

Firma: - - - - - - - - - - - - - -

Fecha de inscripción			Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA LUCIA ... RESTREPO NOTARIA ...

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO : QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST62249.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 11 NOV. 2004.....

NELSON [illegible]
SECRETARIO DELEGADO

349 348

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN **MODELO DE UTILIDAD**	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) **INCOMPLETA**	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000907 00000000 Folios: 348
Fecha (AMD): 2005-01-06 16:57:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO

350

AS: 95.960

05-907

349

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Fecha Presentacion: 06/01/2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

Fecha de ENTRADA EN FASE NACIONAL : 09/02/2005

1 SOLICITUD DE:

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

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 22720 TP 19436
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Peter T. W. Cheng, Sean Chen, Charles Z. Ding, Timothy F. Herpin Dirección: 63 Maidenhead road, Princeton, NJ 08540, US; 143 York Drive, Princeton, NJ 08540, US; 40 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536, US; 226 Jefferson Road, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/021331 Fecha 08-07-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/004655 A3 Fecha 15-01-2004

Título (54): DERIVADOS HETEROCÍCLICOS SUSTITUIDOS UTILES COMO AGENTES ANTIDIABÉTICOS Y ANTIOBESIDAD Y MÉTODO

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/41 ; 31/42; 31/52; 31/435

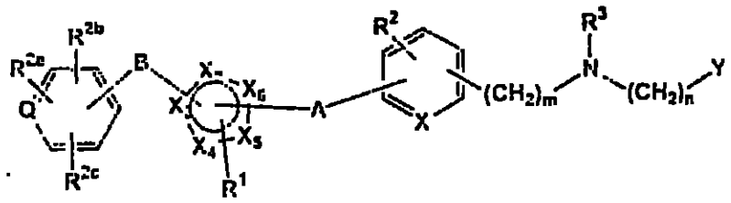
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	09-07-2002	60/394,553

9 Comprobante de pago No. 04-93,171 y 05-626 **Fecha** 05-01-2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque m es 0. 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2;

Q es C o N;

A es $(CH_2)_x$ donde x es 1 a 5, o A es $(CH_2)_{x^1}$ donde x^1 es 1 a 5 con un enlace alquenilo o un enlace alquinilo incluido en cualquier Parte en la cadena, o A es $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$ donde x^2 es 0 a 5 y x^3 es 0 a 5, con la condición de que por lo menos uno de X^2 y X^3 sea diferente de 0;

B es un enlace o es $(CH_2)_x$ donde es 1 a 5;

X es CH o N;

X_2 es C, N, O o S;

X_3 es C, N, O o S;

X_4 es C, N, O o S;

X_5 es C, N, O o S;

X_6 es C, N, O o S;

con la condición de que por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es N; y por lo menos uno de X_2, X_3, X_4 X_5 y X_6 es C,

R^1 es H o alquilo;

R^2 es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino

05-907 352 351

sustituido o ciano;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino o ciano sustituido;

R^3 se selecciona de H, alquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, heteroaril-heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo, heteroarilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilalquenilo, cicloheteroalquil-heteroarilalquilo; hidroxialquilo, alcoxi, alcoxiariloxicarbonilo, arilalquiloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, arilalquilarilalquilo, ariloxiarilalquilo, haloalcoxiariloxicarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, arilsulfinilarilcarbonilo, ariltioarilcarbonilo, alcoxicarbonilariloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, ariloxiarilcarbonilo,

ariloxiarilalquiloxicarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxialquiloxicarbonilo, arilalquilsulfonilo, ariltiocarbonilo, arilalquenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, heteroarilalcoxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, alcoxiarilcarbonilo, ariloxiheteroarilalquilo, heteroarilalquiloxiarilalquilo, arilarilalquilo, arilalquenilarilalquilo, arilalcoxiarilalquilo, arilcarbonilarilalquilo, alquilariloxiarilalquilo, arilalcoxicarbonilheteroarilalquilo, heteroarilarilalquilo, arilcarbonilheteroarilalquilo, heteroariloxiarilalquilo, arilalquenilheteroarilalquilo, arilaminoarilalquilo, aminocarbonilarilarilalquilo;

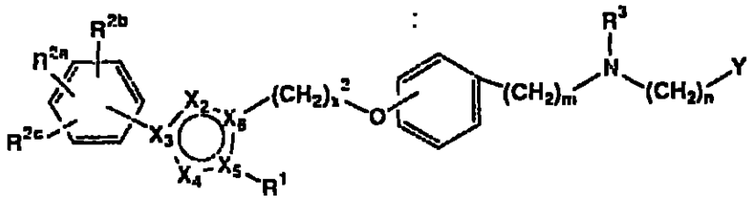
Y es CO_2R^4 donde R^4 es H o alquilo, o un éster de profármaco o Y es un 1-tetrazol C-enlazado, un ácido fosfínico de la estructura $P(O)(OR^{4a})R^5$, donde R^{4a} es H o un éster de profármaco, R^5 es alquilo o arilo, o un ácido fosfónico de la estructura $P(O)(OR^{4a})_2$;

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_{x^1}$, $(CH_2)_{x^2}$, $(CH_2)_{x^3}$, $(CH_2)_{x^4}$, $(CH_2)_m$, y $(CH_2)_n$ se pueden sustituir opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes;

incluyendo todos los estereoisómeros de los mismos, ésteres de profármaco de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables;

y excluyendo específicamente la estructura que se muestra

abajo:



donde X_2 = N, X_3 = C, X_4 = O ó S, Z = O o un enlace.

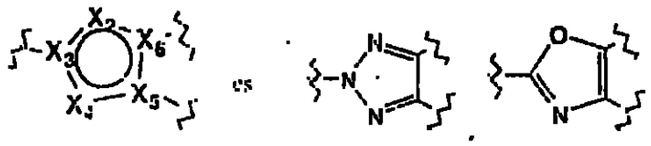
2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es CH.

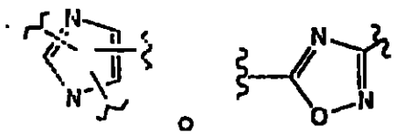
3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es $-(CH_2)_x^2-O-$.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es C.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque B es un enlace.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque





7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es arilalquiloxicarbonilo,

355

354

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
.Bogotá D C

Doctor(a)
HECTOR GOMEZ MEJIA
Apoderado(a)
BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY

Oficio N°. ... 12079

ASUNTO:

Radicación N°	05-00907
Solicitud internacional	PCT/US2003/021331
Fecha inicio fase nacional	09/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).
- Si fuere el caso, el solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

04 FEB. 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia