82.034

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024081 00000001 Folios: 47
Fecha (AMD) 2000-05-18 11 01:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEM
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente
Expediente No 00 024.081

CONTESTACION Reparos ☐
Observaciones ☐
Otros ☐
NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒

☒ PATENTE ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO: INHIBIDORES DE aP2 DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y HET

SOLICITANTE BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Copia certificada por la Oficina de Patentes de ☐
Estados Unidos de la primera solicitud presentada ☐
para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS ☐
PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción ☐
al español. ☐
☐

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO Cra 7 No 16-56 Piso 9 TEL 2-812424

FIRMA

NUMERO DE HOJAS 475

RADICADO POR Nombres y Apellidos

Mayo 17, 2000
CPB/hsr

8034 326

PA 194563

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 11, 2000

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

APPLICATION NUMBER ***60/127,745***
FILING DATE ***April 05, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P SWAIN
Certifying Officer

04/05/99 jc549 U.S. PTO

Approv 321

PTO/SB/16 (6-95)

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

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

Docket Number LA27*		Type a plus sign(+) inside this box →	+

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY & STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Robl	Jeffrey	A.	Newtown, PA USA
Sulsky	Richard	B	West Trenton, NJ USA
Magnus	David	R.	Hamilton, NJ USA

TITLE OF THE INVENTION (280 CHARACTERS MAX)

HETEROCYCLIC CONTAINING BIPHENYL aP2 INHIBITORS AND METHOD

CORRESPONDENCE ADDRESS

BURTON RODNEY
PATENT DEPARTMENT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PO BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

- [X] Specification — *Number of Pages* 175
- [ ] Small Entity Statement
- [ ] Drawing(s) — *Number of Sheets*
- [ ] Other(specify)

EXPRESS MAIL NO. EM260262945US

METHOD OF PAYMENT

[X] The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 19-3880. The Provisional Filing Fee Amount is ($)150.00. The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required except the Issue Fee, or credit any overpayment to Deposit Account 19-3880.

60127745 040599

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

☒ No.

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

Respectfully submitted,

SIGNATURE [signature] DATE Aug 5, 1999

TYPED OR PRINTED NAME Burton Rodney

REGISTRATION No. 22,076

TELEPHONE NO. (609) 252-4336

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

601277us.040S

HETEROCYCLIC CONTAINING BIPHENYL aP2 INHIBITORS AND METHOD

Field of the Invention

The present invention relates to heterocyclic containing biphenyls which are inhibitors of aP2 and to a method for treating diabetes, especially Type II diabetes, as well as hyperglycemia, hyperinsulinemia, obesity, atherosclerosis and related diseases, employing such heterocyclic containing biphenyls alone or in combination with another type antidiabetic agent

Background of the Invention

Fatty acid binding proteins (FABPs) are small cytoplasmic proteins which bind to fatty acids such as oleic acids which are important metabolic fuels and cellular regulators Dysregulation of fatty acid metabolism in adipose tissue is a prominent feature of insulin resistance and the transition from obesity to non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM or Type II diabetes)

aP2 (adipocyte fatty binding protein), an abundant 14 6 KDa cytosolic protein in adipocytes, and one of a family of homologous intracellular fatty acid binding proteins (FABPs), is involved in the regulation of fatty acid trafficking in adipocytes and mediates fatty acid fluxes in adipose tissue G S Hotamisligil et al, "Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance Through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein", Science, Vol 274, Nov 22, 1996, pp 1377-1379, report that aP2-deficient mice placed on a high fat diet for several weeks developed dietary obesity, but, unlike control-mice on a similar diet did not develop insulin resistance or diabetes Hotamisligil et al conclude that "aP2 is central to the pathway that links obesity to insulin resistance" (Abstract, page 1377)

6012774S.040599

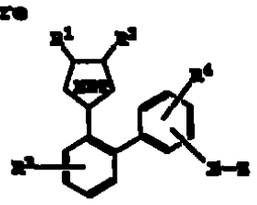
330

DIALOG ALERT DBDR928 dated January 2, 1997, Pharmaprojects No 5149 (Knight-Ridder Information) discloses that a major drug company "is using virtual screening techniques to identify potential new antidiabetic compounds " It is reported that "the company is screening using aP2, a protein related to adipocyte fatty acid binding protein "

U S application Serial No 60/100,677, filed September 17, 1998 (attorney file LA24*) discloses a method for treating diabetes employing an aP2 inhibitor

Description of the Invention

In accordance with the present invention, heterocyclic containing biphenyl compounds are provided which have the structure

I 

where R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from H, alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aralkyl, cycloheteroalkyl and cycloheteroalkylalkyl;

R^3 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, alkylcarbonyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, alkanoyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkylaminosulfonyl, alkylamino, dialkylamino, all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, cyano, amino, substituted

SO127HS.040599

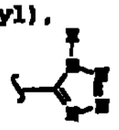
amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, alkylcarbonyl, acyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonyl, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido or sulfonyl,

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, polycycloalkyl, polycycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, polycycloalkenyl, polycycloalkenylalkyl, polycycloalkynyl, polycycloalkynylalkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, alkanoyl, aroyl, alkylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, alkylamino, dialkylamino, all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, arylcycloalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylazo, heteroaryloxo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroaryloxy, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, cyano, amino, substituted amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, acyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfinyl, aminosulfonyl, arylsulfonylamino, heteroarylcarbonylamino,

012774S .04059

heteroarylsulfinyl, heteroarylthio, heteroarylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido or sulfonyl

X is a bond or a linker group selected from $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, NHCO, CH=CH, cycloalkylene or $N(R^5)(CH_2)_n$, (where n = 0-5 and R^5 is H, alkyl, or alkanoyl),

Z is CO_2H or tetrazole of the formula  or its tautomer, and

the group  represents a heterocyclic group (including heteroaryl and cycloheteroalkyl groups) preferably containing 5-members within the ring and containing preferably 1-3 heteroatoms within the ring, and which may further optionally include one or two substituents which are alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl, keto, carboxyalkyl, carboxy, cycloalkyl, alkoxy, formyl, alkanoyl, alkoxyalkyl or alkoxycarbonyl;

with the provisos that (1) n≠o when Z is CO_2H and X is $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$ or $N(R^5)(CH_2)_n$; and

(2) when  is  , then X-Z may not be O-lower alkylene-CO_2H or -O-lower alkylene-CO_2alkyl when R^1 and R^2 are both aryl or substituted aryl and R^3 and R^4 are each hydrogen,

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

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes, especially Type II diabetes, and related diseases such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, obesity,

0127745 .04059

hypertriglyceridemia and atherosclerosis wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I (which inhibits aP2) is administered to a human patient in need of treatment

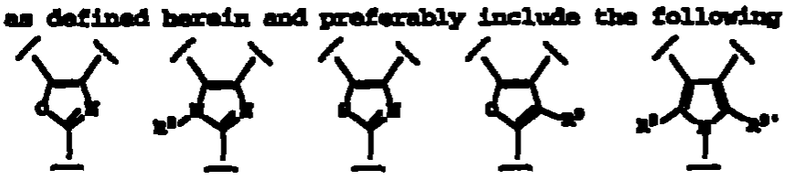
In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating diabetes and related diseases as defined above and hereinafter, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a compound of structure I and another type antidiabetic agent is administered to a human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

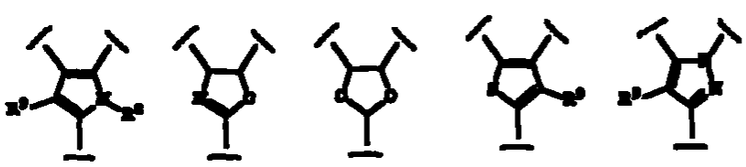
In the above method of the invention, the compound of structure I will be employed in a weight ratio to the antidiabetic agent (depending upon its mode of operation) within the range from about 0 01 1 to about 100:1, preferably from about 0 5 1 to about 10 1

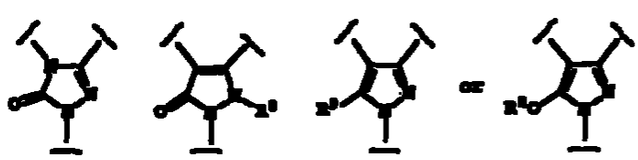
0012779US .0H059



Examples of the group ~~~ include (but are not limited to) heteroaryl groups and cycloheteroalkyl groups as defined herein and preferably include the following





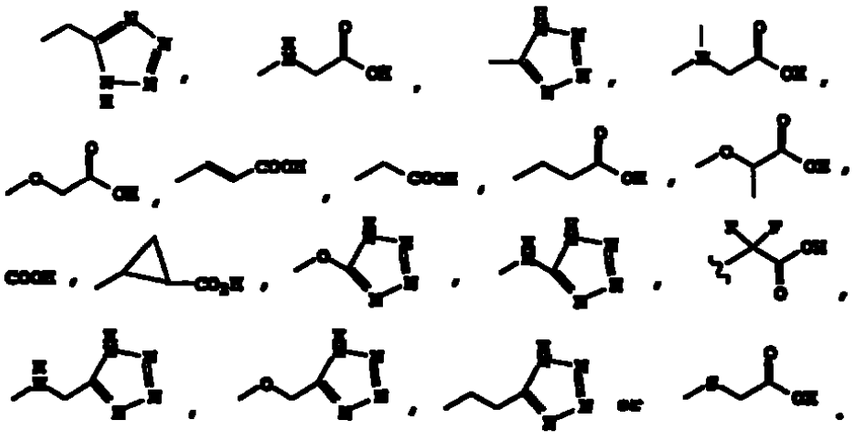


where R^a is selected from H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, or alkenyl, and

R^3 and R^5 are the same or different and are selected independently from H, alkyl, alkoxy, alkenyl, formyl, CO_2H, CO_2(lower alkyl), hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, CO(alkyl) carboxylalkyl, haloalkyl, alkenyl or cycloalkyl

With respect to the R^3, R^4 and R^5 groups, alkyl by itself or as part of another group will preferably contain 1 to 6 carbons

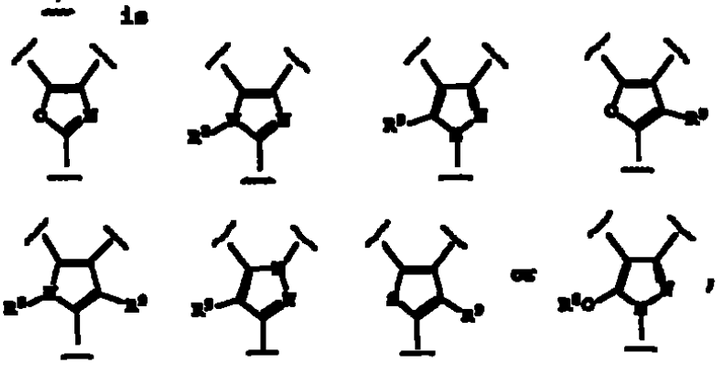
Examples of X-Z moieties include (but are not limited to)



Preferred are compounds of formula I where



is



0127745 0450

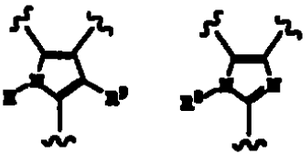
(where R^5 is hydrogen, alkyl, fluoroalkyl or alkoxyalkyl, and where R^6 is hydrogen, alkyl, fluoroalkyl, alkoxy or hydroxyalkyl)

R^1 and R^2 are each phenyl, substituted phenyl or cycloalkyl; R^3 and R^4 are the same or different are independently selected from H, halo, alkyl or alkoxy; X is OCH_2, $NHCH_2$, CH_2 or CH_2CH_2; and Z is CO_2H or tetrazole

More preferred are compounds of formula I where



is



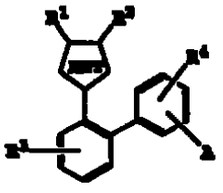
(where R^5 is hydrogen, alkyl or fluoroalkyl)

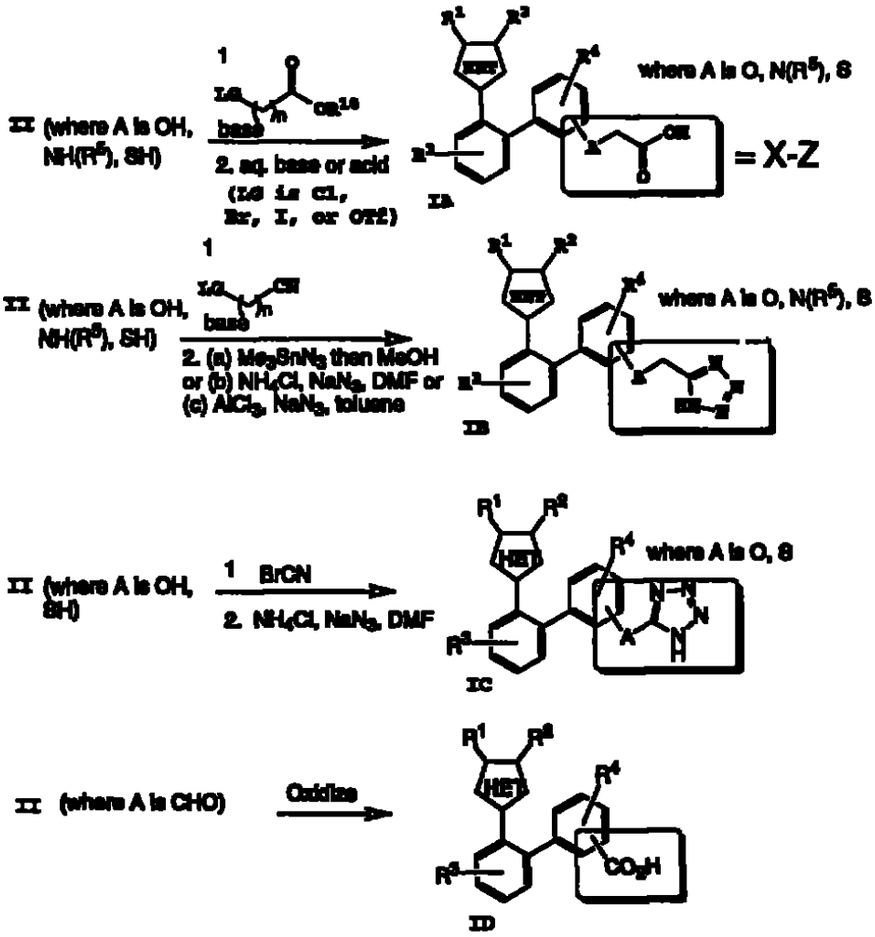
(where R^6 is hydrogen, alkyl, fluoroalkyl or alkoxy)

R^1 and R^2 are each phenyl, R^3 and R^4 are each H, X is OCH_2, CH_2 or $NHCH_2$, and Z is CO_2H or tetrazole

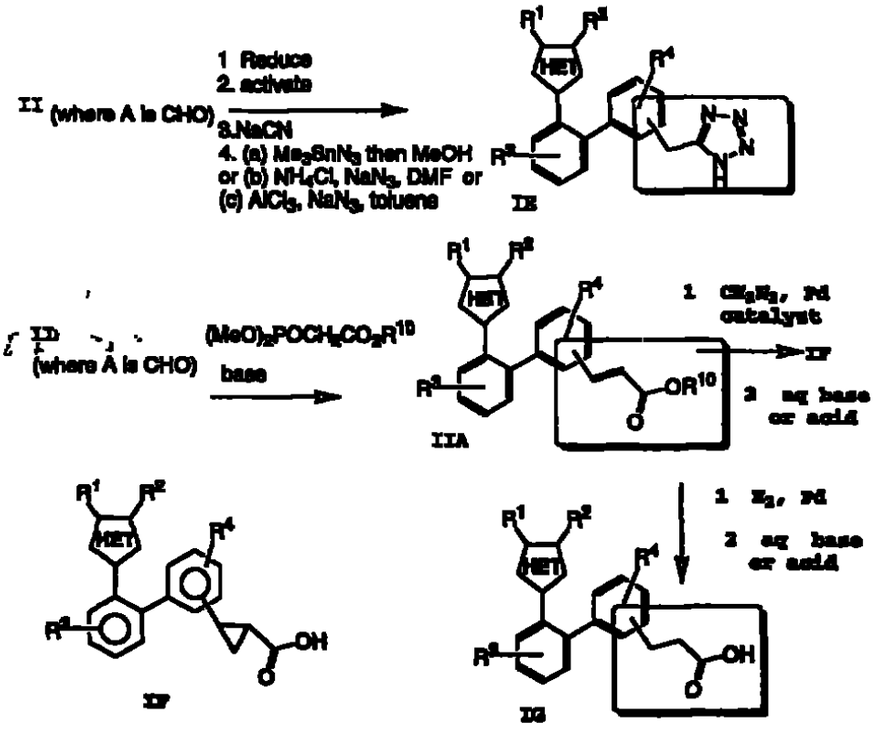
Detailed Description of the Invention

Compounds of the invention of general structure I may be synthesized from intermediate II as shown in the schemes set out below The groups R^1, R^2, R^3, and R^4, in intermediate II, are the same as described above with respect to the formula I compounds of the invention while A is a precursor to X-Z and is detailed below

II 

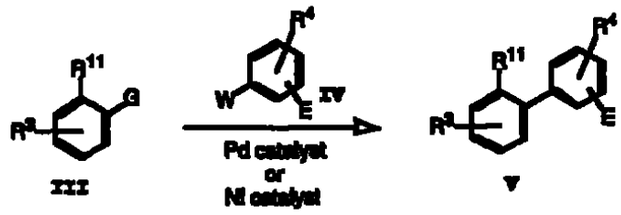


6650404 01277HS



where R^{10} is lower alkyl or benzyl

The biphenyl portion of the molecule may be prepared by reaction of compound III with substituted aryl IV via Stille or Suzuki type coupling to give compounds of the type V

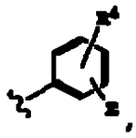


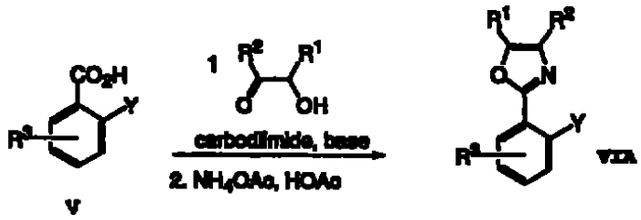
where W is $B(OH)_2$, $SnBu_3$, or ZnBr or ZnCl and G is Cl, Br, I, or OTf or G is $B(OH)_2$ or $SnBu_3$ and W is Cl, Br, I, or OTf and E may be CHO, CN, CO_2R^{10}, OH, $N(R^9)H$, NO_2, SR^{10} OR^{10}, $OSi(R^{10})_3$, or preferably X-Z or a protected variant thereof and where R^{11} is CO_2R^{10}, CHO, CN, $-NH-N=C(R^9)(CH_2R^1)$, NH_2, or $-CONH-N=CH(R^9)$

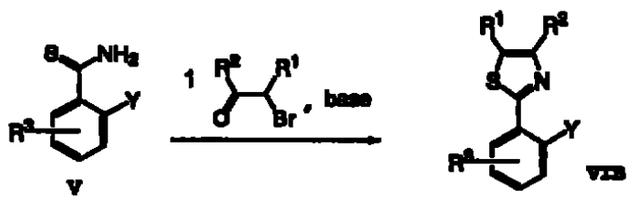
with the proviso that when W or G is ZnBr or ZnCl, E or R^{11} may not be a reactive group such as CHO

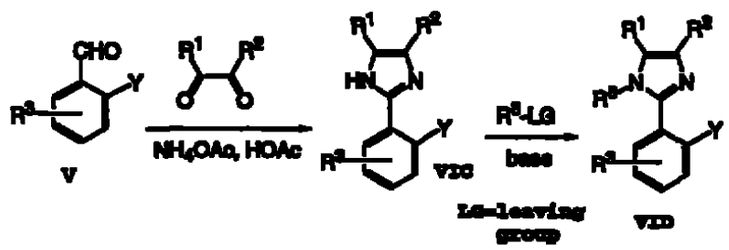
6650HO • 5h7/2103

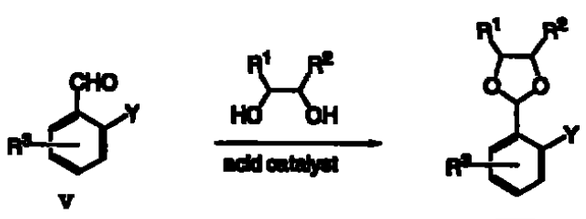
338

Compound V, depicted below where Y is  , can be utilized to make heterocycles of the type VIA-VIN by standard methods described in the literature for example, as shown below



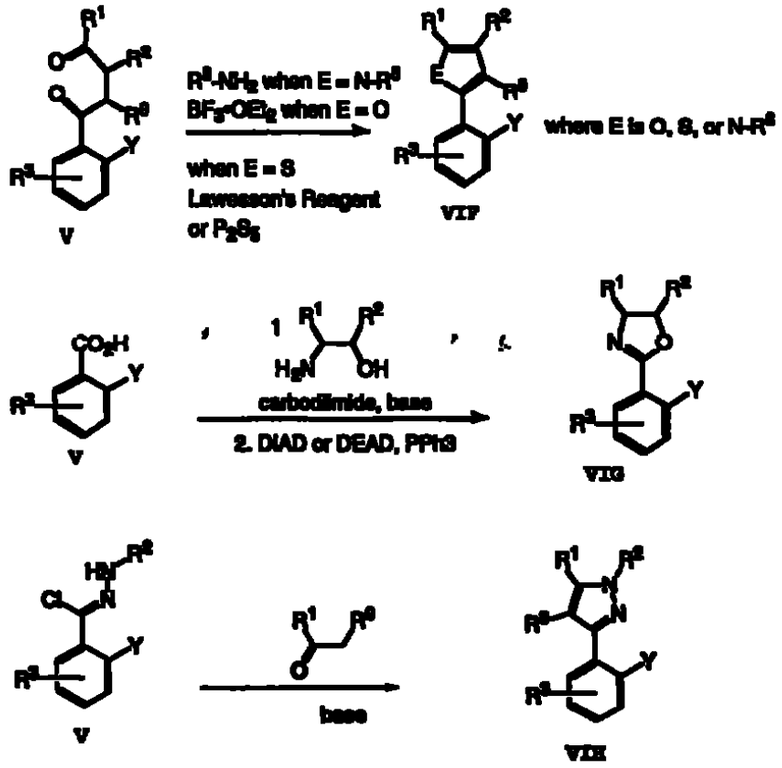






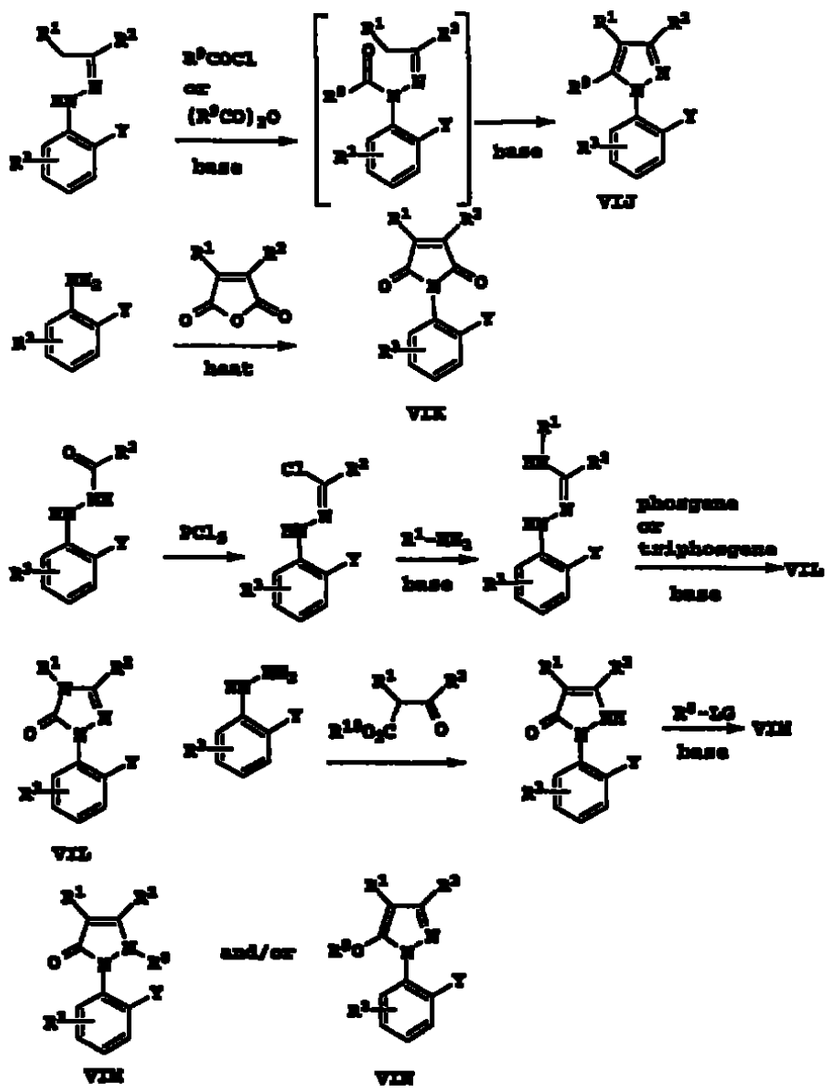
6012774S.040599

339

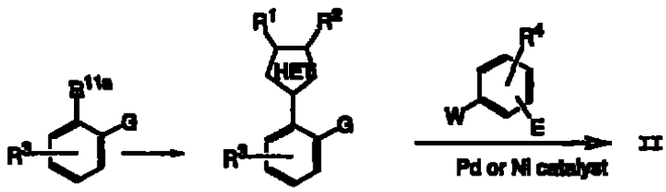


6650h0 • 5h727203

340



Alternately, and in some cases more preferably, compounds of the type VII may be converted to the desired heterocycles by these aforementioned methodologies and subsequently converted to compounds of type II via biphenyl coupling reactions



VII where R^{11a} is CO_2R^{10}, CHO, CN, CO_2H, NH_2, $NH\text{-}NH_2$, and where G is Cl, Br, I, or OTf

VIII

where W is $B(OH)_2$, $SnBu_3$, or ZnBr or ZnCl and E may be CHO, CN, CO_2R, OH, OR^{10}, $OSi(R^{10})_3$, $N(R^5)H$, NO_2, SR^{10}, or preferably X-Z or a protected variant thereof

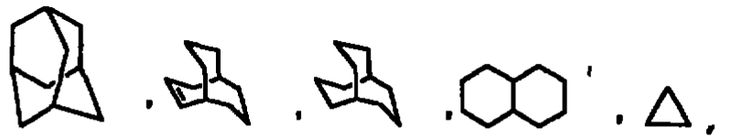
with the proviso that when W is ZnCl or ZnBr, E cannot be a reactive group such as CHO

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, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethyl-pentyl, 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, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl and/or alkylthio and/or any of the R^3 groups or substituents for R^3

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

60127405 "0405599

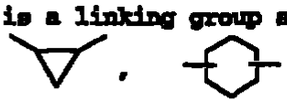
forming the rings, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl cyclohexenyl,



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 R^4 groups or substituents for R^4

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, such as vinyl, 2-

EP 0127749 A1 0405 99

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 R^3 groups, or the R^3 substituents 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, 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 R^3 groups, or the R^3 substituents 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"

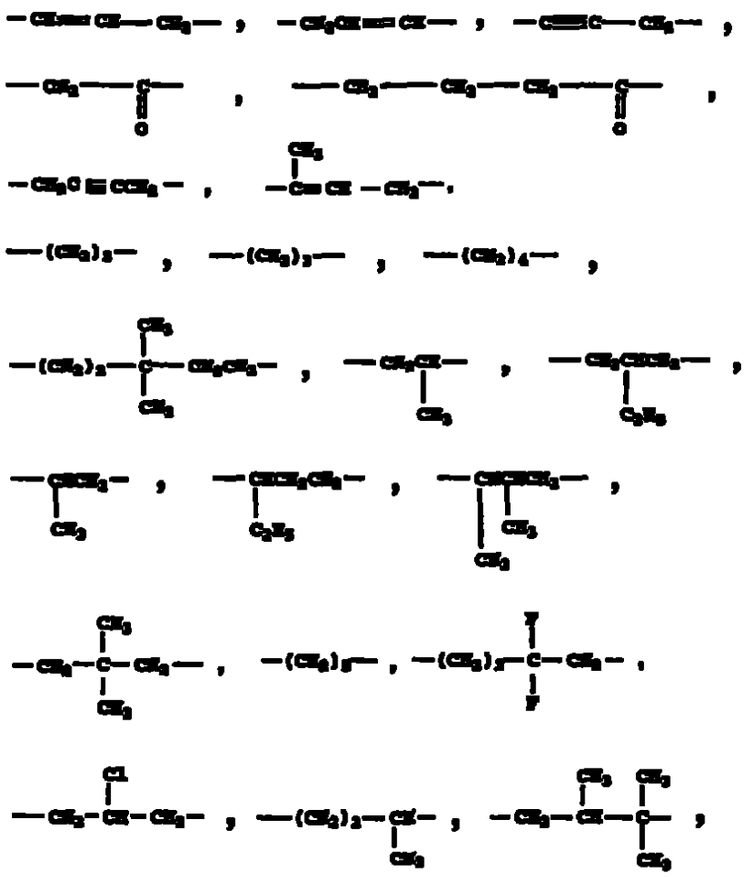
Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are

0127745 .040599

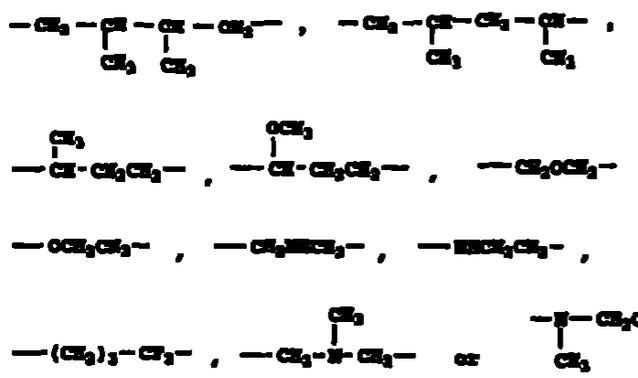
termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted as defined above for "alkenyl" and "alkynyl"

Suitable alkylene, alkenylene or alkynylene groups $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$ (where, p is 1 to 8, preferably 1 to 5, and n is 1 to 5, preferably 1 to 3, which includes alkylene, alkenylene or alkynylene groups) as defined herein, 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

Examples of $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_p$, alkylene, alkenylene and alkynylene include



0127745 04059

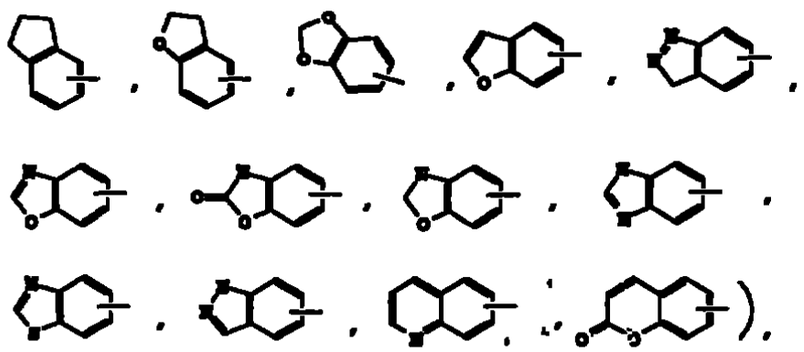


The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine as well as CF_3, with chlorine or fluorine being preferred

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" 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

60127ΨS .04059



and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylthio, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkyl-aminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfon-aminocarbonyl and/or any of the R^4 groups or the R^4 substituents 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

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,

EO127445.040599

cyclohetaroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or thioalkyl These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the R^4 groups or R^4 substituents thereof as set out above In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy

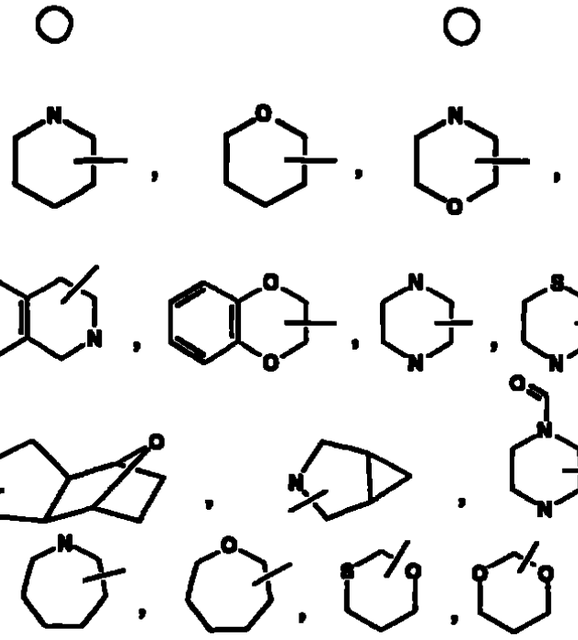
Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio", alkylthio", "arylthio" or "aralkylthio" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom

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 $\left(\begin{smallmatrix}O\\C\end{smallmatrix}\right)$ group, examples of acyl groups include any of the R^3 groups attached to a carbonyl, such as alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cycloalkanoyl, cyclohetaroalkanoyl and the like

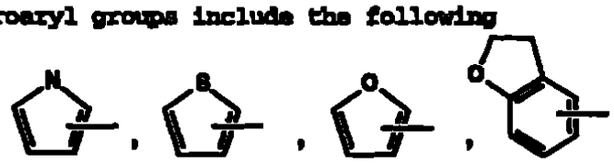
Unless otherwise indicated, the term "cyclohetaroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2 hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where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

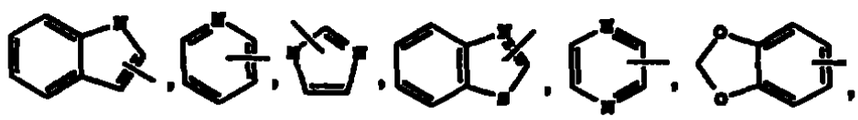
0012774S .04059



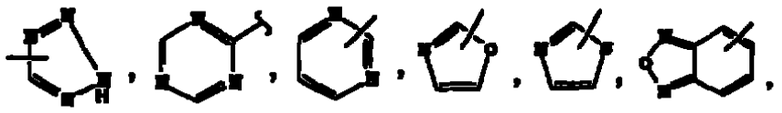
and the like The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of of the R^4 groups, or the R^4 substituents set out herein In addition, any of the cycloheteroalkyl rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring

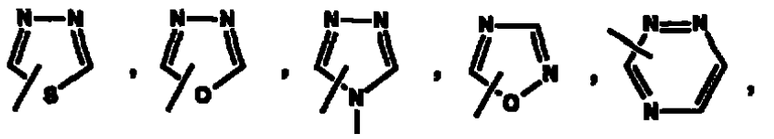
Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur,and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e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





6012774S .040599





and the like

The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another gorup 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

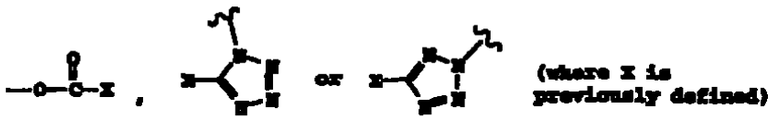
The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2, CF_3 or $CF_3CF_2CH_2$

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 $CF_3CF_2CH_2O$

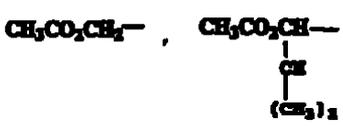
The term "prodrug esters" as employed herein includes prodrug esters which are known in the art for carboxylic acids such as similar carboxylic acid esters such as methyl, ethyl benzyl and the like Other examples include the following groups (1-alkanoyloxy)alkyl such as,



wherein R^a, R^b and R^c are H alkyl, aryl or aryl-alkyl however R^aO cannot be HO, and where Z^1 is



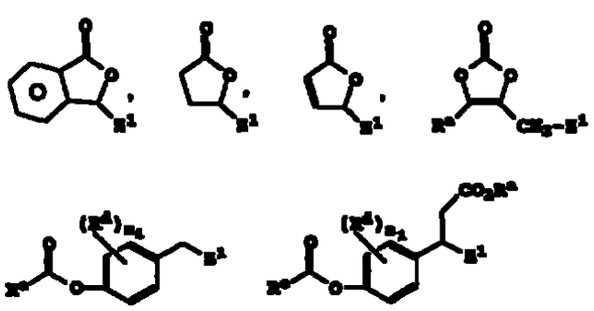
Examples of such prodrug esters include



t-$C_4H_9CO_2CH_2$-, or



Other examples of suitable prodrug esters 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 it 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, ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, 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

EO127HS .04059

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 another antidiabetic agent (also referred to herein as "another antihyperglycemic agent") which may be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage form or by injection

It is believed that the use of the compounds of structure I in combination with another antidiabetic agent produces antihyperglycemic results greater than that possible from each of these medicaments alone and greater than the combined additive anti-hyperglycemic effects produced by these medicaments

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

Where the other 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 01 1 to about 100 1, preferably from about 0 5 1 to about 2 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

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about

60127HS .04059

0 01 1 to about 100 1, preferably from about 0 2 1 to about 10 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 a separate oral dosage form

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 5 1 to about 50 1

The compounds of structure I may be employed in combination with a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin®, disclosed in U S Patent No 4,572,912), rosiglitizone (SKB), 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)

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 5 1 to about 5 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 non-oral 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), which may be administered via injection, intranasal, or by transdermal or buccal devices

501274S .040599

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

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 thiazolidinediones 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

In carrying our the method of the invention, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of structure I, with or without another antidiabetic 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 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

EO127Hs .04059

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

aP2 inhibitor activity of the compounds of the invention may be determined by use of an in vitro assay system which measures the potentiation of inhibition of aP2 by displacement of a fluorescent substrate from aP2 by the inhibitor Inhibition constants (Ki values) for the aP2 inhibitors of the invention may be determined by the method described below

Production of purified recombinant human aP2 protein. Recombinant human aP2 protein is produced by standard recombinant DNA technology In the typical case, aP2 is produced by heterologous expression in E coli strain BL21(D53) transformed with pET11a vector containing the full length human aP2 cDNA (Baxa, C A , Sha, R S , Buelt, M K , Smith, A J , Matarese, V , Chinander L L , Boundy, K L , and Bernlohr, D A (1989) Human adipocyte lipid-binding protein purification of the protein and cloning of its complementary DNA Biochemistry 28: 8683-8690 and Xu, Z , Buelt, M K , Banaszak, L J , and Bernlohr, D A (1991) Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein J Biol Chem 266 14367-14370) Purification of aP2 from E coli is conducted as described by Xu, yielding essentially homogeneous aP2 protein with molecular weight ~14600 daltons and free of endogenous fatty acids The purified aP2 is capable of binding up to one mole of free fatty acid

0012774S.0H0599

per mole protein The binding and structural properties of recombinant aP2 protein were previously shown to be identical to aP2 protein isolated from adipose tissue

In vitro assay of aP2 inhibitors Inhibitors of aP2 are evaluated in a homogeneous fluorescent-based competition assay using recombinant aP2 protein and 1,8-anilino-naphthalene-sulfonic acid (1,8-ANS) as assay substrates. This competition assay was adapted from generalized procedures described previously (Kane, C D and Bernlohr, D A (1996) A simple assay for intracellular lipid-binding proteins using displacement of 1-anilino-8-sulfonic acid (1996) Anal Biochem 233 197-204 and Kurian E , Kirk, W R and Prendergast, F G (1996) Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding protein Biochemistry, 35, 3865-3874) The method relies on the increase in fluorescence quantum yield of 1,8-ANS upon binding to the fatty acid binding site of aP2 The assay is run using appropriate concentrations of inhibitor, 1,8-ANS, and aP2 protein, in order to calculate the inhibitor binding constant (Ki) for compounds being evaluated The Ki calculation was based on the procedure previously described for calculation of dissociation constants described by Kurian Lower Ki values indicate higher affinities of compounds binding to aP2

In the assay as conducted for the inhibitors described herein, a series of aliquots of aP2 (5 μM) in solution in 10 mM potassium phosphate buffer (pH 7 0) are mixed with an equimolar concentration of test compound, followed by the addition of a series of increasing concentrations of 1,8-ANS (from 0 to 5 μM) The assay typically is conducted in 96-well plate format with reagents added using robotic instrumentation (Packard Multiprobe 104) The fluorescence value for each test is determined using a Cytofluor-4000 multi-well fluorescence plate reader (Perceptive Biosystems) using excitation wavelength 360 nm and emission wavelength 460 nm, or using

EO127745.040599

other suitable spectrofluorometer In preparation for the assay, test compounds are initially prepared at 10 mM in dimethylsulfoxide All subsequent dilutions and assay additions are made in 10 mM potassium phosphate buffer, pH 7 0

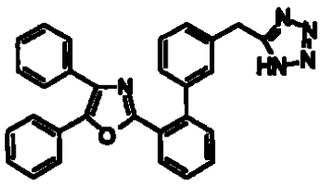
X-ray crystallography of the inhibitor-aP2 complex can be performed by one skilled in the art using contemporary biophysical methodologies and commercial instrumentation , Such crystallographic data can be used to conclusively determine if a compound used in the present invention has embodied the structural requirement necessary for inhibition of aP2 An example of such an X-ray crystallographic determination is presented below

Crystals of aP2 complexed with the inhibitors were typically grown by the hanging drop method aP2, at 8 3 mg/ml, was pre-equilibrated with 1-5 mM of the inhibitor in 0 1 M Tris-HCl pH 8 0, 1% w/v DMSO for four hours 2 µl drops containing equilibrated protein and reservoir solution at a 1 1 ratio were suspended on plastic cover slips and equilibrated against a 1 ml reservoir containing 2 6-3 0 M ammonium sulfate in 0 1 M Tris-HCl pH 8 0 Crystals typically appeared in 2-3 days and reached maximum size within 2 weeks Data was typically collected on a single flash-frozen crystal (Oxford Cryosystems) using a Rigaku rotating anode and an R-axis II image plate detector of a Bruker multiwire area detector Diffraction from aP2 crystals was excellent Diffraction was consistently observed to better than 2 0 Å resolution often to beyond 1 5 Å resolution Data was processed either with DENZO/SCALEPACK (R-axis II data), or Xengen (Bruker data) XPLOR was used for structure refinement and model building was done using the molecular modeling package CHAIN After a single round of refinement, examination of the F_o-F_c map typically allowed facile building of the inhibitor into aP2 binding cavity Iterative fitting and refinement were continued until improvement was no longer seen in the electron density map or R-free

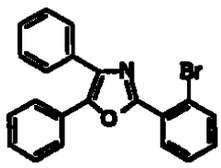
6012774S .04059

The following working Examples represent preferred embodiments of the invention

Example 1



A

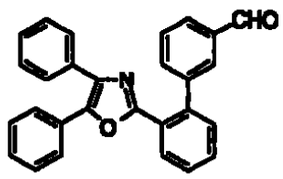


A solution of 2-bromo-benzoic acid (21 8 g, 108 mmol), 4-dimethyl amino pyridine (1 g, 8 19 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (22 6 g, 118 mmol) and benzoin (20 g, 94 2 mmol) in dichloromethane (200 mL) was stirred at room temperature for 4 hr The reaction mixture was washed with water (2x50 mL), brine (50 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the ketoester as a colorless oil (36 g)

A mixture of ketoester (36 g, 94 2 mmol) and ammonium acetate (36 g, 471 mmol) in glacial acetic acid (350 mL) was stirred at reflux for 1 5 hr The reaction mixture was cooled, diluted with water, and extracted with ethyl acetate (3x300 mL) The combined organic layers were washed with water (2x100 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2x100 mL), and brine (100 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to get yellow-orange oil The crude product was recrystallized from hot methanol to get the title compound as off-white solid (21 6 g, 61%)

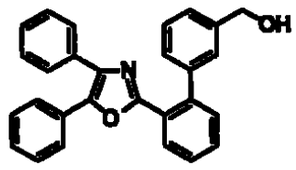
0012745 04059

B



Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (1 48 g, 3 93 mmol), 3-formyl phenyl boronic acid (766 mg, 5.11 mmol), and aqueous sodium carbonate (3 2 mL, 2M, 6 4 mmol) in toluene (10 mL) and ethanol (4 2 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (150 mg, 0 13 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 14 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1:9 to 2 8 ethyl acetate/hexane to give title compound as a colorless oil (800 mg, 51%)

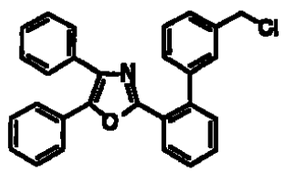
C



Sodium borohydride (19 mg, 0 5 mmol) was added slowly to a solution of Part B compound (494 mg, 1 23 mmol) in anhydrous methanol (2 mL) at 0°C The reaction was stirred for 2 hr at 0°C, and then warmed to room temperature The pH was adjusted to 2 with conc HCl and concentrated The residue was partitioned between ethyl acetate and water The organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a white foam (360 mg, 89%)

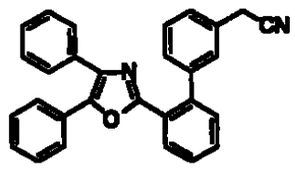
0127745.0405

D



To a stirred solution of Part C compound (7 5 g, 18 6 mmol) in dioxane (62 mL) at room temperature was added zinc chloride (78 mg, 0 54 mmol) followed by thionyl chloride (2 74 mL, 37 5 mmol) The reaction was stirred for 1 hr and concentrated The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a viscous oil (8 0 g, 100%)

E

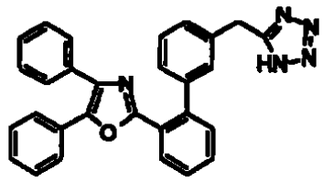


A solution of Part D compound (8 0 g, 18 6 mmol) and sodium cyanide (1 39 g, 28 2 mmol) in acetonitrile (75 mL) and water (7 mL) was stirred at reflux for 14 hr The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated The residue was partitioned between dichloromethane and water The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 5:95 to 15 85 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white solid (6 4 g, 83 6%)

60127745.040599

360

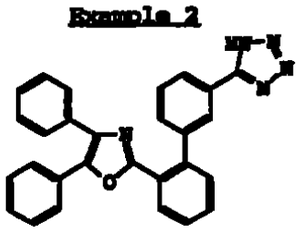
F



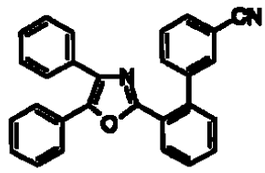
A solution of Part E compound (6 18 g, 15 0 mmol) and azidotrimethyltin (4 32 g, 21 0 mmol) in xylene (50 mL) was refluxed for 18 hr The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (150 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 3 7 to 5:5 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 dichloromethane/methanol to give title compound as a white solid (5 96 g, 87%) The compound can be recrystallised from hot ethanol

0127745 04059

Example 2



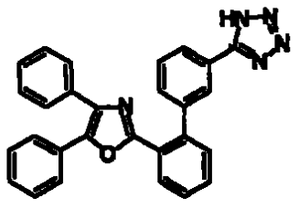
A



Example 1 Part B compound (401 mg, 1 mmol) was added to a solution of silicon tetrachloride (170 mg, 115 µL, 1 mmol) and sodium azide (195 mg, 3 mmol) in anhydrous acetonitrile (3 mL) at 0°C The reaction mixture was warmed to room temperature, then to 50°C and stirred for 24

hr The reaction was cooled to room temperature and poured into aqueous saturated sodium carbonate solution The pH of the mixture was adjusted between 9-10 with sodium carbonate solution and it was extracted with chloroform (3x10 mL) The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 3 97 to 5 95 ethyl acetate/hexane to give title compound as a colorless oil (200 mg, 50%)

B

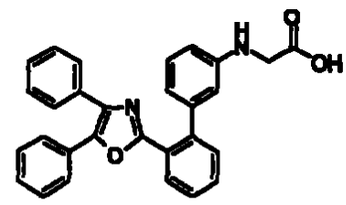


A solution of Part A compound (199 mg, 0 5 mmol) and azidotrimethyltin (145 mg, 0 7 mmol) in xylene (5 mL) was heated at 100°C for 18 hr The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (8 mL) was added, stirred for 30 min, filtered and concentrated Flash chromatography on silica gel, eluting with 1 4 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 0 15 dichloromethane/methanol/acetic acid gave impure product Furthur purification by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 4 to 1 1 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 to 90 10 dichloromethane/methanol gave the title compound as a foam (70 mg, 32%)

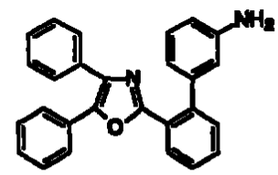
EO127745 .04059

362

Example 3

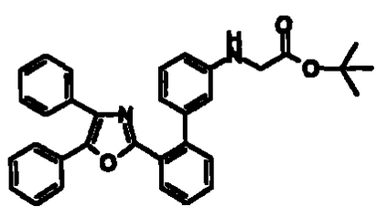


A



Nitrogen was bubbled through a solution of Example 1 Part A compound (5 g, 13 29 mmol), 3-amino phenyl boronic acid (2 37 g, 17 29 mmol) and sodium carbonate (11 mL, 2M, 22 mmol) in toluene (40 mL) and ethanol (15 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (508 mg, 0 43 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 18 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between diethyl ether and water The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 3 ethyl acetate/hexane to give title compound as a pale yellow foam (2 56 g, 49%)

B

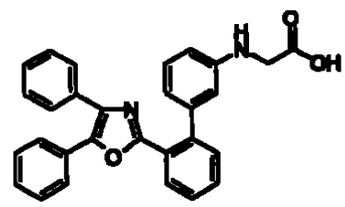


To a slurry of Part A compound (2 56 g, 6 60 mmol) and potassium carbonate (918 mg, 6 60 mmol) in anhydrous

0127745.040599

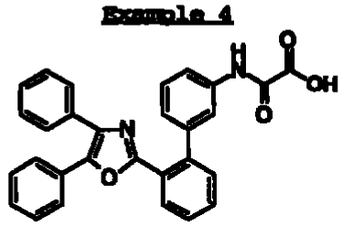
dimethyl formamide (20 mL) was added tert-butyl bromoacetate (975 µL, 6 60 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hr Additional tert-butyl bromoacetate (150 µL, 1 01 mmol) was added and the mixture was stirred for 7 hr The reaction was partitioned between diethyl ether and aqueous sodium bicarbonate solution The organic layer was washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 15 85 ethyl acetate/hexane to give title compound as a foam (2 230 g, 67%)

C



A solution of Part B compound (2 230 g, 4 4 mmol) in trifluoroacetic acid (15 mL) and dichloromethane (40 mL) was stirred at room temperature for 18 hr The reaction mixture was concentrated, the residue was partitioned between ethyl acetate and water The aqueous layer was basified with 1N NaOH and then the pH was adjusted between 3-4 with 10% citric acid solution The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 7:93 methanol/dichloromethane to give an oily foam which was triturated from ethyl acetate/hexane to get the title compound as a yellow foam (1 692 g, 86%)

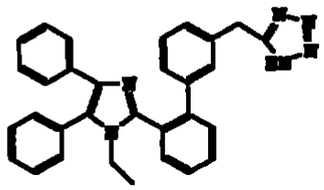
Example 4



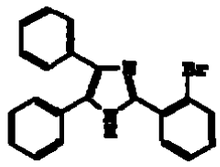
To a solution of Example 3 Part A compound (149 mg, 0 38 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added diisopropylethylamine (100 µL), followed by ethyl oxalyl chloride (147 µL, 0 42 mmol) The reaction was stirred for 2 hr, partitioned between ethyl acetate and aqueous HCl (1N) The organic layer was washed with water, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to get the crude ester as a yellow-brown foam (189 mg) To a solution of the crude ester in methanol (3 mL) was added dropwise aqueous NaOH (~800 µL, 1N) until the solution became turbid Precipitate was formed after stirring the solution overnight The reaction was partitioned between ethyl acetate and aqueous HCl (1N) The organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was triturated with ethyl acetate and hexane to give the title compound as an off-white solid (118 mg, 67%)

EP0127405 .04059

Example 5

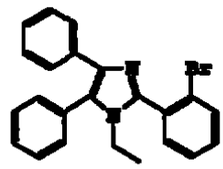


A



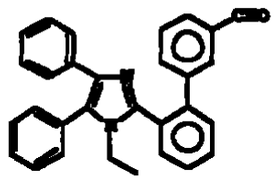
A mixture of benzil (10 g, 47 6 mmol) and ammonium acetate (44 g, 564 mmol) in glacial acetic acid (260 mL) was treated with 2-bromobenzaldehyde (5 5 mL, 47 6 mmol) and stirred at 105°C for 3 hr The reaction mixture was cooled, diluted with water, and the precipitate was filtered The solid was dissolved in warm ethyl acetate The organic layer was washed with water, and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was triturated from ethyl acetate/hexane to give the title compound as an off-white solid (16 55 g, 93%)

B



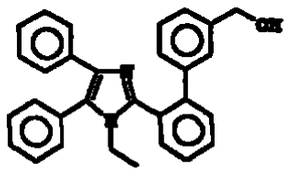
To a solution of Part A compound (2 5 g, 6 67 mmol) and ethyl iodide (1 15 g, 7 3 mmol) in anhydrous dimethylformamide (17 mL) was added potassium carbonate (922 mg, 6 67 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, partitioned between ethyl acetate/water The organic layer was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a semi-solid (2 5 g, 94%)

C



Nitrogen was bubbled through a solution of Part B compound (2.0 g, 4.96 mmol), 3-formyl phenyl boronic acid (966 mg, 6.44 mmol) and aqueous sodium carbonate (4 mL, 2M, 8 mmol) in toluene (15 mL) and ethanol (8 mL) at room temperature for 30 min. Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (190 mg, 0.16 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 36 hr under argon. The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1:9 to 2:8 ethyl acetate/hexane to give title compound as an oil (1.7 g, 80%).

D

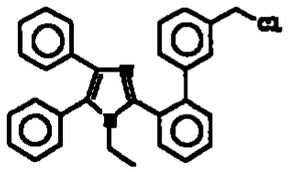


Sodium borohydride (57 mg, 1.51 mmol) was added slowly to a solution of Part C compound (900 mg, 2.1 mmol) in anhydrous methanol (5 mL) at 0°C. The reaction was stirred for 2 hr at 0°C. Additional sodium borohydride (57 mg, 1.51 mmol) was added and stirring was continued for 2 hr and then the reaction mixture was warmed to room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate/chloroform and water. The organic layer was washed

6650404.0412749

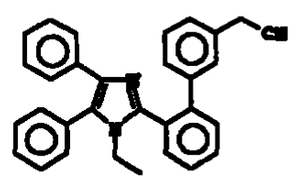
with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a white foam (650 mg, 72%)

E



To a stirred solution of Part D compound (645 mg, 1 5 mmol) in dioxane (8 mL) at room temperature was added zinc chloride (6 mg, 0 045 mmol) followed by thionyl chloride (220 µL, 3 0 mmol) The reaction was stirred for 1 hr and concentrated The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine and 5% aqueous sodium bicarbonate solution, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a foam (650 mg, 95%)

F

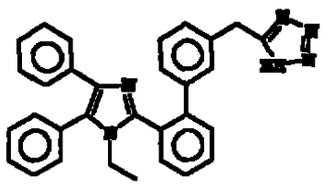


A solution of Part E compound (600 mg, 1 34 mmol) and sodium cyanide (92 mg, 1 88 mmol) in acetonitrile (6 mL) and water (400 µL) was stirred at reflux overnight Additional sodium cyanide (92 mg, 1 88 mmol) in water (400 µL) was added and the refluxing continued for 6 hr Additional sodium cyanide (50 mg, 1 01 mmol) in water (400 µL) was added and refluxing was continued for 2 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and

0012774S.0405990

concentrated The residue was partitioned between dichloromethane and water The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 10 90 to 30 70 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white solid (300 mg, 51%)

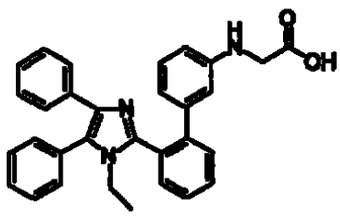
G



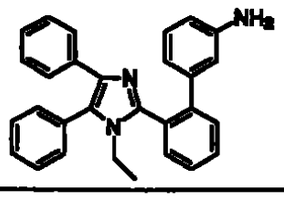
A solution of Part F compound (255 mg, 0 58 mmol) and azidotrimethyltin (167 mg, 0 81 mmol) in xylene (2 mL) was heated at 130°C overnight The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (8 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min The milky white precipitate was filtered and the filtrate was concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 1 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 dichloromethane/methanol to give title compound as a white foam (216 mg, 77%)

0127451.0405

Example 6

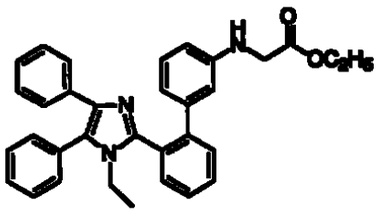


A



Nitrogen was bubbled through a solution of Example 5 Part B compound (1 0 g, 4 96 mmol), 3-aminophenyl boronic acid (442 mg, 3 22 mmol) and aqueous sodium carbonate (2 mL, 2M, 4 mmol) in toluene (7 mL) and ethanol (4 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (95 mg, 0 08 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C overnight under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 2 8 to 3 7 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white solid (400 mg, 39%)

B



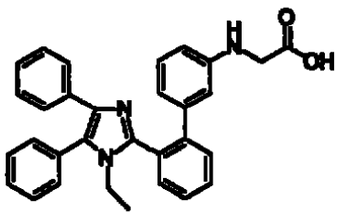
The mixture of Part A compound (400 mg, 0 96 mmol), diisopropylethylamine (333 µL, 1 92 mmol), and ethylbromoacetate (95 µL, 0 86 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature overnight The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on

6650HO'5h4727609

370

silica gel, eluting with a step gradient of 2 8 to 3 7 ethyl acetate/hexane to give title compound as a foam (400 mg, 83%)

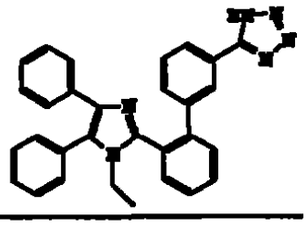
C



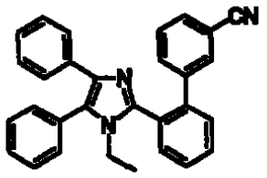
A solution of Part B compound (400 mg, 0 77 mmol) in aqueous sodium hydroxide (2 3 mL, 1N, 2 3 mmol) and methanol (15 mL) was stirred at room temperature for 2 hr The reaction mixture was concentrated to a white suspension in water bath at 30°C The suspension was dissolved in distilled water The pH was adjusted to 4 by aqueous citric acid (1N) The white precipitate was dissolved in ethyl acetate The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a foam (350 mg, 96%)

0127745 • 040599

Example 7

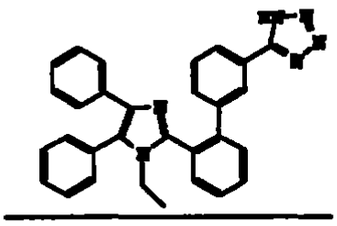


A



Example 5 Part C compound (214 mg, 0 5 mmol) was added to a solution of silicon tetrachloride (58 µL, 0 5 mmol) and sodium azide (98 mg, 1 5 mmol) in anhydrous acetonitrile (3 mL) at 0°C The reaction mixture was warmed to room temperature, then to 50°C and stirred for 48 hr The reaction was cooled to room temperature and poured into aqueous saturated sodium carbonate solution The pH of the mixture was adjusted between 9-10 with sodium carbonate solution and it was extracted with chloroform twice The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 15 85 to 20 80 ethyl acetate/hexane to give title compound as a foam (56 mg, 26%)

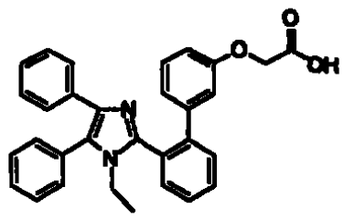
B



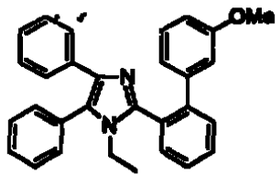
A solution of Part A compound (50 mg, 0 11 mmol) and azidotrimethyltin (34 mg, 0 16 mmol) in xylene (3 mL) was heated at 100°C for 48 hr The reaction mixture was concentrated to remove all xylene Fresh xylene (250 µL) and azidotrimethyltin (34 mg, 0 16 mmol) was added and the mixture was heated at 130°C overnight The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (8 mL) was added, stirred for 30 min, filtered and concentrated Flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 4 to 1 1 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 to 90 10 dichloromethane/methanol gave the title compound as a foam (45 mg, 87%)

EP0127405.0A

Example 8

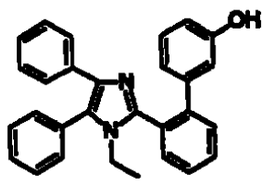


A



Nitrogen was bubbled through a solution of Example 5 Part B compound (4 925 g, 17 2 mmol), 3-methoxy phenyl boronic acid (3 50 g, 23 0 mmol) and 2M aqueous sodium carbonate (14 mL) in toluene (50 mL) and absolute ethanol (20 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (795 mg, 0 68 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 18 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate/diethyl ether and water The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 3 ethyl acetate/hexane to give title compound as a light yellow foam (7 34 g, 99%)

B

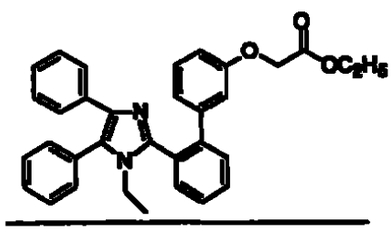


To a solution of Part A compound (7 341 g, 17 07 mmol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) at 0°C was added

0012774S.040599

boron tribromide in dichloromethane (38 mL, 1M, 38 mmol) The reaction was stirred for 1 5 hr, quenched with aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate The organic layer was washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered quickly and concentrated The solid was triturated with ether/ethyl acetate/methanol to give the title compound as a white solid (3 156 g, 91% purity) The mother liquor was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 15 85 ethyl acetate/hexane to give title compound which was triturated from ether/dichloromethane to give a white solid (626 mg, >95% purity)

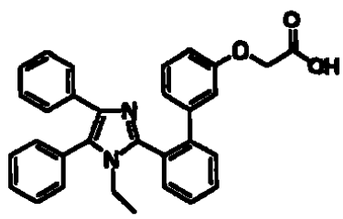
C



A slurry of Part B compound (91% pure, 3 15 g) in anhydrous dimethylformamide (35 mL) was warmed to partially dissolve the phenol The mixture was cooled to 30°C and potassium carbonate (920 mg, 6 6 mmol) was added followed by ethyl bromoacetate (1 35 mL, 12 12 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hr Additional potassium carbonate (920 mg, 6 6 mmol) and ethyl bromoacetate (1 35 mL, 12 12 mmol) was added and stirring was continued for 40 hr The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water The organic layer was washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 9 ethyl acetate/dichloromethane to give title compound as a white foam (2 678 g, 77%)

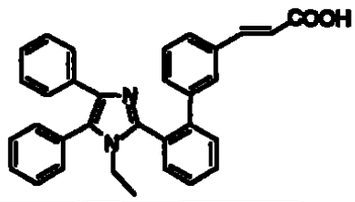
EO127745.040599

D



A solution of Part C (2 670 g, 5 31 mmol) compound in 1,4-dioxane (15 mL) was treated with sodium hydroxide solution (13 mL, 1N, 13 mmol) The reaction mixture was stirred at 50°C for 45 min The reaction mixture was cooled to room temperature and acidified with aqueous citric acid solution (25 mL, 10%) The mixture was diluted with water (120 mL) and stirred vigorously for 30 min The precipitate was filtered, washed with water and dried to give the title compound as a white solid (2 533 g 100%)

Example 9



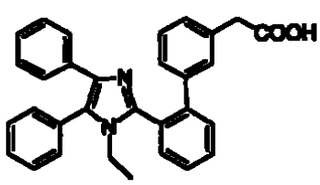
Neat triethyl phosphonate (201 µL, 1 28 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (52 mg, 1 28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) The mixture was stirred at room temperature for 1 hr followed by slow addition of Example 5 Part C compound (500 mg, 1 16 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) The reaction mixture stirred for 5 hr Additional sodium hydride (20 mg, 0 50 mmol) was added and stirring was continued for 1 hr The reaction mixture was partitioned between diethyl ether and water The organic layer was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 3 7 ethyl

6650404 · 0127745

acetate/hexane to give the Example 9 ethyl ester (167 mg, 29%)

A portion of the ester was hydrolyzed during the work up The above aqueous layer was acidified with aqueous citric acid to pH 2 The separated solid was extracted with ether The organic layer was washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 2 98 to 1 9 methanol/dichloromethane to give title compound as a foam (30 mg, 6%) The title compound is also readily obtained by base hydrolysis of the intermediate ester

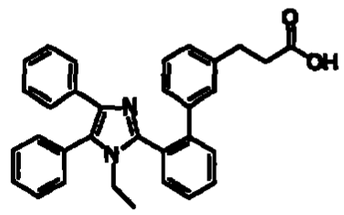
Example 10



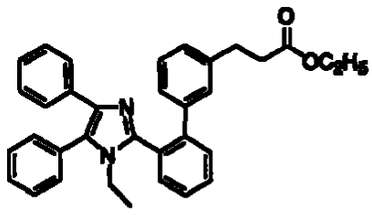
A solution of Example 5 Part F compound (44 mg, 0 1 mmol) in aqueous sodium hydroxide (250 µL, 10N, 2 5 mmol) and ethanol (2 mL) was refluxed for 5 hr and then stirred at room temperature for 14 hr The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in water. The pH was adjusted to 4 by acetic acid The precipitate was filtered and dissolved in chloroform The organic solution was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 2:8 ethyl acetate/hexane and then with 95 5 to 90:10 dichloromethane/methanol to give title compound as a foam (34 mg, 62%)

60127745.040599

Example 11

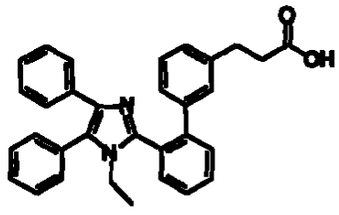


A



A slurry of the ester described in Example 9 (100 mg, 0 20 mmol) and 10% palladium on carbon (20 mg) in methanol (3 mL) was stirred in a parr shaker under hydrogen (40 psi) for 2 hr The reaction mixture was filtered through a pad of Celite 525 and concentrated to give the title compound as a colorless oil (100 mg, 98%)

B

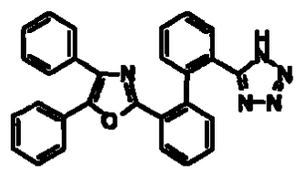


A solution of Part A compound (100 mg, 0 2 mmol) in aqueous potassium hydroxide (600 µL, 2N, 1 2 mmol) and tetrahydrofuran (2 mL) was refluxed for 48 hr The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in water The pH was adjusted to 2 by aqueous HCl(1N) The white precipitate was extracted into ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give

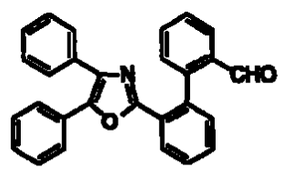
6650404 "SA27 2108

a foam The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 98 2 to 95 5 dichloromethane/methanol to give title compound as a foam (32 mg, 34%)

Example 12



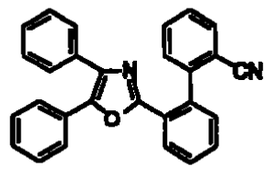
A



Nitrogen was bubbled through a solution of Example 1 Part A compound (10 g, 26 57 mmol), 1-formyl phenyl boronic acid (5 18 g, 34 55 mmol) and aqueous sodium carbonate (21 25 mL, 2M, 42 5 mmol) in toluene (70 mL) and ethanol (27 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (1 g, 0 86 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 14 hr under argon The reaction mixture concentrated and diluted with ethyl acetate/water The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x200 mL) The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 19 to 2 8 ethyl acetate/hexane to give title compound as a yellow solid (6 11 g, 57 3 %) Less pure fractions were also collected 2 84 g

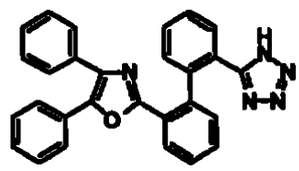
60127745 04059

B



Part A compound (1 g, 2 49 mmol) was added to a solution of silicon tetrachloride (285 µL, 2 49 mmol) and sodium azide (0 486 g 7 47 mmol) in anhydrous acetonitrile (10 mL) at 0°C The reaction mixture was warmed to room temperature, then to 50°C and stirred for 18 hr The reaction was cooled to room temperature and poured into a mixture of ethyl acetate and aqueous saturated sodium carbonate solution The pH of the mixture was adjusted between 9-10 with sodium carbonate solution and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100 mL) The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated the title compound as a yellow oil (1 06 g, 107%)

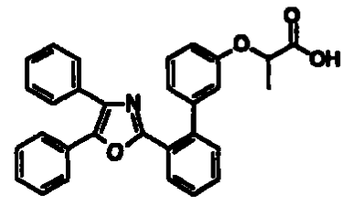
C



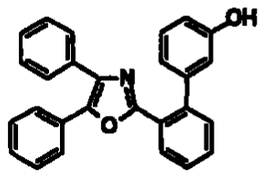
A solution of Part B compound (0 20 g, 0 50 mmol) and azidotrimethyltin (0 140 g, 0 70 mmol) in p-xylene (2 mL) was refluxed for 18 hr The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (10 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 8 2 ethyl acetate/hexane to 9 1 0 5 dichloromethane/methanol/ acetic acid to give title compound as a solid (0 107 g, 48 6 %)

6650*0*5477209

Example 13



A



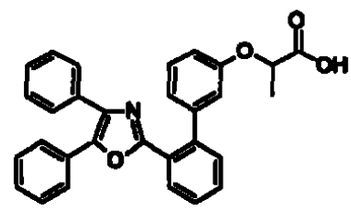
To a solution of Example 1 Part A compound compound (7 52 g, 20 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL) at -78°C was added dropwise n-butyl lithium in hexane (9 3 mL, 2 5 N, 23 25 mmol) The reaction mixture was stirred for 15 min followed by addition of sublimed zinc bromide (5 2 g 23 1 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (40 mL) To this blue solution was added O-t-butyldimethylsilyl-3-iodophenol (6 7 g, 21 1 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) followed by tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (1 2 g, 0 96 mmol) The reaction was stirred at -78°C for 30 min and then at room temperature for 20 hr The reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether thrice The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to get crude amber oil

To a solution of the crude amber oil in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL) was added dropwise tetrabutyl ammonium fluoride in tetrahydrofuran (25 mL, 1 M, 25 mmol) The solution was stirred at room temperature for 1 hr, quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with diethyl ether thrice The combined organic layers were washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash

6650404 '5th7212109

chromatography on silica gel, eluting with 2 8 ethyl acetate/hexane to give title compound as a yellow foam (4 6 g, 59%)

B

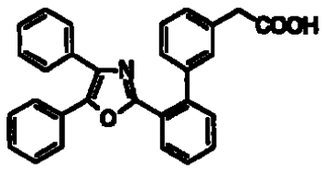


To a slurry of Part A compound (200 mg, 0 51 mmol) and cesium carbonate (217 mg 0 67 mmol) in anhydrous dimethylformamide (10 mL) was added ethyl 2-bromopropionate (121 mg, 0 67 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, diluted with water (20 mL), extracted with ethyl acetate (3x20 mL) The organic layer was washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to get the crude ester as a yellow oil

A solution of crude ester in aqueous sodium hydroxide solution (5 mL, 1N) and dioxane (5 mL) was refluxed for 20 min The reaction mixture was cooled, concentrated, diluted with water and pH was adjusted to 1 with HCl (1N) The mixture was extracted with ethyl acetate (3x20 mL) The combined organic layers were washed with water, and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 75:25 ethyl acetate/methanol to give title compound as a off-white powder (208 mg, 88%)

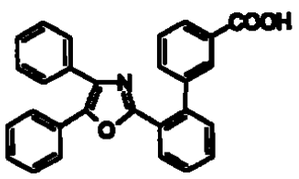
0127745 04059

Example 14



A solution of Example 1 Part E compound (165 mg, 0 4 mmol) in aqueous sodium hydroxide (1 mL, 10N, 10 mmol) and ethanol (3 mL) was refluxed for 5 h and then stirred at room temperature for 14 h The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in water The pH was adjusted to 4 by acetic acid The precipitate was filtered and dissolved in chloroform The organic solution was filtered and the filtrate was concentrated to get the title compound as an off-white solid (95 mg, 55%)

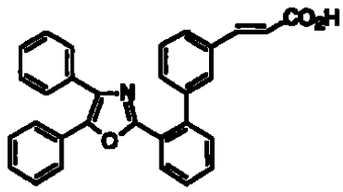
Example 15



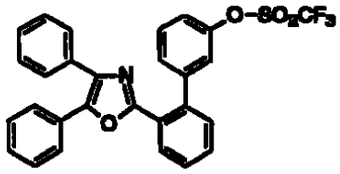
To a solution of Example 1 Part C compound (75 mg, 0 18 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) at 0°C was added sulfamic acid (19 mg, 0 18 mmol) as a solid To this cold solution was added dropwise a solution of sodium chlorite (20 mg, 0 18 mmol) in water (2 mL) over 10 min The reaction was stirred for 1 hr and then partitioned between ether and brine The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient 2 8 ethyl acetate/hexane to 5:95 methanol/dichloromethane to give title compound as a white solid (53 mg, 71%)

0012774S .04059

Example 16

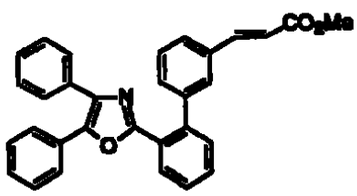


A



To a solution of Example 13 Part A compound (389 mg, 1 mmol) and triethylamine (420 µL, 3 mmol) in dichloromethane (25 mL) at 0°C was added slowly triflic anhydride (185 µL, 1 1 mmol) The reaction was warmed to room temperature over 2 hr, washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 4 ethyl acetate/hexane to give title compound as a brown oil (485 mg, 93%)

B

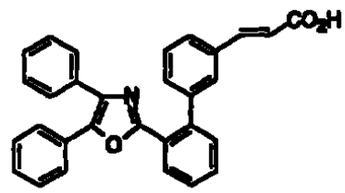


A mixture of Part A compound (485 mg, 0 93 mmol), triethylamine (142 µL, 1 02 mmol), 1,3-bis(diphenyl-phosphino) propane (11 mg, 0 02 mmol), methyl acrylate (167 µL,1,86 mmol) and palladium acetate (5 2 mg, 0 02 mmol) in

6012745 .040599

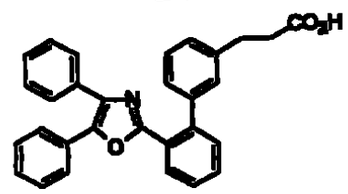
dimethylformamide (10 mL) was refluxed overnight at 100°C The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane The organic layer was washed with aqueous 1 N HCl, water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 15 85 ethyl acetate/hexane to give title compound as an off-white powder (234 mg, 55%)

C



A solution of Part B compound (234 mg, 0 51 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) and sodium hydroxide (5 mL, 1M, 5 mmol) was refluxed for 0 5 hr The reaction mixture was cooled to room temperature, pH was adjusted to 2 with HCl solution (1 M), and then extracted with ethyl acetate (2x20 mL) The combined organic layers were washed water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a white solid (198 mg 87%) mp 190-192°C

Example 17

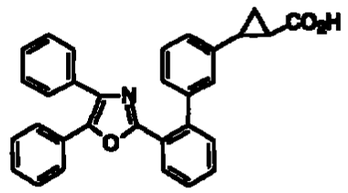


A slurry of Example 16 Part C compound (136 mg, 0 31 mmol) and 10% palladium on carbon (100 mg) in tetrahydrofuran (20 mL) was stirred under hydrogen

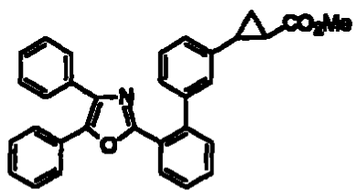
6012774S.0405599

atmosphere overnight The reaction was filtered and concentrated The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a white solid (124 mg, 90%) mp 91-93°C

Example 18



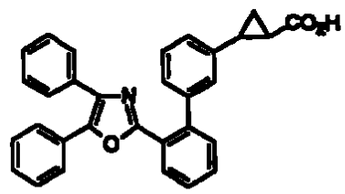
A



1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine was added to a mixture of ether and aqueous potassium hydroxide solution at 0°C The yellow ether layer was decanted into a flask containing solid potassium hydroxide cooled to 0°C The ether was decanted into a solution of Example 16 Part B compound in dichloromethane at 0°C Palladium acetate was added to this mixture and the reaction was stirred for 12 h The reaction mixture was filtered through a pad of Celite 525 and the filtrate was concentrated to give a brown oil The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1:4 ethyl acetate/hexane to give title compound as a yellow oil (90 mg g, 92%)

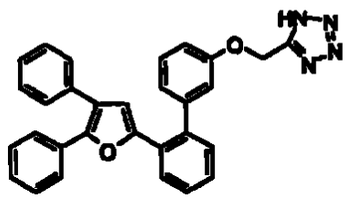
0127745 .0405599

B

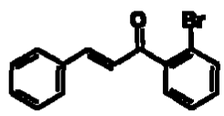


A solution of Part A (90 mg, 0 203 mmol) and lithium hydroxide (9 mg, 0 223 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and water (5 mL) was stirred at room temperature overnight Acidified with concentrated HCl to pH < 7, extracted with ethyl acetate (3X20mL) The combined organic layers were washed with water, and brine, then dried over $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 4 6 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (82 mg, 88%)

Example 19



A

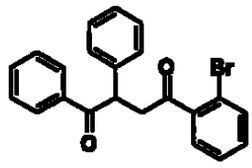


To a solution of 2'-bromoacetophenone (6 7 mL, 50 mmol) and potassium hydroxide (14 03 g, 150 mmol) in methanol (100 mL) was added benzaldehyde (15 3 mL, 150 mmol) at room temperature The reaction mixture was stirred for 30 min, and poured into a mixture of acetic acid and water (1 2, 300 mL) at 0°C The mixture was

6650HO'SH27HS.0HO599

extracted with dichloromethane (3x100 mL) The combined organic layers were washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was distilled under vacuum to remove benzaldehyde The residue was purified by flash chromatography eluting with 9 11 dichloromethane/hexane to give title compound as a light yellow oil (10 4 g, 72%)

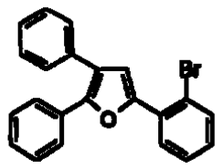
B



A solution of Part A compound (9 18 g, 31 9 mmol), benzaldehyde (3 4 mL, 33 5 mmol), triethylamine (2 6 mL, 18 5 mmol) and 3,4-dimethyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium iodide (1 82 g, 6 4 mmol) in ethanol (45 mL) was refluxed for 40 hr The orange red solution was evaporated under reduced pressure to remove ethanol The residue was dissolved in dichloromethane (200 mL) The organic layer was washed with dilute HCl (1M, 200 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL), water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The orange red residue was purified by flash chromatography eluting with a step gradient of 50% to 66% dichloromethane in hexane to give title compound as a colorless oil (9 80 g 78%)

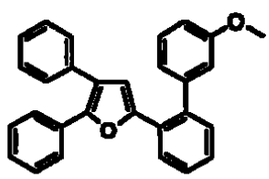
0012774S.0405999

C



A solution of Part B compound (1 31 g, 3 34 mmol) and boron trifluoride diethyl etherate (0 42 mL, 3 34 mmol) in toluene (15 mL) was refluxed for 3 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with hexane (250 mL) The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL), water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The light yellow oil was purified by flash chromatography eluting 1 9 dichloromethane/hexane to give title compound as a colorless oil (1 10 g, 88%)

D

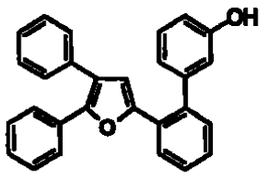


Nitrogen was bubbled through a solution of Part C compound (1 0 g, 2 66 mmol), 3-methoxy phenylboronic acid (526 mg, 3 46 mmol) and sodium carbonate (9 3 mL, 2M, 18 6 mmol) in toluene (7 mL) and ethanol (2 8 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (100 mg, 0 086 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 90°C for 16 h under nitrogen The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate (2x50 mL) The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 3

6650440 .0127745

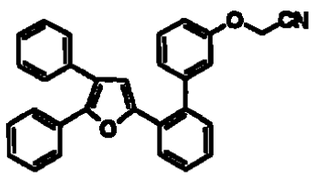
dichloromethane/hexane to give title compound as a white foam (1 01 g, 94%)

E



To a mixture of Part D compound (791 mg, 1 97 mmol) and lithium iodide (3 95 g, 29 5 mmol) was added dimethyl formamide (7 mL) at room temperature The reaction mixture was refluxed at 170°C overnight under argon, cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ether (3x35 mL) The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (80 mL), water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 3 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (651 mg, 85%)

F

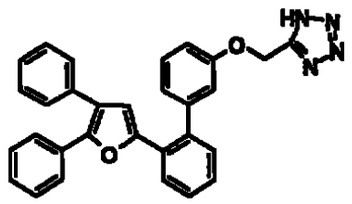


To a solution of Part E compound (368 mg, 0 95 mmol) in anhydrous dimethylformamide (2 5 mL) was added sodium hydride (38 mg, 60%, 0 95 mmol) The reaction was stirred at room temperature for 20 min followed by addition of bromoacetonitrile (0 10 mL, 1 44 mmol) The reaction mixture was stirred at 50°C overnight, cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ether (3x40 mL) The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (80 mL),

6650404.0405599

water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 9 dichloromethane/hexane to give title compound as a white foam (306 mg, 75%)

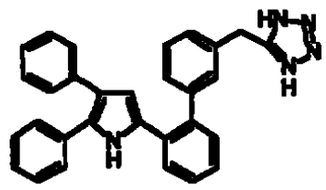
G



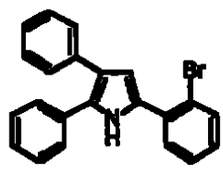
A solution of Part F compound (174 mg, 0 41 mmol) and azidotrimethyltin (126 mg, 0 61 mmol) in toluene (2 mL) was refluxed overnight The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (5 mL) was added, stirred for 30 min, and concentrated The residue was dissolved in dichloromethane (100 mL), washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 9 methanol/ethyl acetate to give title compound as a white solid (110 mg, 57%)

6650H0·SH127H5·0H01

Example 20

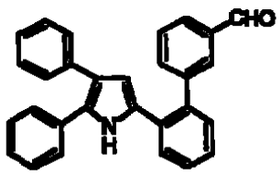


A



A solution of Example 19 Part B compound (787 mg, 2 0 mmol) and ammonium acetate (800 mg, 10 4 mmol) in acetic acid (5 mL) was refluxed, protected by a drying tube, for 3 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and poured slowly into aqueous saturated sodium bicarbonate and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 11 39 dichloromethane/hexane, to give title compound as a white foam (508 mg, 68%)

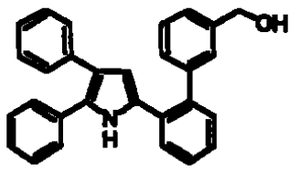
B



Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (775 mg, 2 07 mmol), 3-formyl phenylboronic acid (405 mg, 2 7 mmol) and aqueous sodium carbonate (3 3 mL, 2 M, 6 6 mmol) in toluene (5 5 mL) and ethanol (2 2 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (80 mg, 0 07 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 14 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate twice The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 2:1 dichloromethane/hexane to give title compound as a white foam (598 mg, 72%)

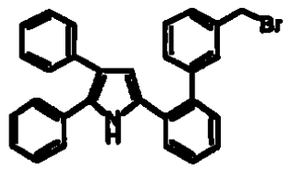
6012774S .04059

C



Lithium borohydride in tetrahydrofuran (0 5 mL, 2M, 1 mmol) was added slowly to a solution of Part B compound (495 mg, 1 24 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) at room temperature under argon The reaction was stirred for 30 min, quenched cautiously with aqueous saturated sodium bicarbonate solution, stirred for 10 min and extracted with ethyl acetate The organic extract was dried ($MgSO_4$) and concentrated The residue was dissolved in dichloromethane and filtered through a pad of silica gel (25 g) The pad was washed with dichloromethane (200 mL) The filtrate was dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a white foam (490 mg, 98%)

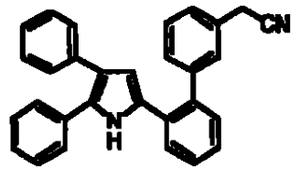
D



To a solution of Part C compound (214 mg, 0 53 mmol) and carbon tetrabromide (200 mg, 0 60 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added triphenylphosphine (158 mg, 0 53 mmol) at room temperature The solution was stirred for 1 hr, evaporated onto silica gel and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 3:7 dichloromethane/hexane to give the title compound (180 mg, 73%) as a light yellow foam

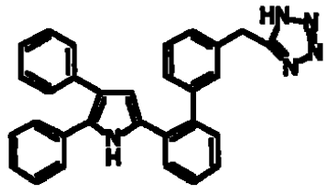
SO127HS-040599

E



A solution of Part D compound (175 mg, 0-37 mmol) and sodium cyanide (200 mg, 0 60 mmol) in dimethylsulfoxide (1 mL) was stirred for 3 hr at 50°C under argon The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water and filtered The solid was washed with water and dried to give the title compound as an off-white solid (140 mg, 91%)

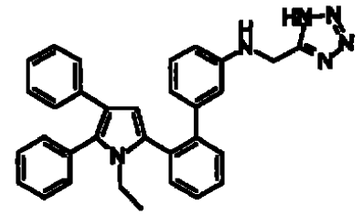
F



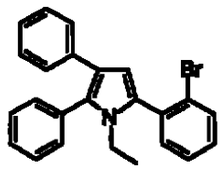
A solution of Part E compound (135 mg, 0 33 mmol) and azidotrimethyltin (100 mg, 0 49 mmol) in toluene (2 mL) was heated to 140°C for 18 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature After adding methanol (5 mL), the reaction was stirred for 30 min and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 5 methanol/dichloromethane to give title compound as a tan solid (105 mg,70%)

6650hD* 5h27201

Example 21

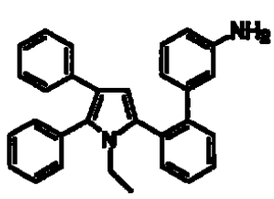


A



A solution of Example 19 Part B compound (1 164 g, 2 96 mmol), ethylamine hydrochloride (1 22 g, 15 mmol) and sodium acetate (1 23 g, 15 mmol) in acetic acid (10 mL) was refluxed for 52 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and added slowly to saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL) The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL) and the combined organic layers were washed, dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 1 7 dichloromethane/hexanes to give title compound as a white foam (556 mg, 47%)

B

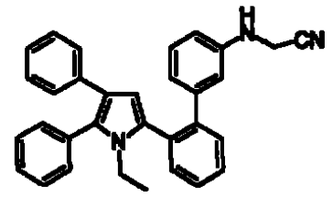


Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (547 mg, 1 35 mmol), 3-amino phenylboronic acid (327 mg, 2 4 mmol) and aqueous sodium carbonate (3 0 mL, 2M, 6 mmol) in toluene (5 mL) and ethanol (2 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine)-

6012774S.040599

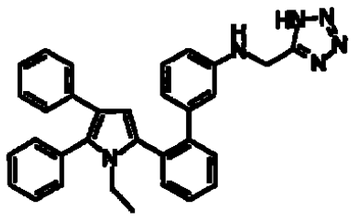
palladium(0) (55 mg, 0 05 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 14 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted twice with ethyl acetate The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 11 9 dichloromethane/hexanes to give title compound as a white foam (379 mg, 68%)

C



To a slurry of Part B compound (373 mg, 0 90 mmol) and potassium carbonate (200 mg, 1 4 mmol) in anhydrous DMF (2 mL) was added bromoacetonitrile (70 µL, 1 0 mmol) The reaction mixture was stirred at 50°C overnight, cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with ether(3x50 mL) The combined organic layers were washed with water and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 3 7 dichloromethane/hexanes to give title compound as a colorless oil (174 mg, 43%)

D

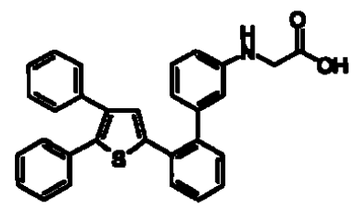


A solution of Part C compound (120 mg, 0 38 mmol) and azidotrimethyltin (100 mg, 0 5 mmol) in toluene (2 mL) was refluxed overnight under argon The reaction mixture was

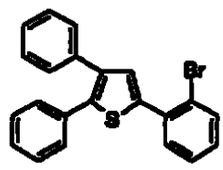
6012774S.04059

cooled to room temperature, methanol (5 mL) was added, stirred for 1 hr, and concentrated to give crude title compound as a yellow oil (140 mg) A portion of the impure product (85 mg) was purified by preparative HPLC (C-18 reverse phase, eluting with methanol/0 1% aqueous TFA) to give the title compound (47 mg, 34%) as a white solid, mp 109-111°C

Example 22



A

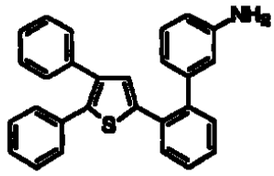


A solution of Example 19 Part B compound (3 26 g, 8 3 mmol) and Lawesson's reagent (7 g, 17 mmol) in toluene (15 mL) was refluxed for 24 hr under argon Additional Lawesson's reagent (2 g, 4 94 mmol) was added and the solution was refluxed for an additional 24 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with ether The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography, eluting with 1:24 dichloromethane/hexanes to give title compound as a white solid (2 65 g) with the corresponding furan as an impurity (20%) The mixture was recrystallized from hexanes to give the product as a white solid (850 mg, 93% pure, 28% yield)

60127745.040599

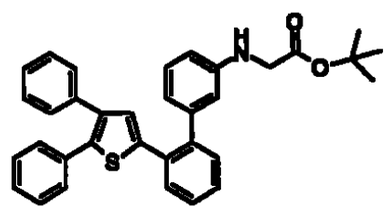
LA27*

B



Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (663 mg, 1 69 mmol), 3-aminophenylboronic acid (410 mg, 2 20 mmol) and aqueous sodium carbonate (3 7 mL, 2M, 7 4 mmol) in toluene (6 mL) and ethanol (2 5 mL) at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (67 mg, 0 06 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 16 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with brine (10 mL) and extracted with ethyl acetate The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography, eluting with 3:1 dichloromethane/hexanes to give title compound as a white foam (680 mg, 100%)

C

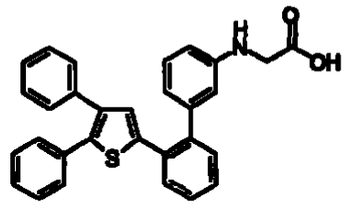


To a slurry of Part B compound (354 mg, 0 878 mmol) and potassium carbonate (250 mg, 1 8 mmol) in anhydrous DMF (3 mL) was added *tert*-butyl bromoacetate (130 µL, 0 88 mmol) The reaction mixture was stirred at 50°C under argon overnight, cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ether (3 x 20 mL) The combined organic layers were washed with water and brine, then dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 2 3

6650040'5h27201

dichloromethane/hexanes to give title compound as a colorless oil (118 mg,26%)

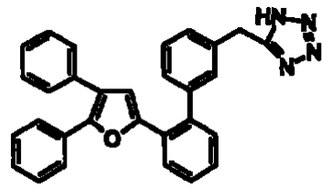
D



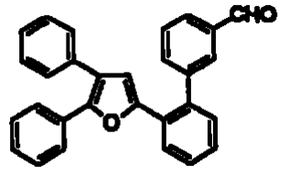
A solution of Part C compound (115 mg, 0 222 mmol) in trifluoroacetic acid (1 mL) and dichloromethane (1 mL) was stirred at room temperature for 14 h under argon The reaction mixture was evaporated from ethanol (4 mL) twice The residue was dissolved in ethyl acetate and hexane was added to give an oily product The solvent was decanted and the product was dried under vacuum at 60°C to give the title compound as a white foam (47 mg, 62%), 87% pure and containing 7 8% of the analogous furan

EP0127445 · 04059

Example 23



A

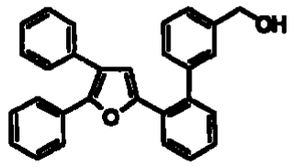


Nitrogen was bubbled through a solution of Example 19 Part C compound (1 0 g, 2 66 mmol), 3-formyl phenylboronic acid (520 mg, 3 5 mmol) and aqueous sodium carbonate (9 3 mL, 2M, 18 6 mmol) in toluene (7 mL) and ethanol (2 8 mL)

398
398

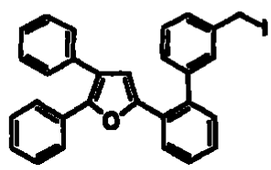
at room temperature for 30 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (100 mg, 0 09 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 14 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate (2x30 mL) The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 3 dichloromethane/hexane to give title compound as a white foam (525 mg, 49%)

B



Lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (0 7 mL, 1M, 0 7 mmol) was added slowly to a solution of Part A compound (494 mg, 1 23 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) at room temperature under argon The reaction was stirred for 15 min, quenched cautiously with aqueous potassium hydrogen sulfate solution (5%) and extracted with ethyl acetate The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a white foam (471 mg, 95%)

C

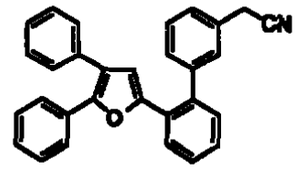


To a solution of Part B compound (465 mg, 1 15 mmol), triphenylphosphine (303 mg, 1 16 mmol) and imidazole (172 mg, 2 5 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) under argon was added a solution of iodine (293 mg, 1 15 mmol) in THF (1

6650h0* 4h5 .0h05 99

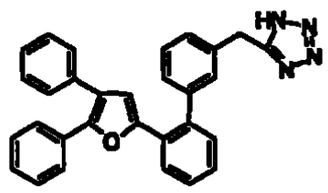
mL) over 5 min The reaction mixture was stirred for 10 min and then diluted with ethyl acetate The organic layer was washed with sodium bisulfite solution (5%), dried ($MgSO_4$) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with hexane to give title compound as a colorless oil (304 mg, 51%)

D



A solution of Part C compound (299 mg, 0 584 mmol) and potassium cyanide (300 mg, 4 6 mmol) in DMSO (3 mL) was stirred at 50°C for 13 h The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with diethyl ether (3x20 mL) The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated to give the title compound as a yellow oil (193 mg, 80%)

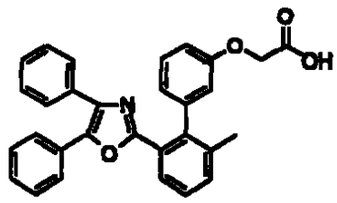
E



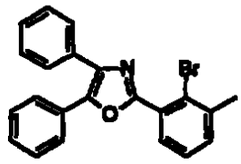
A solution of Part D compound (190 mg, 0 46 mmol) and azidotrimethyltin (140 mg, 0 68 mmol) in toluene (3 mL) was refluxed for 18 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature, methanol (5 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min After evaporating the solvents, the crude product was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give title compound as a white solid (77 mg, 37%), mp 188-190°C

EP0127405A2

Example 24



A



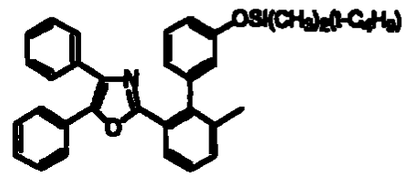
To a solution of 2-bromo-3-methyl benzoic acid (2 15 g, 10 mmol), 4-dimethyl amino pyridine (211 mg, 1 73 mmol) and benzoin (2 07 g, 9 56 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 09 g, 10 6 mmol) at room temperature The resulting pale yellow solution was stirred for 48 hr, treated with HCl (20 mL, 0 5 M) and extracted with ethyl acetate (2x150 mL) The combined organic layers were washed with HCl (20 mL, 0 5 M), saturated sodium bicarbonate solution (20 mL), and brine (20 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 5 95 ethyl acetate/hexane to give the ketoester as a colorless oil (2 83 g, 67%)

A mixture of crude ketoester (2 81 g, 6 9 mmol) and ammonium acetate (2 63 g, mmol) in glacial acetic acid (25 mL) was stirred at 110°C for 4 h The reaction mixture was concentrated to half the volume, cooled to 0°C and diluted with water The mixture was extracted with ethyl acetate (2x150 mL) The combined organic layers were washed with water (3x30 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2x30 mL), and brine(30 mL), dried over anhydrous

6012734S.04059

$MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 5 95 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white solid (2 46 g, 91%) mp 83-85°C

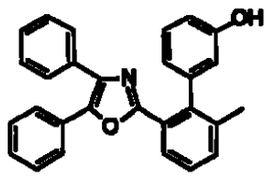
B



To a solution of Part A compound (500 mg, 1 28 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (7 mL) at -78°C was added dropwise n-butyl lithium in hexane (600 µL, 2 5 N, 1 47 mmol) The reaction mixture was stirred for 15 min followed by addition of zinc bromide (330 mg, 1 47 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (3 3 mL) To this light green solution was added 1-(t-butyldimethylsilyloxy)-3-iodobenzene (428 mg, 1 37 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) followed by tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (74 mg, 0 06 mmol) The reaction was stirred at -78°C for 30 min and then at room temperature for 20 h The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride solution (5 mL, 25%) and extracted with diethyl ether (2x25 mL) The combined organic layers were washed with aqueous ammonium chloride solution (5 mL, 25%), brine (5 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting 2:98 ethyl acetate/hexane to give title compound as a syrup (229 mg, 34 6%)

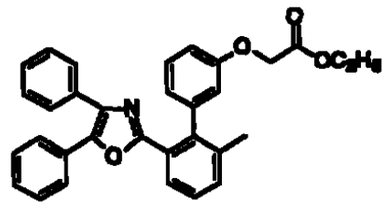
0012774S.040599

C



To a solution of Part B compound (229 mg, 0 44 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran(4 mL) was added dropwise tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (400 µL, 1 M, 0 4 mmol) The yellow solution was stirred at room temperature for 72 h, quenched with aqueous ammonium chloride solution (2 mL, 25%) and extracted with diethyl ether (2x25 mL) The combined organic layers were washed with aqueous ammonium chloride solution (2 mL, 25%), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 2 98 to 5 95 ethyl acetate/hexane to give title compound as a syrup (163 mg, 92%)

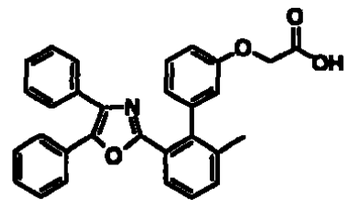
D



To a slurry of Part C compound (41 mg, 0 10 mmol) and potassium carbonate (25 mg, 0 18 mmol) in anhydrous dimethylformamide (0 5 mL) was added ethyl bromoacetate (15 µL, 0 14 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h, diluted with ethyl acetate (20 mL) The organic layer was washed with water (3x1 mL), and brine (1 mL), then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude ester was used directly for the next step

0127745 • 0405 99

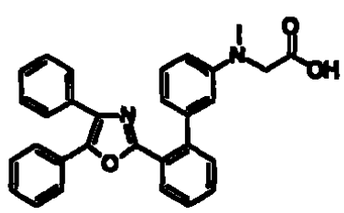
E



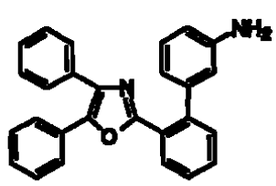
A solution of Part D (41 mg, 0 084 mmol) compound and sodium hydroxide solution (250 µL, 1N 0 25 mmol) in methanol (1 mL) and water (1 mL) was stirred at room temperature for 1 5 h The reaction mixture was concentrated, diluted with water and HCl (200 µL, 1N), extracted with ethyl acetate (2x10 mL) The combined organic layers were washed with water (2x1 mL), and brine (1 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as a beige foam (41 mg, 100%)

6012774S.040599

Example 25



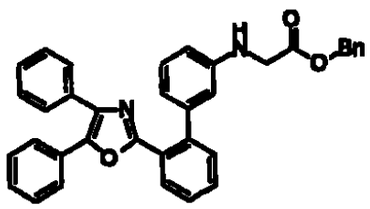
A



A solution of Example 1 Part A compound (1 25 g, 3 22 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (117 mg, 0 10 mmol) in toluene (7 5 mL) was stirred for 10 min 3-Aminophenyl boronic acid(637 mg, 3.96 mmol) was added to the solution followed by aqueous sodium carbonate (3 3 mL,

2M, 6 6 mmol) The reaction mixture was stirred at 80°C for 20 hr under argon, cooled to room temperature and concentrated The residue was partitioned between ethyl acetate (2x90 mL) and water (9 mL) The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 9 to 1 4 ethyl acetate/hexane to give title compound as an oil (1 445 g, 100%)

B

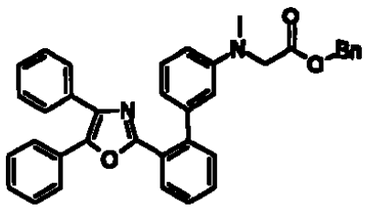


The mixture of Part A compound (1 445 g, 3 22 mmol), diisopropylethylamine (1 12 mL, 6 44 mmol), and benzylbromoacetate (610 µL, 3 7 mmol) in anhydrous dimethylformamide (15 mL) was stirred at room temperature for 17 hr The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (250 mL) The organic layer was washed with water (3x40 mL), brine (40 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 1 9 to 1 4 ethyl acetate/hexane to give title compound as an oil (1 57 g, 91%)

6012774S.040599

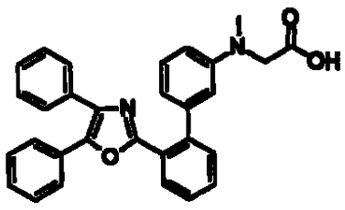
LA27*

C



To a slurry of Part B compound (100 mg, 0 19 mmol) and potassium carbonate (26 mg, 0 19 mmol) in anhydrous dimethylformamide (1 mL) was added methyl iodide (17 µL, 0 28 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h Additional methyl iodide (60 µL, 0 99 mmol) was added and the reaction was stirred for 24 hr Methyl iodide (40 µL, 0 66 mmol) was added again and the reaction was stirred for 20 hr The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (25 mL) The organic layer was washed with water (3x2 mL), and brine (2 mL), then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The golden oil was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 9 ethyl acetate/hexane to give title compound as colorless oil (73 mg, 70%)

D

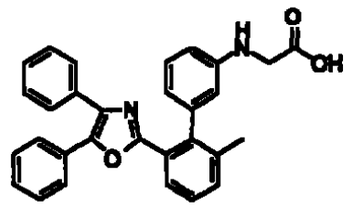


A suspension of Part C compound (73 5 mg, 0 13 mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (12 9 mg) in ethyl acetate (3 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 5 h Additional catalyst (12 mg) was added and the reaction was stirred for 5 h The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® 525 The solids were

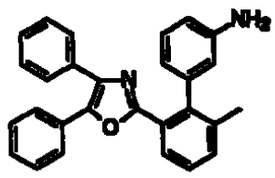
6650404.5 02727405

washed with ethyl acetate (2x10 mL) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a step gradient of 1 4 ethyl acetate/hexane to 95 5 dichloromethane/methanol to give title compound as a foam (14 mg, 24%)

Example 26

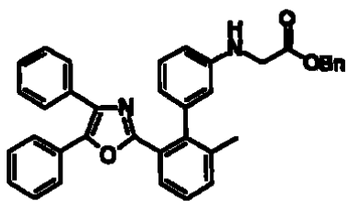


A



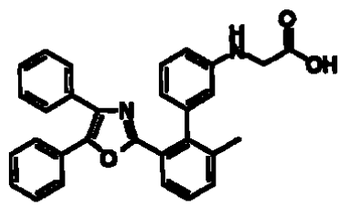
A solution of Example 24 Part A compound (700 mg, 1 79 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (63 mg, 0 055 mmol) in toluene (4 mL) was stirred for 10 min 3-aminophenyl boronic acid(344 mg, 2 15 mmol) was added to the solution followed by aqueous sodium carbonate (1 8 mL, 2M, 3 6 mmol) The reaction mixture was stirred at 80°C for 20 h under argon, cooled to room temperature and concentrated The residue was partitioned between dichloromethane (2x50 mL) and water (5 mL) The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 9 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (623 mg, 86%)

B



The mixture of Part A compound (300 mg, 0 72 mmol), diisopropylethylamine (0 25 mL, 1 44 mmol), and benzylbromoacetate (130 µL, 0 79 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 20 hr The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) The organic layer was washed with water (2x10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 5 95 to 1 9 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (341 mg, 86%)

C

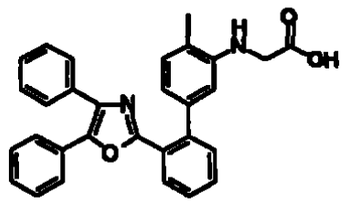


A suspension of Part B compound (311 mg, 0 56 mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (50 mg) in ethyl acetate (10 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 5 h The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® 525 The solids were washed with ethyl acetate (3x10 mL) and concentrated The crude product was triturated with 1 5 dichloromethane/pentane (25 mL) to give the title compound as an off-white precipitate which was washed with pentane and dried (222 mg, 86%) mp 175-177°C

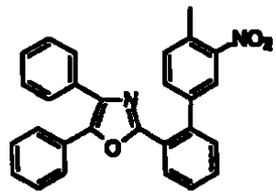
0127745 • 0405 99

LA27*

Example 27



A



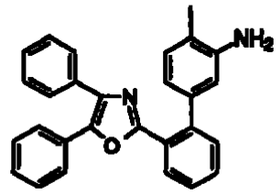
To a solution of 2-(3-nitro-p-toluyl)-benzoic acid (325 mg, 1 26 mmol), 4-dimethylaminopyridine (41 mg, 0 34 mmol) and benzoin (404 mg, 1 90 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (408 mg, 2 09 mmol) at room temperature The resulting pale yellow solution was stirred for 16 h, treated with HCl (4 mL, 0 5 N) and extracted with ethyl acetate (2x30 mL) The combined organic layers were washed with HCl (4 mL, 0 5 N), saturated sodium bicarbonate solution (4 mL) and brine (4 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give a light yellow oil

A mixture of crude ketoester and ammonium acetate (500 mg, 6 49 mmol) in glacial acetic acid (5 mL) was stirred at 105°C for 4 h The reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate (2x50 mL) The combined organic layers were washed with water (3x12 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2x12 mL), and brine (7 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 5 95 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (265 mg, 48%) mp 108-110°C

6650h0'Sh7721209

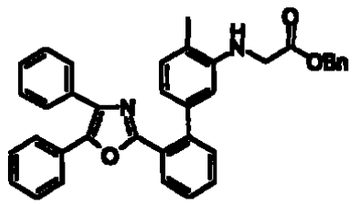
LA27*

B



A suspension of Part A compound (265 mg, 0 61 mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (50 mg) in ethyl acetate (10 mL)) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 41 h The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® 525 The solids were washed with ethyl acetate (3x10 mL) and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 5 95 to 1:9 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (259 mg, 100%)

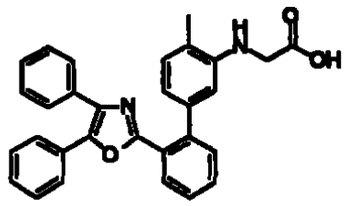
C



The mixture of Part B compound (255 mg, 0 63 mmol), diisopropylethylamine (0 22 mL, 1 26 mmol), and benzylbromoacetate (120 µL, 0 72 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was stirred at room temperature for 20 h The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (250 mL) The organic layer was washed with water (3x8 mL), brine (8 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1 9 ethyl acetate/hexane to give title compound as a white foam (226 mg, 65%)

6650h0'5h7127Ho

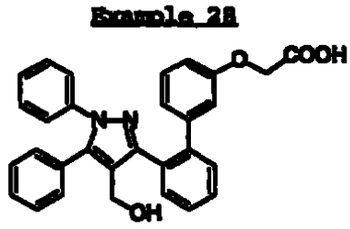
D



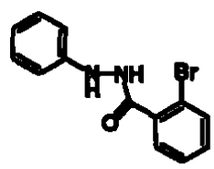
A suspension of Part C compound (226 mg, 0 41 mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (37 mg) in ethyl acetate (7 5 mL)) was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 5 h The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® 525 The solids were washed with ethyl acetate (3x10 mL) and concentrated The crude product was triturated with 1:4 dichloromethane/hexane (25 mL) to get the title compound as a cream colored precipitate which was washed with hexane and dried (188 mg, 100%) mp 182-184°C

0127745.0405599

Example 28



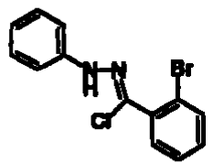
A



2-Bromobenzoyl chloride (15 2 mL, 0 118 mol) was added dropwise to a stirred solution of phenyl hydrazine (11 6 mL, 0 118 mol) and triethylamine (16 0 mL, 0 115 mol) in ether (400 mL) at 0°C over 30 min The reaction was warmed to room temperature The solids formed were filtered and washed with ether thrice The solids were dissolved in

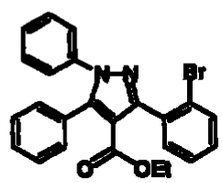
dichloromethane washed with water, and brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude was recrystalized from ethyl acetate to get the title compound (12 1 gm, 35%)

B



A solution of Part A compound (5 gm, 17 2 mmol) and phosphorus pentachloride (4 22 gm, 19 3 mmol) in ether (100 mL) was refluxed for 19 hr The reaction mixture was cooled to room temperature and treated with a solution of phenol (7 38 gm, 78 4 mmol) in ether (10 mL) After 10 min, methanol (7 3 mL) was added, the mixture was stirred for 5 min and concentrated The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% EtOAc in hexane to give title compound as a light brown 0 1 (2 07 g, 39%)

C

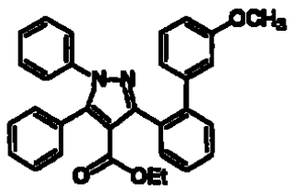


A solution of Part B compound (2.0 gm, 6 46 mmol) in absolute ethanol (9 4 mL) was added to a solution of ethylbenzoyl acetate (1 26 mL, 6 55 mmol) and 21% sodium ethoxide in ethanol (2 09 mL, 6 44 mmol) in absolute ethanol (12 6 mL) The reaction was stirred at room temperature for 4 h, quenched with 2N HCl (7 5 mL) and concentrated The residue was triturated with ether The organic layer was washed with water, and brine, dried over

6650404.0402774

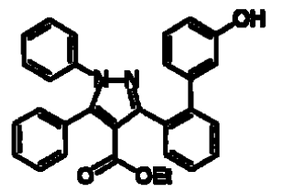
anhydrous MgSO4 and concentrated The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a step gradient of 5% to 10% EtOAc in hexane to give the title compound as a thick oil (1 1 g, 38%)

D



Nitrogen was bubbled through a solution of Part C compound (1 145 g, 2 56 mmol), 3-methoxyphenyl boronic acid (478 mg, 3 15 mmol) and aqueous sodium carbonate (2 6 mL, 2M, 5 2 mmol) in toluene (6 mL) and ethanol (2 6 mL) at room temperature for 15 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (93 mg, 0 08 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 20 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 5% to 10% ethyl acetate in hexane to give the title compound (1 215 g, 100%)

E

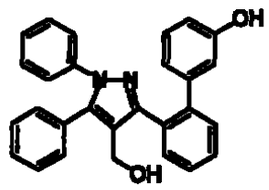


To a solution of Part D compound (948 mg, 1 99 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) at 0°C was added boron tribromide in dichloromethane (1M, 4 1 mL, 4 1 mmol) The

601277US.04059

reaction was stirred at 0°C for 3 h and the at room temperature overnight The mixture was diluted with water followed by 1N HCl and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 10% to 50% ethyl acetate in hexane to give title compound (688 mg, 75%)

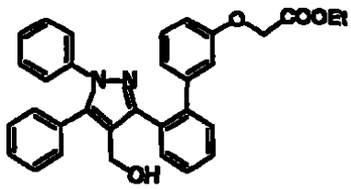
F



A solution of Part E compound (670 mg, 1 45 mmol) in anhydrous ether (3 6 mL) was added to a slurry of lithium aluminium hydride (114 mg, 2 85 mmol) in anhydrous ether (6 mL) at 0°C The reaction was stirred at 0°C for 3 h and at room temperature for 4 h Anhydrous THF (10 mL) was added to the reaction mixture and it was stirred for 4 h The reaction was cooled to 0°C and quenched with 10% HCl and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 10% to 20% to 50% ethyl acetate in hexane to give the title compound (474 mg, 78%)

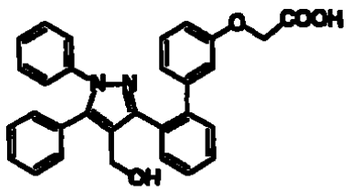
6012774S.040599

G



To a slurry of Part F compound (472 mg, 1 13 mmol) and potassium carbonate (180 mg, 1 3 mmol) in anhydrous dimethylformamide (5 mL) was added ethyl bromoacetate (150 µL, 1 3 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h, diluted with ethyl acetate and water The organic layer was washed with water and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 25% to 33% ethyl acetate in hexane to give the title compound as an oil (410 mg, 74%)

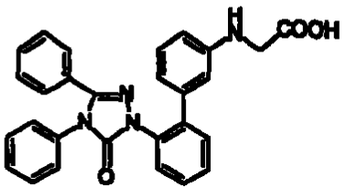
H



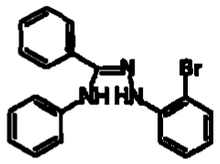
A solution of Part G compound (60 mg, 0 12 mmol) in aqueous sodium hydroxide (350 µL, 1N, 3 5 mmol) and methanol (1 4 mL) was heated to 50°C for 3 h The reaction mixture was concentrated and the residue was diluted with water The pH was adjusted to 1 with 1N HCl The mixture was extracted with ethyl acetate The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give title compound as a foam (63 8 mg, 100%)

6650HO'SH7727IDS

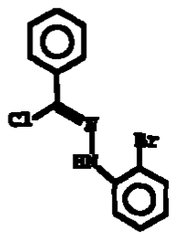
Example 29



A



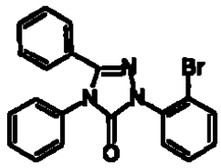
A solution of



generated in analogy to the procedure used in Example 28 Part B, (2 g, 6 46 mmol) in anhydrous benzene (10 mL) was added to a solution of aniline (650 µL, 7 13 mmol) and triethyl amine (970 µL, 6 96 mmol) in anhydrous benzene (10 8 mL) at 50°C The reaction was stirred at 50°C for 3 hrs and concentrated The residue was partitioned between water and ethyl acetate The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 5% ethyl acetate in hexane to give title compound (1 328 g, 57%)

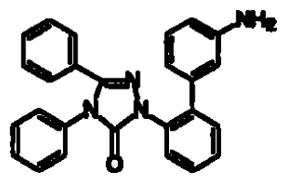
6 504D 01277US .04D5 9

B



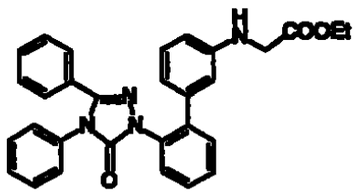
A solution of Part A compound (200 mg, 0 55 mmol) and triphosgene (248 mg, 0 82 mmol) in pyridine (600 µL) was heated to 160°C in a sealed tube for 1 min The reaction was cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 25% ethyl acetate in hexane to give title compound (203 mg, 94%)

C



Following the same experimental procedure as in Example 28 Part D, coupling between Part B compound and 3-amino phenyl boronic acid afforded the title compound (yield 99%)

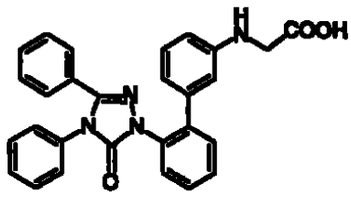
D



6012774S.0405599

Following the same experimental procedure as in Example 28 Part G, alkylation of Part C compound with ethyl bromoacetate afforded the title compound (yield 34%)

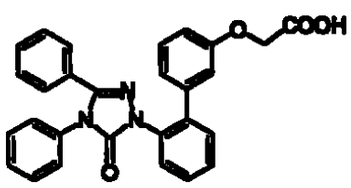
E



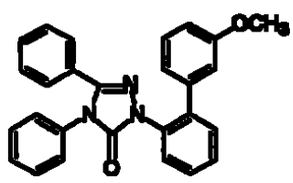
Following the same experimental procedure as in Example 28 Part H, hydrolysis of Part D compound afforded the title compound (yield 90%)

6650h0'5h27L01

Example 30

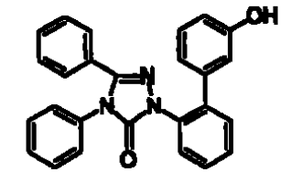


A



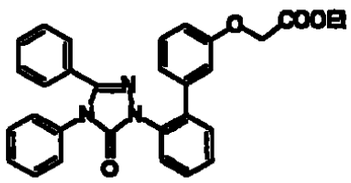
Following the same experimental procedure as in Example 28 Part D, the Suzuki coupling between Example 29 Part B compound and 3-methoxy phenyl boronic acid afforded the title compound (yield 87%)

B



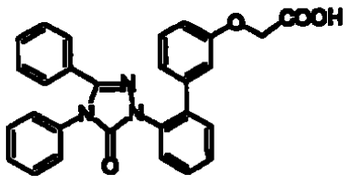
Following the same experimental procedure as in Example 28 Part E, Part A compound was treated with boron tribromide to afford the title compound (yield 73%)

C



Following the same experimental procedure as in Example 28 Part G, alkylation of Part B compound with ethyl bromoacetate afforded the title compound (yield 96%)

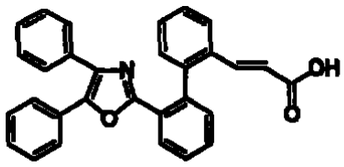
D



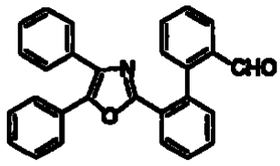
Following the same experimental procedure as in Example 28 Part H, hydrolysis of Part C compound afforded the title compound as a white solid (yield 98%)

EO127745.0405599

Example 31

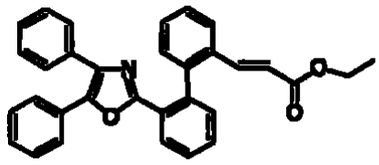


A



Example 1 Part A compound was coupled with 2-formyl-phenyl boronic acid by Suzuki coupling procedure described in Example 1 Part B to give the title compound in 84% yeild

B

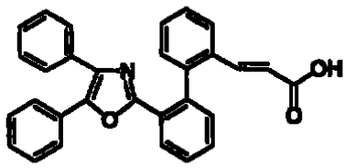


Triethyl phosphonoacetate (0 27 mL, 1 37 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (33 mg, 1 37 mmol) in THF (2 mL) The mixture was stirred for 1 hr, followed by dropwise addition of Part B compound (500 mg, 1 24 mmol) in THF(2 mL) The resulting yellow solution was stirred at room temperature overnight Additional sodium hydride (20 mg, 0 83 mmol) was added and the reaction was stirred for 1 h The reaction was diluted with water (50 mL) and ether(30 mL) The aqueous layer was extracted with ether twice The combined organic layers were washed with brine dried over MgSO4 and concentrated to give the title compound (528 mg, 90%) which was used without purification in the next step

6650HD*5h7727DS

LA27*

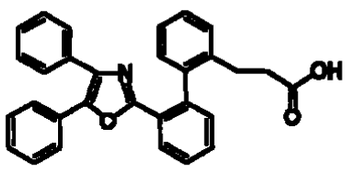
C



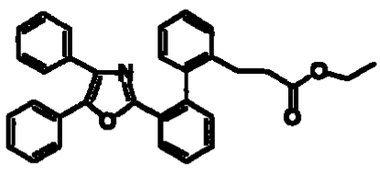
A mixture of Part B compound (100 mg, 0 212 mmol) in THF (1 mL) was treated with 1N NaOH solution (0 424 mL, 0 424 mmol) After refluxing overnight, the mixture was concentrated, and diluted with ethyl acetate/water The reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH of 1 The resulting light yellow precipitate was filtered, washed with hexane and water The solid was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 1 1 hexane ethyl acetate to give title compound (42 mg, 45%)

6650HO'SH7127HS

Example 32



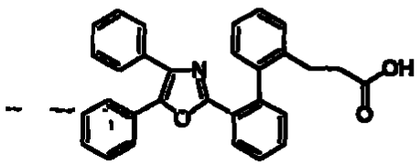
A



A suspension of Example 31 Part B compound (100 mg, 0 212 mmol) and 20% palladium on carbon (20 mg) in methanol was stirred under hydrogen (1 atm) overnight The reaction mixture was filtered through a pad of Celite(545 and the filtrate was concentrated The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a step

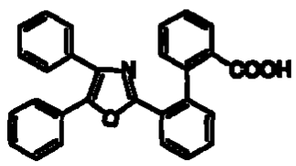
gradient of 5% to 10% EtOAc in hexane to give title compound (92 mg, 92%)

B



A mixture of Part A compound (90 mg, 0 190 mmol) in THF (0 5 mL) was treated with 1N NaOH solution (0 380 mL, 0 380 mmol) After stirring overnight at RT, the mixture was concentrated, diluted with water The reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH of 1 The tan precipitate was filtered, washed with hexane and water The solid was dried to give the title compound (60 mg, 71%)

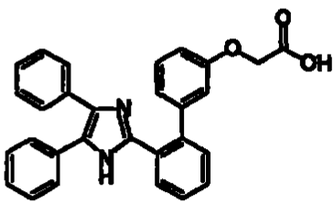
Example 33



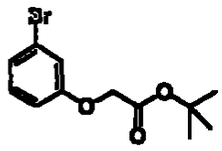
To a solution of Example 31 Part A compound (200 mg, 0 49 mmol) in THF (1 5 mL) and water (0 5 mL) at 0°C was added sulfamic acid (48 mg, 0 49 mmol) and sodium chlorite (45 mg, 0 49 mmol) The reaction was stirred for 1 5 h and diluted with ether The organic layer was washed with water, brine, dried over anhydrous MgSO4 and concentrated The crude material was purified by preparative reverse phase HPLC to give the title compound (65 mg, 31%)

6650HD*4052769

Example 34

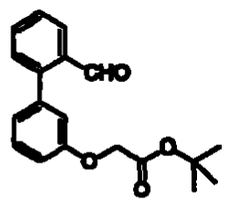


A



A mixture of 3-bromophenol (20 g, 116 mmol), K_2CO_3 (31 95 g, 231 2 mmol) and DMF (120 mL) was treated with tert-butyl bromoacetate (20 mL, 231 mmol) and the mixture stirred for 16 h The reaction was concentrated and the residue was dissolved in ethyl actate The organic fraction was washed with water, brine, dried (MgSO4) and concentrated The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexane to give the title compound as a colorless oil (30 g, 100%)

B

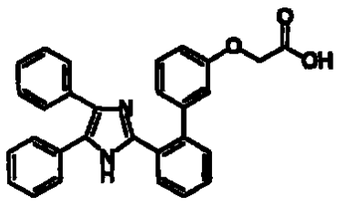


Part A compound was coupled with 2-formyl phenyl boronic acid by Suzuki coupling procedure described in Example 5 Part C to give the title compound in 69% yeild

6650400-5472703

LA27*

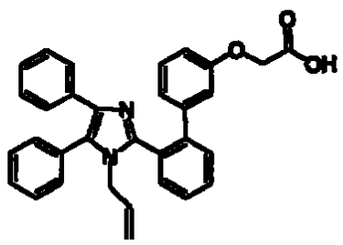
C



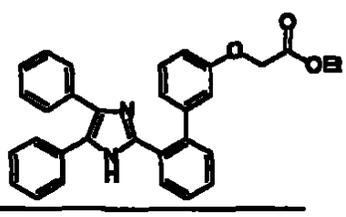
A mixture of benzil (5 5 g, 26 4 mmol) and ammonium acetate (12 94 g, 168 mmol) in glacial acetic acid (120 mL) was treated with Part B compound (7 5 g, 24 0 mmol) and stirred at 120°C for 15 h The reaction mixture was cooled, poured in water (300 mL) and precipitate was filtered The solid was washed with hexane and dried to give the title compound as an off-white solid (12 g, 100%)

6650H0 · 0H0559

Example 35



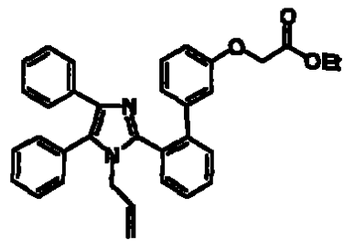
A



A solution of Example 34 compound (11 5 g, 22 8 mmol) in ethanol (300 mL) and sulfuric acid (3 mL) was stirred at room temperature overnight The reaction was concentrated, diluted with ethyl acetate and neutralized with aqueous sodium carbonate solution The organic layer was washed with water, aqueous sodium carbonate, and brine, dried over

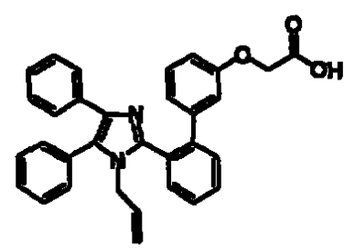
anhydrous MgSO4 and concentrated The crude was triturated with hexane and ether to give the title compound as a light yellow solid (9 13 g 84%)

B



A mixture of Part A compound (0 100 g 0 210 mmol), K2CO3 (0 058 g, 0 421 mmol) and DMF (1 mL) was treated with allyl bromide (20 µL, 0 231 mmol) and the mixture stirred for 16 h Additional allyl bromide (20 µL, 0 023 mmol) was added The mixture was stirred for 2 h The mixture was diluted with equal amounts of ethyl acetate and water The organic fraction was washed with water, brine, dried (MgSO4) and concentrated The residue was purified by flash column chromatography with a step gradient of 10% to 20% ethyl acetate in hexane to give the title compound as a colorless oil (0.095 g, 88%)

C

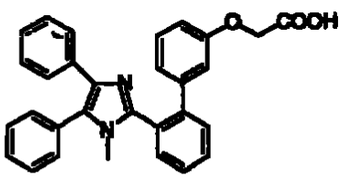


A mixture of Part B compound (0 095 g, 0 184 mmol) in methanol (0 5 mL) and THF (0 5 mL) was treated with 1N NaOH solution (0 276 mL, 0 276 mmol) After stirring overnight at RT, the mixture was concentrated, diluted with ethyl

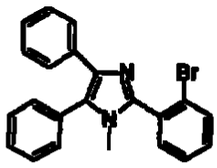
6012774S.040599

acetate The reaction mixture was acidified with 1N HCl to pH of 1 The layers were equilibrated and separated The organic fraction was washed with brine, dried over MgSO4, and concentrated The crude was recrystallized from ethyl acetate/hexane/dichloromethane to give the title compound as a white solid (0 032 g 36%)

Example 36



A

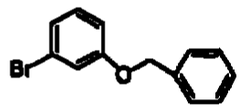


A mixture Example 5 Part A compound (3 75 g; 10 0 mmol) and sodium hydride (0 24 g, 10 0 mmol) in 35 mL of THF was stirred at RT for 15 min The anion was slowly treated with methyl iodide (1 42 g, 10 0 mmol) and stirred overnight The mixture was diluted with equal amounts of water and ethyl acetate The layers were equilibrated. The organic fraction was washed with water (2X20 mL), brine, dried over MgSO4 and concentrated under vacuum to give a white solid The solid was recrystalized from hot methanol to give 2 g of product The mother liquor was concentrated and recrystalized from methanol and a trace of water to give 1 g of additional material The white solid was combined to give the title compound (3 g, 77%)

6650h0'9h7127015

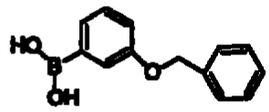
LA27+

B



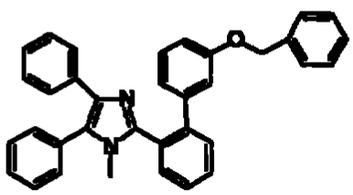
A mixture of 3-bromophenol (5 g, 29 0 mmol), potassium carbonate (4 0 g, 29 0 mmol) and benzyl bromide (4 87 g, 28 5 mmol) in 40 mL of DMF was stirred at RT for 18 hr The mixture was diluted with water, the pH adjusted to 12 with KOH (pellets) and a white solid formed The solid was triturated with water, filtered and washed with water to give the title compound (7 20 g, 96%)

C



A mixture of Part B compound (3 20 g, 12 16 mmol) in 24 mL of THF at -78°C was treated with n-butyllithium (5 8 mL, 14 6 mmol) After 1 h at -78°C the anion was slowly treated with triisopropyl borate (2 28 g, 12 18 mmol) and the mixture warmed to RT The mixture was diluted with a 3% acetic acid/water solution (60 mL) The mixture was stirred for 40 min and the solid which formed was collected The solid was triturated with a small volume of 5% ethyl acetate/hexane to give the title compound as a white powder (0 5 g, 18%)

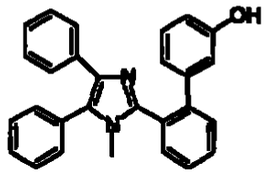
D



0127745 · 04059

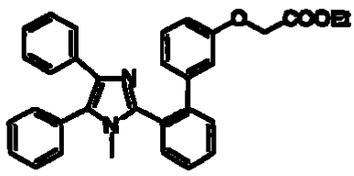
Following the general experimental procedure as in Example 8 Part A, Suzuki coupling between Part A and Part C compound afforded the title compound (yield 60%)

E



A mixture of Part D compound (0 50 g, 1 0 mmol) in ethanol (7 mL) was degassed and treated with 100 mg of 10% Pd on carbon The mixture was put under an atmosphere of hydrogen gas (balloon pressure) and stirred overnight The mixture was filtered and the colorless solution was mixed with 100 mg of Pearlman's catalyst and placed under an atmosphere of hydrogen for 4 h The reaction was filtered and the filtrate concentrated to an oil The oil was used without further purification

F

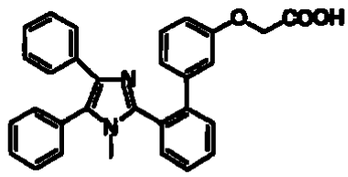


A mixture of the crude Part E compound (1 mmol), K2CO3 (0 138 g, 1 0 mmol) and ethyl bromoacetate (0 14 g, 0 8 mmol) in dimethyl formamide (3 mL) was stirred at RT overnight The contents were diluted with equal amounts of water and ethyl acetate The organic fraction was dried (MgSO4) and concentrated to provide a thick oil The oil was purified on silica gel by flash column chromatography with 15% ethyl acetate hexanes to give 0 28 g of crude material The material was rechromatographed on silica

6012774S.040599

with 7% ethyl acetate/dichloromethane to give the title compound (0 18 g, 36%)

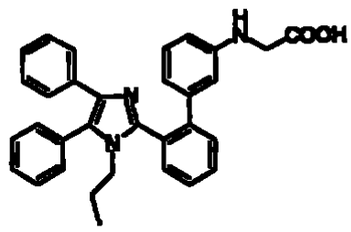
G



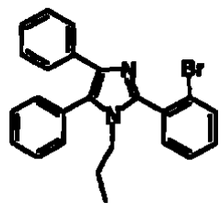
The Part F compound (0 18 g, 0 36 mmol) was dissolved in ethanol (2 mL) and treated with 1N NaOH (2 mL, 2 mmol) After 18 h at RT the mixture was acidified with citric acid until a pH of 3 was achieved The mixture was diluted with equal volumes of ethyl acetate and water The layers were equilibrated and the organic fraction dried (Na_2SO_4) and concentrated to give the title compound as a (0 17 g, 100%)

EP0127945 • 04059

Example 37



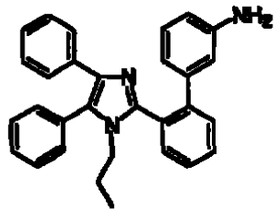
A



A mixture of Example 5 Part A compound (0 75 g, 2 mmol) in 5 mL of DMF at RT was treated with K_2CO_3 (0 28 g, 2 mmol) and n-propyl iodide (0 3 mL, 3 mmol) The mixture

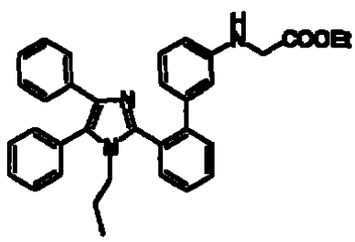
was stirred for 18 h and poured into water The water fraction was decanted from the thick residue The residue was triturated with EtOH/water and the remainder was dried under vacuum to give the title compound as a white foam (380 mg, 50%)

B



Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (350 mg, 0 84 mmol), 3-amino phenyl boronic acid (172 mg, 1 26 mmol) and aqueous sodium carbonate (840 µL, 2M, 1 68 mmol) in toluene (1 3 mL) and ethanol (700 µL) at room temperature for 15 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (50 mg, 0 04 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 36 h under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 35:65 ethyl acetate/hexane to give title compound (310 mg, 88%)

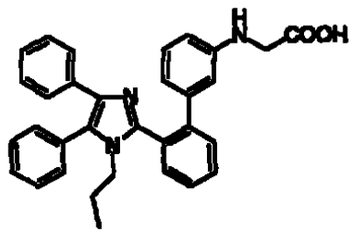
C



6012774S.04059

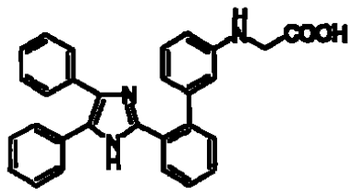
To a slurry of Part B compound (680 mg, 1 57 mmol) and potassium carbonate (420 mg, 3 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was added ethyl bromoacetate (250 mg, 1 50 mmol) The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h The reaction was partitioned between diethyl ether and aqueous sodium bicarbonate solution The organic layer was washed with water, and brine, then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 3 7 ethyl acetate/hexane to give title compound (450 mg, 55%)

D



A mixture of Part C compound (0 35 g, 0 67 mmol) in methanol (3 mL) was treated with 1M NaOH solution (2 mL, 2 mmol) After stirring for 3 h at RT the mixture was diluted with ether and citric acid was added until the aqueous fraction maintained a pH of 3 The layers were equilibrated and separated The organic fraction was dried over $MgSO_4$, and concentrated to give the title compound (0 33 g, 100%)

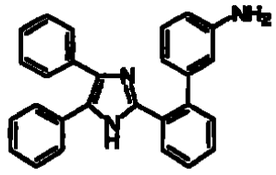
Example 38



6650HO' 5h72T05

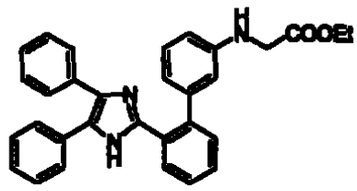
LA27*

A



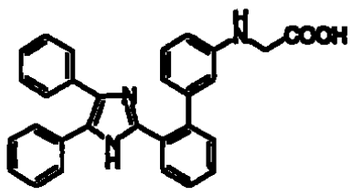
Followed the same experimental procedure as described in Example 37 Part B using Example 5 Part A compound and 3-amino phenyl boronic acid to give the title compound (yield 50%)

B



The experimental procedure as set out in Example 37 Part C employing the above Part B compound was followed to give the title compound (yield 55%).

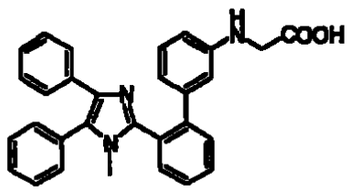
C



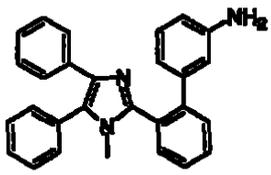
The experimental procedure as set out in Example 37 Part D employing the above Part B compound was followed to give the title compound (yield 75%)

6650h0* 5h77Z1Z03

Example 39

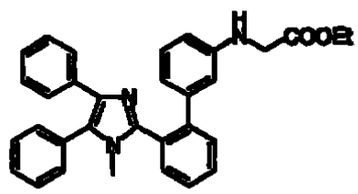


A



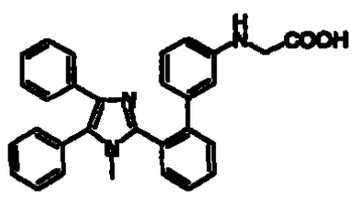
The experimental procedure as set out in Example 37 Part B was followed for Suzuki coupling between the Example 36 Part A compound and 3-amino phenyl boronic acid to give the title compound (yield 76%)

B



The experimental procedure as set out in Example 37 Part C employing the above Part B compound was followed to give the title compound (yield 75%)

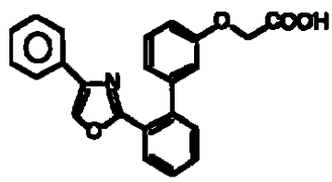
C



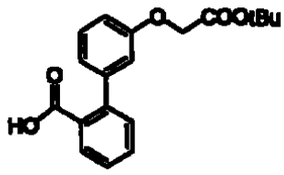
6012774S.040599

The experimental procedure as set out in Example 37 Part D employing the above Part B compound was followed to give the title compound (yield 60%)

Example 40

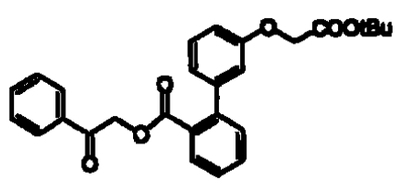


A



A mixture of Example 34 Part B compound (1 20 g, 3 84 mmol) in 10 mL of a 3 1 THF water solution in ice bath was treated sequentially with sulfamic acid (1 31 g, 13 6 mmol) and sodium chlorite (1 22 g, 13 6 mmol) After 15 min the mixture was warmed to RT for 1 h and diluted with equal amounts of water and ether The layers were equilibrated and the organic fraction washed with brine, dried (MgSO4) and concentrated to give the title compound (1 20 g, 95%)

B

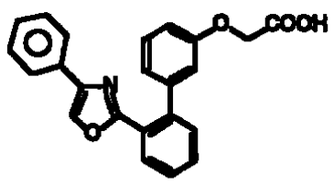


A mixture of Part A compound (0 53 g, 1 61 mmol), potassium carbonate (0 23 g, 1 70 mmol) and (α-bromo-acetophenone (0 29 g, 1 70 mmol) in 4 mL of DMF was stirred at RT overnight The mixture was diluted with equal

6650404.0401277

amounts of water and ether The layers were equilibrated The organic fraction was washed with water (2 X 20 mL), brine, dried over MgSO4 and concentrated under vacuum The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 15:85 ethyl acetate/hexane to give title compound (590 mg 82%)

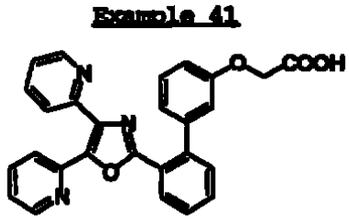
C



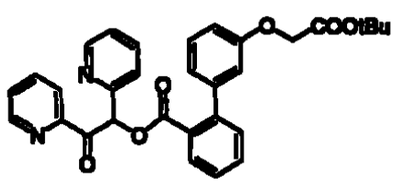
A mixture of Part B compound (0 59 g, 1 33 mmol) in 4 mL of acetic acid with ammonium chloride (0 60 g, 7 8 mmol) was heated to reflux for 48 h The mixture was diluted with equal amounts of water and ethyl acetate The organic fraction was washed with water, dried (MgSO4) and concentrated The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 3 97:0 1 THF dichloromethane acetic acid to give title compound (70 mg, 14%)

EP0401277A2 · 040599

Example 41

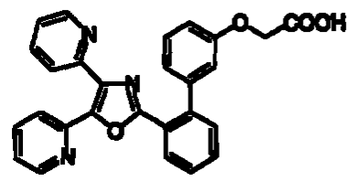


A



A solution of Example 40 Part A compound (0 32 g, 1 mmol), 4-dimethylamino pyridine (0 04 g, 0 3 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0 23 g, 1 20 mmol) and 2-pyridoin (0 21 g, 1 0 mmol) in dichloromethane (3 mL) was stirred at room temperature for 4 hr The reaction mixture was washed with water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 3 7 ethyl acetate/hexane to give title compound (0 096 g, 20%)

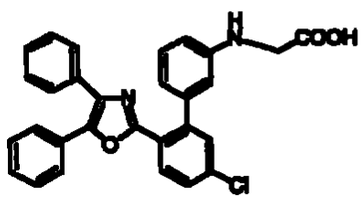
B



A mixture of Part A compound (0 096 g, 0 18 mmol) in 2 mL of acetic acid with ammonium chloride (0 096 g, 1 2 mmol) was heated to reflux for 4 h The mixture was stripped under reduced pressure to an oil The oil was purified on reverse phase column chromatography The pure fractions were combined and concentrated to give the title compound (10 mg, 13%)

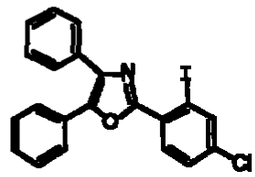
6650HO'SH7727US

Example 42



LA27*

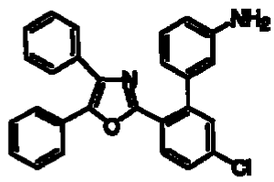
A



A solution of 2-iodo-4-chlorobenzoic acid (3 5 g, 12 4 mmol), 4-dimethylaminopyridine (1 65 g, 13 5 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2 6 g, 13 5 mmol) and benzoin (2 63 g, 12 4 mmol) in dichloromethane (20 mL) was stirred at room temperature for 4 h The reaction mixture was washed with HCl (1N), NaOH (0 1 N), brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to give the crude ketoester (5 9 gm, 99%)

A mixture of ketoester (5 9 g, 12 mmol) and ammonium chloride (5 50 g, 71 mmol) in glacial acetic acid (45 mL) was stirred at reflux for 4 hr The reaction mixture was cooled and poured on ice The tar-like solid was digested with hot ethanol (25 mL) The resulting beige solid was collected to give the title compound (4 5 g, 88%)

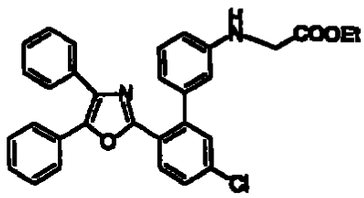
B



The experimental procedure as described in Example 37 Part B was followed employing the above Part A compound to give the title compound (yield 92%)

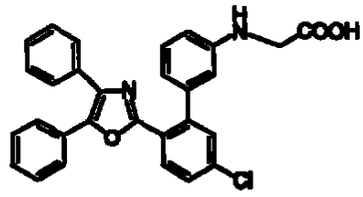
6650404.0012745

C



The experimental procedure as described in Example 37 Part C was followed, employing the above Part B compound, to give the title compound (yield 80%)

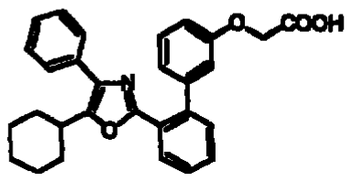
D



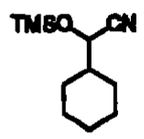
The Part C compound (0 48 g, 0 94 mmol) was diluted with ethanol (8 mL) and treated with NaOH (0 40 g; 10 mmol) and 3 mL of water After 18 h at RT the mixture was acidified with citric acid to pH 3 The mixture was diluted with equal volumes of ethyl acetate and water The layers were equilibrated and the organic fraction dried (Na_2SO_4) and concentrated The residue was purified by preparative reverse phase column chromatography The isolated material was further purified by flash column chromatography on silica gel with gradient elution from 4% ethanol in dichloromethane to 10% ethanol in dichloromethane with a trace of acetic acid to give the title compound (90 mg, 20%)

EP0277405A2

Example 43

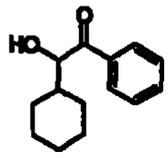


A



A mixture of cyclohexane carboxaldehyde (2 800 gm, 25 mmol) and trimethylsilyl cyanide (2 475 gm,25 mmol) was treated with zinc iodide (2 mg, 0 006 mmol) The mixture was stirred at RT for 3 h The title compound was used without further purification, yield 100%

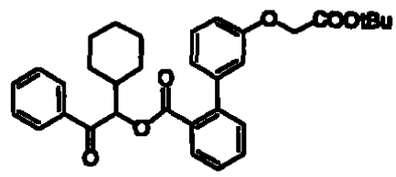
B



A mixture of Part A compound (2 00 g, 9 45 mmol) in THF (20 mL) at RT was treated with phenylmagnesium chloride (3M in THF, 6 6 mL, 20 mmol) The mixture was stirred for 1 h at RT and then heated to reflux for 4 h The reaction mixture was cooled and stirred with an excess of 1N HCl solution for 18 h The mixture was partitioned between ether and water The organics were dried over MgSO4, concentrated, and the residue purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a step gradient of 1:9 to 3 7 ethyl acetate/hexane to give the title compound (750 mg, 34%)

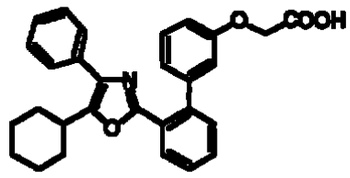
0012774S .04059

C



A solution of Example 40 Part A compound (330 mg, 1 0 mmol), 4-dimethylamino pyridine (40 mg, 0 3 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (230 mg, 1 2 mmol) and Part B compound (220 mg, 1 0 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stirred at room temperature for 4 h The reaction mixture was washed with water (2x50 mL), brine (50 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a step gradient of 5 95 to 10 90 ethyl acetate/hexane to give title compound (400 mg, 75%)

D

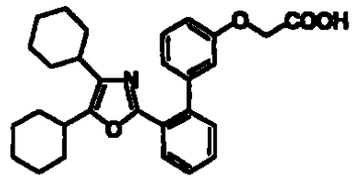


A mixture of Part C compound (400 mg, 0 75 mmol) and ammonium acetate (580 mg, 3 1 mmol) in glacial acetic acid (4 mL) was stirred at reflux for 18 h The reaction mixture was cooled and concentrated The crude oil was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with 3 97 0 5 methanol/dichloromethane/acetic acid to the give the title compound (270 mg, 78%)

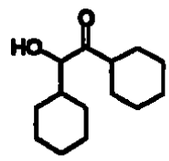
EP0127745.040599

0127745.0405999

Example 44

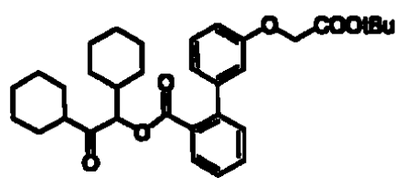


A



A mixture of Example 43 Part A compound (2 11 g, 10 mmol) in THF (10 mL) at RT was treated with cyclohexylmagnesiun chloride (2M in ether, 8 mL, 16 mmol) The mixture was stirred for 1 h at RT and then heated to reflux for 3 h The reaction mixture was cooled and stirred with an excess of 1N HCl solution for 4 h The mixture was partitioned between ether and water The organics were dried over MgSO4, concentrated, and the residue purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a step gradient of 1 9 to 4 6 ethyl acetate/hexane to give title compound as a foam (750 mg, 33%)

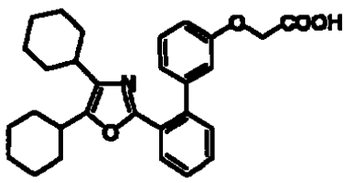
B



Part A compound was coupled with Example 40 Part A compound employing the procedure described in Example 43 Part C to obtain the title compound in 18% yeild

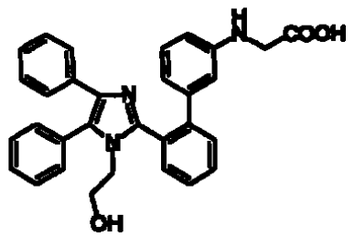
LA27*

C

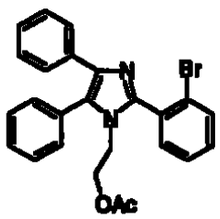


A mixture of Part B compound (240 mg, 0 45 mmol) and ammonium chloride (240 mg, 3 1 mmol) in glacial acetic acid (4 mL) was stirred at reflux for 24 h The reaction mixture was cooled poured in water and filtered The crude beige solid was triturated with water to get the title compound (180 mg 87%)

Example 45



A

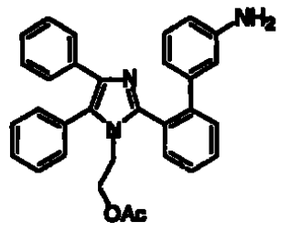


A mixture of Example 5 Part A compound (0 75 g, 2 mmol) in 5 mL of DMF at RT was treated with K_2CO_3 (0 28 g, 2 mmol) and bromoethyl acetate (1 mL, 6 mmol) The mixture was heated to 100°C in a sealed tube stirred for 72 h The mixture was cooled to RT and poured into water The organics were extracted with ethyl acetate, dried over Na_2SO_4 and concentrated The residue was purified on flash

6650HO-0HO5999

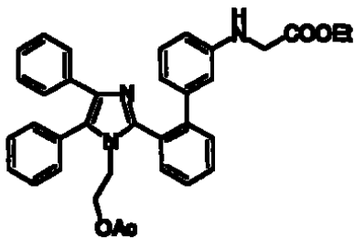
column chromatography with 15 85 ethyl acetate/hexane to give the title compound (0 40 g, 46%)

B



Nitrogen was bubbled through a solution of Part A compound (300 mg, 0 69 mmol), 3-aminophenyl boronic acid (158 mg, 1 00 mmol) and aqueous sodium carbonate (1 mL, 2M, 2 mmol) in toluene (2 mL) and ethanol (1 mL) at room temperature for 15 min Tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (550 mg, 0 04 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 36 hr under argon The reaction mixture was cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 4 6 ethyl acetate/hexane to give title compound (150 mg, 46%)

C

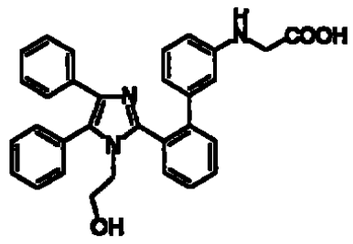


To a slurry of Part B compound (120 mg, 0 28 mmol) and potassium carbonate (40 mg, 0 28 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 mL) was added ethyl bromoacetate (50 mg, 0 28 mmol) The reaction mixture was stirred at room

601277US.04059

temperature for 18 h The reaction was partitioned between diethyl ether and aqueous sodium bicarbonate solution The organic layer was washed with water, and brine then dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated The crude product was purified by flash chromatography eluting with 3 7 ethyl acetate/hexane to give title compound (95 mg, 60%)

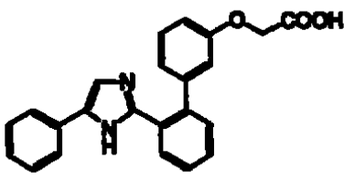
D



A mixture of Part C compound (90 mg, 0 16 mmol) in methanol (3 mL) was treated with 1M NaOH solution (1 mL, 1 mmol) After stirring for 3 h at reflux the mixture was cooled and diluted with ether Citric acid was added until the aqueous fraction maintained a pH of 3 The layers were equilibrated and separated The organic fraction was dried over $MgSO_4$, and concentrated to give the title compound (80 mg, 100%)

6650H0·SH7Z10S

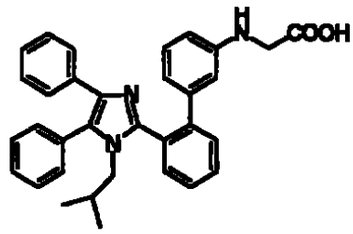
Example 46



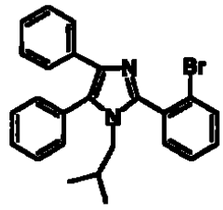
A mixture of Example 40 Part B compound (0 59 g, 1 33 mmol) in 4 mL of acetic acid with ammonium chloride (0 60 g, 7 8 mmol) was heated to reflux for 48 h The mixture was diluted with equal amounts of water and ethyl acetate The organic fraction was washed with water, dried ($MgSO_4$) and concetrated The remainder was purified on silica by flash column chromatography with 3 97 0 1

THF dichloromethane acetic acid to give 15 mg (3%) title compound

Example 47

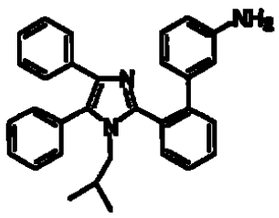


A



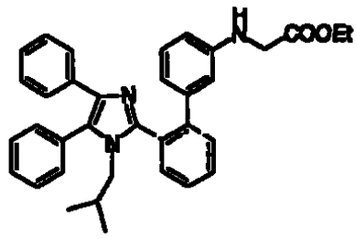
A mixture of Example 5 Part A compound (0 75 g, 2 mmol) in DMF (5 mL) was treated with K2CO3 (420 mg, 4 mmol) and isobutyl iodide (740 mg, 4 mmol) The mixture was heated in a sealed tube at 60°C for 18 h The tube was cooled, and the contents diluted with equal amounts of water and ether The organic fraction was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated to a thick oil The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a step gradient of 2:98 to 7 93 ethyl acetate/hexane to give title compound (250 mg, 30%)

B



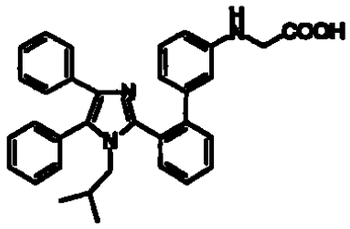
The experimental procedure as set out in Example 37 Part B employing the above Part A compound was followed to give the title compound (yield 62%)

C



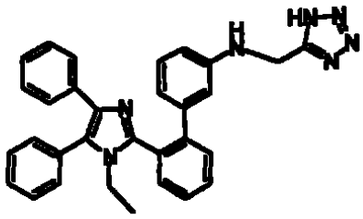
The experimental procedure as set out in Example 37 Part C employing the above Part B compound was followed to give the title compound (yield 72%)

D



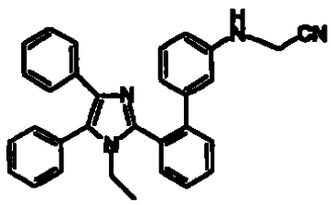
The experimental procedure as set out in Example 37 Part D employing the above Part C compound was followed to give the title compound (yield 61%)

Example 48



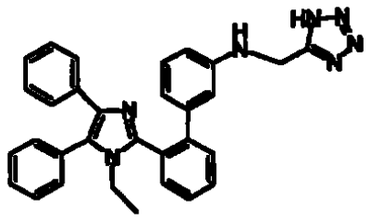
EP0401277A2 .0406599

A



A solution of Example 6 Part A compound (0 49 g, 1 18 mmol) in DMF (2 mL) at RT was treated with K_2CO_3 (0 18 g, 2 mmol) and bromoacetonitirile (0 14 g, 1 20 mmol) The mixture was stirred overnight at RT and then heated to 60°C for 4 h The reaction mixture was cooled to RT and poured into water The solid was collected and dried overnight to give the title compound (0 45 g, 85%)

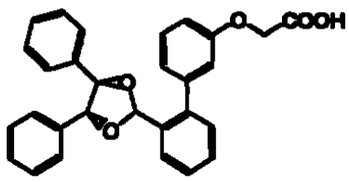
B



A solution of Part A compound (0 40 g, 0 88 mmol) in xylene (2 mL) was treated with azidotrimethyltin (0 23 g, 1 14 mmol) and the mixture was heated under N2 for 18 h at 135°C The reaction was quenched with methanol and the mixture concentrated to an oil The oil was purified by flash column chromatography on silica with a step wise gradient using 15/85 ethyl acetate/hexane then 5/95 methanol/dichloromethane to give 0 30 g of the title compound as a white foam (68%)

6012774S 'OH0599

Example 49

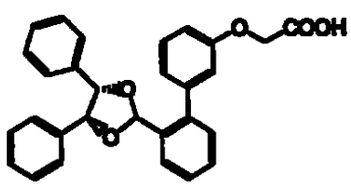


A mixture of Example 34 Part B compound (0 20 g, 0 64 mmol), pyridinium p-toluenesulfonate (40 mg), and meso-1,2-dihydroxy-1,2-diphenylethane (0 14 g, 0 64 mmol) in toluene (5 mL) was heated to 80°C for 36 h and then brought to reflux for 3 h The mixture was cooled to RT and diluted with water and ethyl acetate The organics were dried ($MgSO_4$) and carried on to the next step without further characterization

The crude ester (≈ 0 64 mmol) in methanol (4 mL) was treated with 1M NaOH (1 mL, 1 mmol) and stirred overnight The mixture was concentrated and the residue purified by chromatography on SP207 gel with a stepwise gradient from water to 80% methanol/water in 20% increments (70 mL portions) The pure fractions were combined and freeze dried to give the title compound as a white lyophilate (130 mg, 45%)

6012774S .04059

Example 50

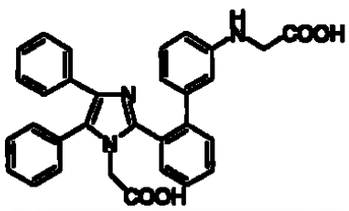


A mixture of Example 34 Part B compound (0 20 g, 0 64 mmol), pyridinium p-toluenesulfonate (40 mg), and (R,R)-1,2-dihydroxy-1,2-diphenylethane (0 14 g, 0 64 mmol) in toluene (5 mL) was heated to 80°C for 36 h and then brought to reflux for 3 h The mixture was cooled to RT and diluted with water and ethyl acetate The organics

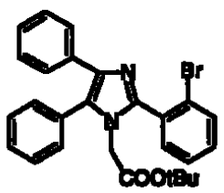
were dried ($MgSO_4$) and carried on to the next step without further characterization

The crude ester (≈ 0 64 mmol) in methanol (4 mL) was treated with 1M NaOH (1 mL, 1 mmol) and stirred overnight The mixture was concentrated and the residue purified by chromatograpy on SP207 gel with a stepwise gradient from water to 80% methanol/water in 20% increments (70 mL portions) The pure fractions were combined and freeze dried to give the title compound as a white lyophilate (200 mg, 65%)

Example 51

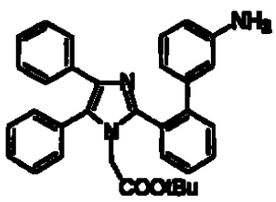


A



The experimental procedure as set out in Example 37 Part A using tert-butyl bromoacetate as the alkylating agent was followed to give the title compound (yield 92%)

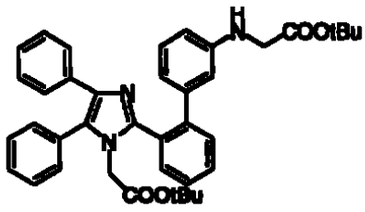
B



6650HO' SH4127HS

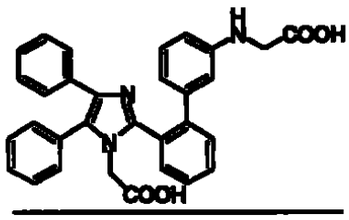
The experimental procedure as set out in Example 37 Part B employing the above Part A compound was followed to give the title compound (yield 76%)

C



The experimental procedure as set out in Example 37 Part C employing the above Part B compound was followed using tert-butyl bromoacetate to give the title compound (yield 75%)

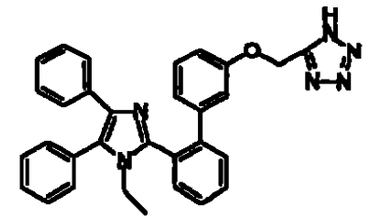
D



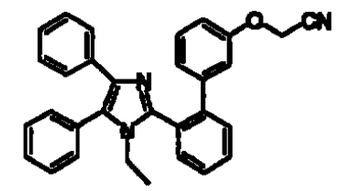
Part C compound (0 16 g, 0 26 mmol) in a 1 1 mixture of trifluoroacetic acid/ dichloromethane (4 mL) was stirred at room temperature overnight The mixture was concentrated and the residue adjusted to pH 13 with 1N NaOH solution The solution was purified by chromatograpy on SP207 gel with a stepwise gradient from water to 60% methanol/water in 20% increments (80 mL portions) The pure fractions were combined, the pH of the combined fractions were adjusted to pH 6 5 with 0 1 N NaOH and freeze dried to give 83 mg (62%) of title compound as a white lyophilate

6650HD*5h77ZT09

Example 52

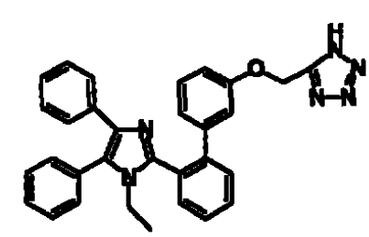


A



A mixture of Example 8 Part B compound (0 25 g, 0 6 mmol), K2CO3 (0 12 g, 0 9 mmol) and DMF (3 mL) was treated with bromoacetonitrile (0 11 g; 0 9 mmol) and the mixture stirred for 72 h TLC indicated that the reaction was not complete and additional bromoacetonitrile (0 11 g, 0 9 mmol) and K2CO3 (0 12 g, 0 9 mmol) were added The mixture was stirred for 18 h The mixture was diluted with equal amounts of ethyl acetate and water The organic fraction was washed with water, dried (MgSO4) and concentrated The remainder was purified by flash column chromatography with 20% ethyl acetate in hexane to give 0 22 g (80%) of the title compound

B

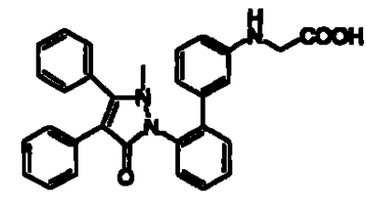


A mixture of Part A compound (0 20 g, 0 44 mmol) in xylenes (2 mL) was treated with azidotrimethyltin (0 11 g, 0 53 mmol) and warmed to 135°C (bath temp) for 18 h The

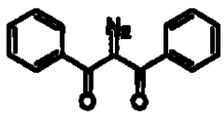
EO127745 .04059

mixture was concentrated and stirred with methanol for 45 min The methanol solution was concentrated and the residue purified by flash column chromatography with a step gradient elution using dichloromethane (80 mL), 1% methanol/dichloromethane (200 mL) and 2% methanol/dichloromethane (200 mL) to give 36 mg (16%) of the title compound

Example 53



A

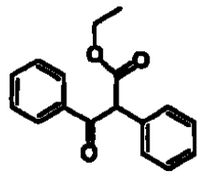


A solution of 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (4 50 g, 20 mmol) in 150 mL of dichloromethane was mixed with triethylamine (2 07 g, 20 mmol) and cooled to -5°C (internal temperature) The mixture was then treated with 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (4 80 g, 21 mmol) The reaction was maintained at -4°C for 4 h and then warmed to RT overnight The mixture was diluted with water and the organic fraction was washed with 1 N NaOH solution (4 X 125 mL), water (2 X 50 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated to an oil The oil was diluted with a small volume (15 mL) of methanol and 3 drops of water The resulting solid was collected and dried to give 1 50 g (30%) of the title compound

(Reference Meier, H Chem Ber 119, 3382-3393, 1986)

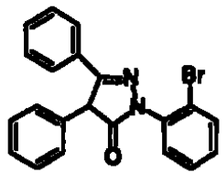
EP0127745.040599

B



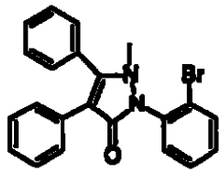
A mixture of the Part A compound (1 5 g 6 mmol) in 50 mL of ethanol was refluxed for 18 h The ethanol was stripped off under reduced pressure to leave a thick oil The oil was solidified by mixing with hexane (10 mL) and concentrating under reduced pressure After drying 1 6 g (100%) of the title compound was obtained as a beige solid

C



A mixture of Part B compound (0 1 g, 0 37 mmol) in 3 mL of ethanol was treated with 2-bromophenylhydrazine hydrochloride (84 mg, 0 37 mmol) and heated to reflux overnight The ethanol was removed and the remainder was purified on silica gel by flash column chromatography with 65 35 ethyl acetate hexane to give 90 mg (62%) of the title compound

D

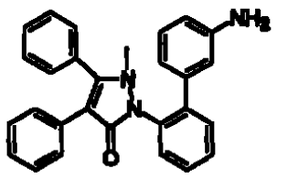


A mixture of Part C compound (0 13 g, 0 33 mmol), K_2CO_3 (0 10 g, 0 73 mmol) and DMF (3 mL) was treated with methyl iodide (0 10 g, 0 70 mmol) and the mixture stirred

6650h0'5h727201D9

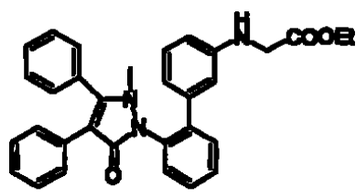
for 18 h The mixture was diluted with equal amounts of ethyl acetate and water The organic fraction was washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated The remainder was purified by flash column chromatography with 10% ethyl acetate in hexane to give 80 mg (60%) of the title compound

E



A mixture of Part D compound (80 mg, 0 19 mmol), toluene (1 mL), ethanol (0 5 mL), 3-aminophenyl boronic acid (35 mg, 0 25 mmol), and 2 N Na2CO3 solution (0 125 µL, 0 25 mmol) was degassed with a gentle N2 flow for 10 min The mixture was treated with terakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (10 mg) and the mixture heated to 80°C for 18 h The mixture was cooled to RT and diluted with equal portions of water and ethyl acetate The organic fraction was dried over $MgSO_4$ and concentrated The remainder was purified on silica gel by flash column chromatography with 65:35 ethyl acetate:hexane as a mobile phase to give 66 mg (80%) of the title compound

F

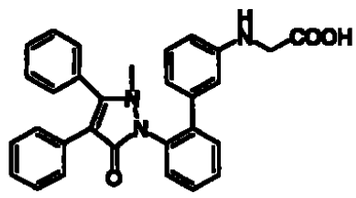


A mixture of DMF (0 5 mL), potassium carbonate (30 mg, 0 21 mmol) and Part E compound (60 mg, 0 15 mmol) was treated with ethyl bromoacetate (17 µL, 0 15 mmol) The mixture was stirred overnight and diluted with equal potions of ethyl acetate and water The layers were

0012774S .040599

equilibrated, the organic fraction dried ($MgSO_4$) and concentrated The residue was purified on silica gel by flash column chromatography with 20 80 ethyl acetate hexane as a mobile phase to give 60 mg (80%) of the title compound

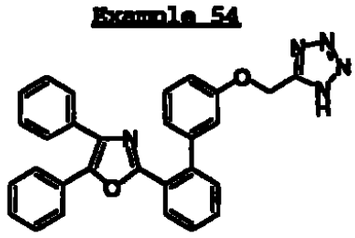
G



A solution of Part F compound (60 mg, 0 12 mmol) and methanol (3 mL) was treated with 1 N NaOH solution (1 mL, 1 mmol) and stirred overnight The mixture was acidified with citric acid until a pH of 3 was maintained The resulting slurry was diluted with equal portions of ethyl acetate and water and the layers equilibrated The orgainc fraction was dried over Na_2SO_4 and concentrated Pumping overnight gave 50 mg (88%) of the title compound

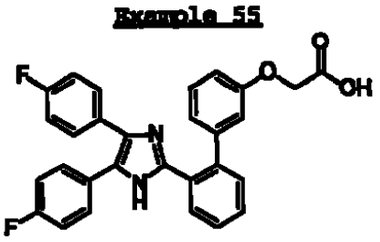
0012774S.04059

Example 54



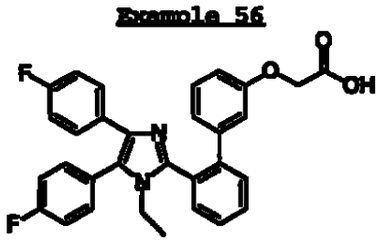
The title compound was generated by the procedure described in Example 19 starting with Compound A Example 13

Example 55



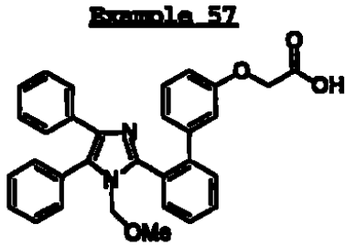
The title compound was generated following the procedure described in Example 34 utilizing 4,4'-difluorobenzil

Example 56



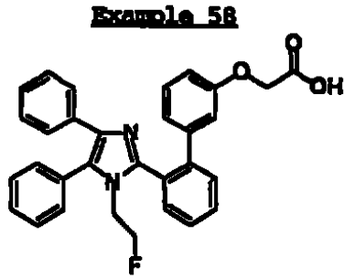
The title compound was generated from Example following the procedure described in Example 35

Example 57



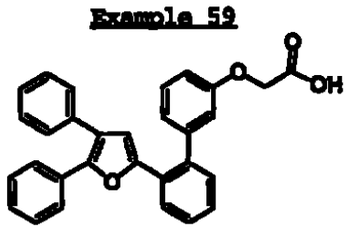
Following the procedure described in Example 35, Compound A Example 35 was alkylated with chloromethyl methyl ether and hydrolyzed to give the title compound

Example 58



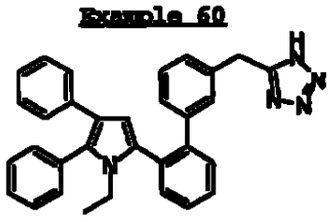
Following the procedure described in Example 35, Compound A Example 35 was alkylated with 1-bromo-2-fluoroethane and hydrolyzed to give the title compound

Example 59



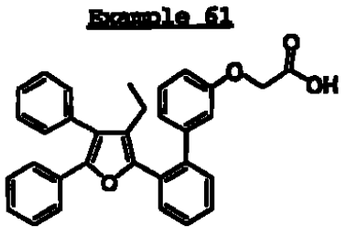
The title compound was generated by the procedure described in Example 8 starting with Example 19 Part E compound

Example 60

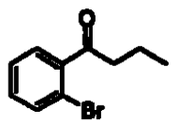


The title compound was generated following the procedure described in Example 23, starting with Example 21 Part A compound

Example 61

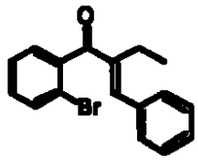


A



To a stirred solution of 2-bromobenzoyl chloride (1 31 mL, 10 0 mmol) in THF (10 mL) under argon at -22°C was added tributylphosphine (2 74 mL, 11 0 mmol) over 10 min The temperature was not allowed to rise above -15°C After 20 min, a solution of n-propylmagnesium chloride (5 0 mL, 10 0 mmol, 2 M in ether) was added in one portion The reaction temperature rose almost at once to 34°C and subsided to -20°C over 10 min After an additional 10 min, 1 M aqueous HCl (18 mL) was added and the mixture was extracted with ether (100 mL) The ether extract was washed once with brine, once with saturated sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column, 38 62 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound as a yellow oil, 2 28 g, 100% yield

B

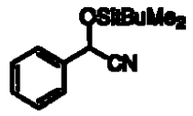


To a stirred solution of potassium hydroxide (1 23 g, 22 mmol) in methanol (10 mL) at room temperature under argon was added Part A compound (1 00 g, 4 40 mmol) After

0012774S .04059

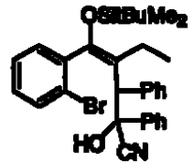
five min, benzaldehyde (1 34 mL, 13 2 mmol) was added in one portion After 4 h, the reaction mixture was cooled to 0°C, treated with 1 M aqueous HCl to bring the solution to pH 7 5 and then evaporated at < 30°C The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and brine The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2, and the extracts were combined, dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification by flash chromatography on silica gel (5x15 cm column, 2 3 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound as a light yellow oil, 1 29 g, 95% yield

C



To a stirred slurry of benzaldehyde (5 1 mL, 50 0 mmol), potassium cyanide (13 g, 200 mmol), and t-butyldimethylsilyl chloride (9 0 g, 60 mmol) in acetonitrile (100 mL) at room temperature under argon was added zinc iodide (250 mg, 0 8 mmol) After 14 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate evaporated The evaporate was slurried in hexanes for 1 h under nitrogen, refiltered and evaporated The oily residue was distilled (80-83°C, 0 8 torr) to give the title compound as a colorless oil, 7 68 g, 62% yield

D

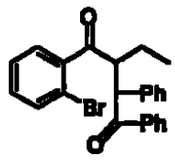


A solution of lithium diisopropylamide was prepared at 0°C under argon from diisopropylamine (1 2 mL, 8 1 mmol) and n-butyllithium (3 2 mL, 8 0 mmol, 2 5 M in hexanes) in ether (20 mL) To this solution at -72°C was added a solution of Part C compound (1 80 g, 7 30 mmol) in ether (5

6012774S.040599

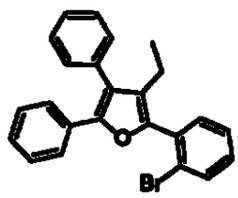
mL) The temperature was not allowed to rise above -67°C After 1 h, a solution of Part B compound (2 30 g, 7 30 mmol) was added over the course of 10 min The reaction was stirred at -78°C for 2 h and then stored at -40°C for 14 h The reaction was then warmed to 0°C for 30 min and then quenched with saturated ammonium chloride solution The reaction mixture was extracted with ether (100 mL) The extract was dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column, 1 1 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound as a white amorphous solid, 1 88 g, 46% yield

E



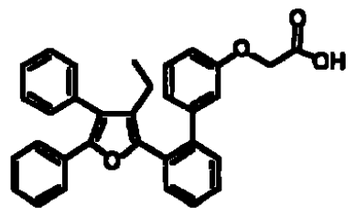
To a solution of Part D compound (1 65 g, 2 93 mmol) in THF (5 mL) at room temperature under argon was added tetrabutylammonium fluoride solution (3 6 mL, 3 6 mmol, 1 M in THF) After 1 h, the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate solution and extracted twice with CH_2Cl_2 (50 mL) The extracts were combined, dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column, 1 1 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound (as a mixture of diastereomers) as a colorless oil, 1 05 g, 85% yield

F



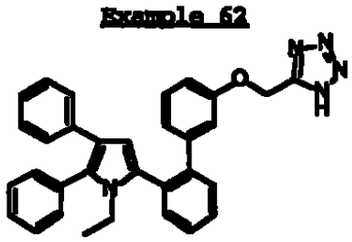
Analogous to the procedure described in Example 19 Part C, Compound E (600 mg, 1 42 mmol) gave the title compound as a colorless oil, 557 mg, 97% yield

G



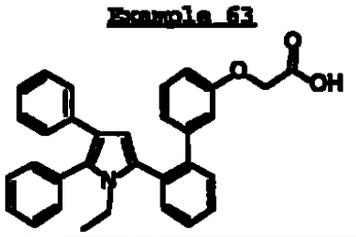
Analogous to the procedures described in Example 8, Part F compound gave the title compound

Example 62



Analogous to the procedure described in Example 19, Example 21 Part A compound gave the title compound

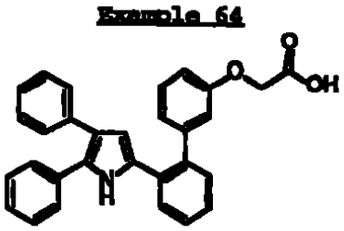
Example 63



Analogous to the procedure described in Example 8, Example 21 Part A compound gave the title compound

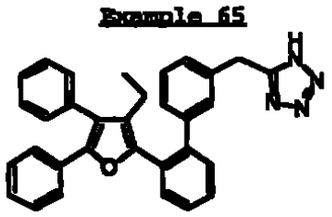
6650h0*5h7721Q9

Example 64



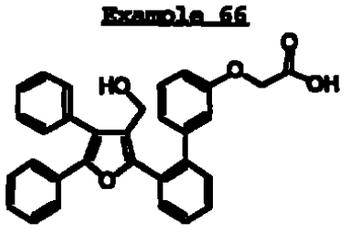
Analogous to the procedure described in Example 8, Example 20 Part A compound gave the title compound

Example 65

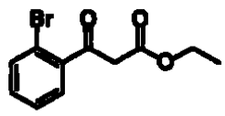


Analogous to the procedure described in Example 23, Example 61 Part F compound gave the title compound

Example 66



A

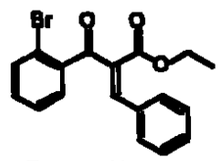


To a stirred slurry of NaH (60% oil dispersion, 10 0 g, 250 mmol) in diethyl carbonate (40 mL) and toluene (15 mL) at room temperature under argon, was added absolute ethanol (150 µL) and then a solution of 2-bromoacetophenone (24 88 g, 125 mmol) in toluene (20 mL) over 20 min The reaction temperature rose autogenously to 80°C and then was

0012774S.0405991

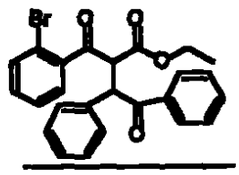
maintained at that temperature for 2h The mixture was cooled to room temperature and acetic acid (15 mL) was added The resulting bulky solid was treated with ice-cold water (100 mL) and then extraced twice with ether (250 mL) The extracts were combined, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the crude ketoester as a yellow oil, 29 75 g Purification of a portion of the crude product (10g) by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column, 9 1 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound as a light yellow oil, 7 83 g, 70% calculated yield

B



A solution of Part A compound (5 42 g, 20 0 mmol), benzaldehyde (2 24 mL, 22 mmol), 6-aminocaproic acid (100 mg, 0 76 mmol) and acetic acid (3 mL) in benzene (10 mL) was heated to reflux for 1 h using a Dean-Stark trap The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed four times with saturated sodium bicarbonate solution until the washings were pH 8 The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column, 7 3 CH_2Cl_2/hexanes) gave the title compound (55 45 mixture of geometric isomers) as a white amorphous solid, 4 38 g, 61% yield

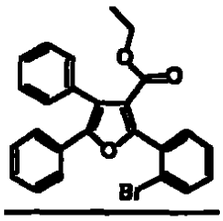
C



6012774S · 040599

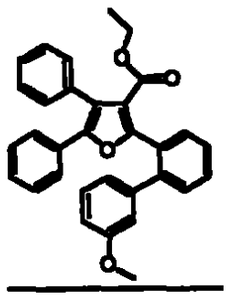
Analogous to the procedure described in Example 19 Part B, Part B compound was used to prepare the title compound

D



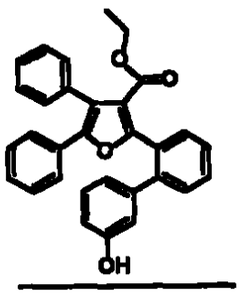
Analogous to the procedure described in Example 19 Part C, Part C compound was used to prepare the title compound

E



Analogous to the procedure described in Example 8 Part A, Part D compound was used to prepare the title compound

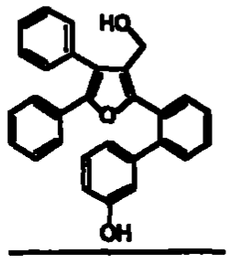
F



60127745.040599

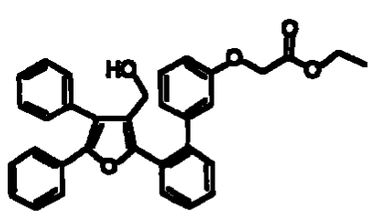
Analogous to the procedure described in Example 8 Part B, Part E compound was used to prepare the title compound

G



To a stirred solution of Example 66 Part F compound (497 mg, 1 08 mmol) in THF (2 mL) at room temperature under argon was added a solution of lithium aluminum hydride (1 5 mL, 1 5 mmol, 1 M in THF) over 30 sec The resulting light yellow solution was stirred for 15 min, whereupon a gelatinous mixture formed This was quenched cautiously with 5% potassium hydrogen sulfate solution and extracted three times with ethyl acetate (20 mL) The organic extracts were combined, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a light pink solid, 440 mg, 97% yield

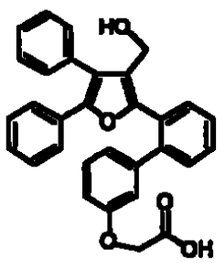
H



Analogous to the procedure described in Example 8 Part C, Part G compound was used to prepare the title compound

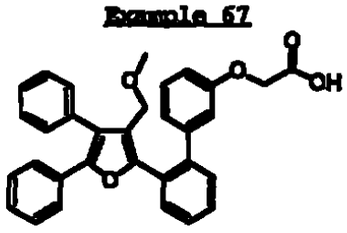
6012774S.04059

I

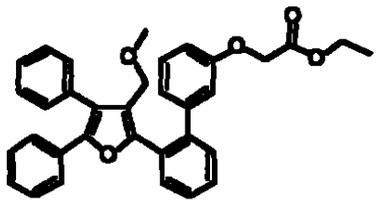


By the procedure described in Example 8 Part D, Part H compound was used to prepare the title compound

Example 67



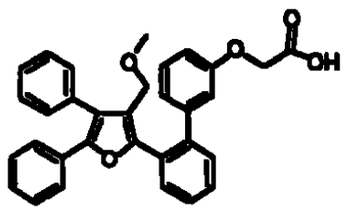
A



To a stirred solution of Example 66 Part H compound (112 mg, 0 222 mmol) in methanol (5 mL) was added concentrated sulfuric acid (2 drops) The mixture was heated in a sealed tube at 100°C for 9 h The reaction mixture was cooled to room temperature, treated with saturated sodium bicarbonate solution and evaporated to dryness The residue was dissolved in CH_2Cl_2, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a colorless oil, 98 mg, 88% yield

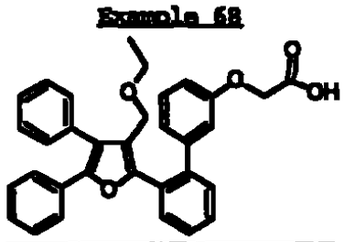
6650H0'SH4727809

B



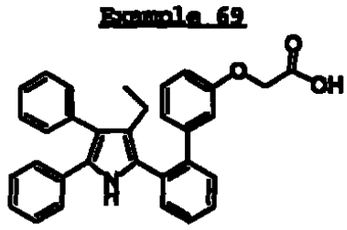
Analogous to the procedure described in Example 8 Part D, Part A compound was used to prepare the title compound

Example 68

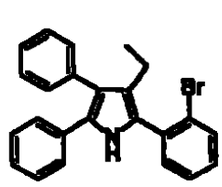


By the procedure described in Example 67, Example 66 Part H compound was used to prepare the title compound, substituting ethanol for methanol in the procedure

Example 69

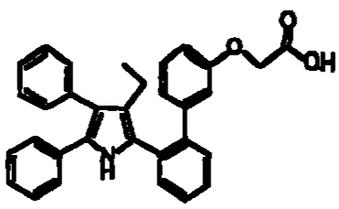


A



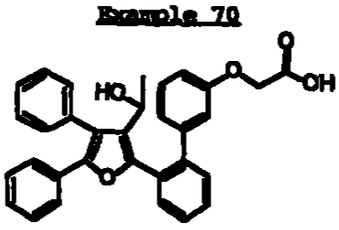
Analogous to the procedure described in Example 20, Example 61 Part E compound was used to prepare the title compound

B

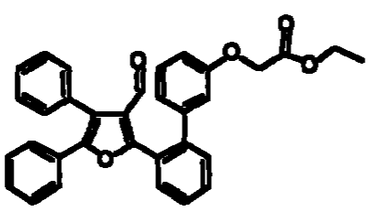


Analogous to the procedure described in Example 8, Example 69 Part A compound was used to prepare the title compound

Example 70

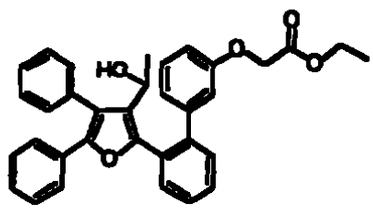


A



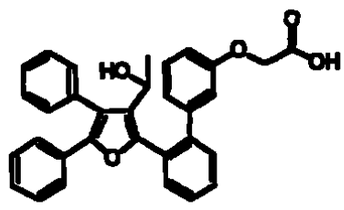
A steady stream of dried air was bubbled into a stirred slurry consisting of Example 66 Part H compound (504 mg, 1 0 mmol), powdered 4 Å molecular sieves (200 mg) and tetrapropylammonium perruthenate (30 mg, 0 085 mmol) in toluene (3 5 mL) as the reaction was heated to 65°C After 1 h, the reaction was cooled to room temperature, diluted with CH_2Cl_2 and filtered through silica gel (~20 g) Evaporation gave the title compound as a colorless oil, 490 mg, 97%)

B



To a solution of Part A compound (125 mg, 0 25 mmol) in CH_2Cl_2 at room temperature under argon, was added a solution of trimethylaluminum (0 25 mmol, 0 5 mmol, 2 M in CH_2Cl_2) dropwise over 5 min After 1 h, the reaction was quenched cautiously with 10% citric acid solution and extracted once with CH_2Cl_2 The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (2 5x15 cm column, 3 97 ether/ CH_2Cl_2) gave the title compound as a colorless oil, 124 mg, 96% yield

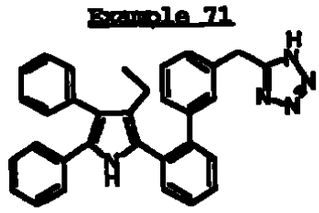
C



Analogous to the procedure described in Example 8 Part D, Part B compound was hydrolyzed to prepare the title compound

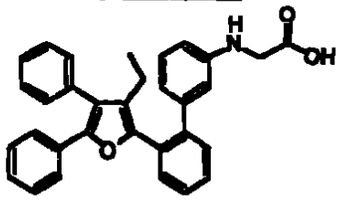
0127745 04059

Example 71



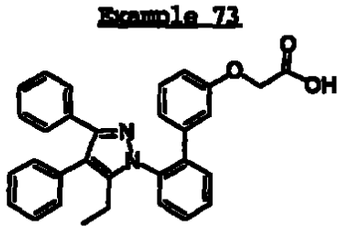
Analogous to the procedure described in Example 23, Example 69 Part A compound was used to prepare the title compound

Example 72

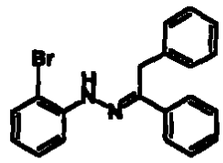


Analogous to the procedure described in Example 3, Example 61 Part F compound was used to prepare the title compound

Example 73



A

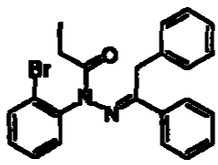


To a stirred slurry of 2-bromophenylhydrazine hydrochloride (31 02 g, 0 139 mol) at room temperature under nitrogen in 95% ethanol (500 mL) was added sodium acetate trihydrate (18 87 g, 0 139 mol) and deoxybenzoin (30 96 g, 0 139 mol). The mixture was heated to reflux for 2 h and then partially cooled and evaporated The residue was slurried in saturated sodium bicarbonate solution (300 mL), filtered, washed with water and dried *in vacuo* at 60°C for 16 h The resulting solids were triturated in hot

6650404.0402779

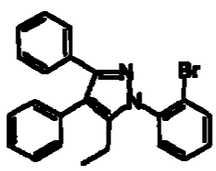
methanol (200 mL), filtered and dried to provide the title compound (96 4 mixture of Z/E isomers) as a white solid, mp 126-128°C, 36 84 g, 76% yield

B



To a stirred slurry of sodium hydride (60% dispersion, 1 43 g, 35 8 mmol) in N-methylpyrrolidone (NMP, 25 mL) at room temperature under nitrogen, was added a solution of Part A compound (10 0 g, 27 4 mmol) in NMP (15 mL) over 5 min The temperature autogenously rose to 54°C as gas was evolved and a deep red solution formed The reaction mixture was heated to 60°C for 3 h and then cooled to room temperature To this solution was added freshly distilled propionic anhydride (4 6 mL, 35 9 mmol) at a rate to keep the reaction temperature below 35°C The reaction mixture was stirred 2 h, then quenched with 5% potassium hydrogen sulfate solution and extracted four times with ether (100 mL) The ether extracts were combined, washed twice with water, once with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give an orange oil, 12 9 g Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (12x30 cm column, 1 4 ethyl acetate/hexanes) gave the title compound as a light yellow oil, 8 15 g, 71% yield

C

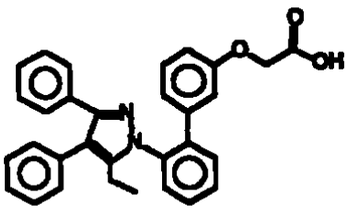


To a solution of Part B compound (2 33 g, 5 53 mmol) in DMF (15 mL) at room temperature under nitrogen was added

EP0127945 A2 60599

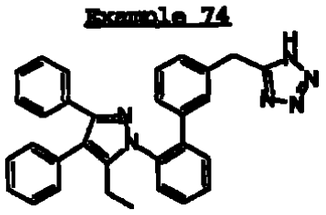
sodium hydride (60% dispersion, 550 mg, 13 8 mmol) in several portions over 1 min The reaction warmed autogenously to 38°C and was further heated to 50°C for 20 min The deep red reaction mixture was cooled in a water ice bath and quenched by adding 5% potassium hydrogen sulfate solution (10 mL) dropwise over 10 min The mixture was then acidified with 1 N hydrochloric acid to bring the mixture to pH 2 and then extracted three times with ether (50 mL) The combined organic extracts were washed twice with water and once with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column 1 3 ethyl acetate/hexanes) gave the title compound as a light yellow amorphous solid, 1 63 g, 73% yield

D



The title compound was generated by the procedure described in Example 8 starting with Compound C Example 73

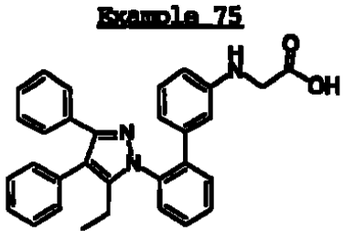
Example 74



The title compound was generated by the procedure described in Example 23 starting with Example 73 Part C compound

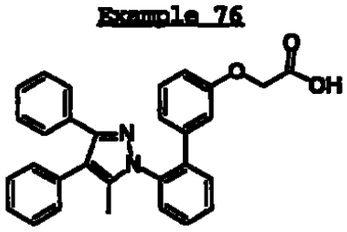
6012774S.04059

Example 75

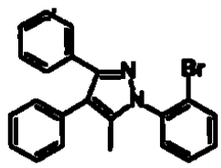


The title compound was generated by the procedure described in Example 3 starting with Example 73 Part C compound

Example 76



A

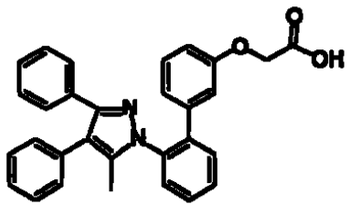


A stirred slurry of sodium hydride (60% dispersion, 1 64 g, 41 1 mmol) in N-methylpyrrolidone (NMP, 13 mL) at room temperature under nitrogen, was heated to 40°C for 30 min To this mixture was added Example 73 Part A compound (5 00 g, 13 7 mmol) in NMP (30 mL) in one portion The reaction mixture was heated to 60°C for 4 h and then cooled to room temperature To this solution was added freshly distilled acetyl chloride (4 3 mL, 57 5 mmol) in NMP (5 mL) at a rate to keep the reaction temperature below 50°C The reaction mixture was stirred 30 min, then quenched with water (300 mL), extracted twice with ether (100 mL) and twice with ethyl acetate The organic extracts were combined, washed with saturated sodium bicarbonate

6650404 .04/27/95

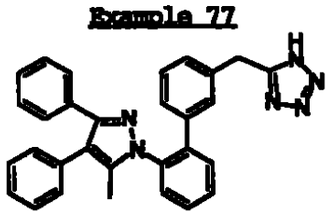
solution, water, and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (5x20 cm column, 1 2 hexanes/CH_2Cl_2) gave the title compound as a white amorphous solid, 1 20 g, 23% yield

B



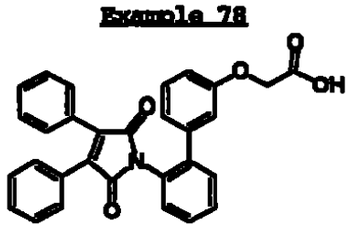
The title compound was generated by the procedure described in Example 8 starting with Part A compound

Example 77

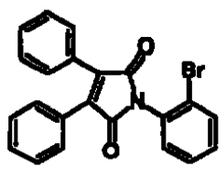


The title compound was generated by the procedure described in Example 23 starting with Example 76 Part A compound

Example 78

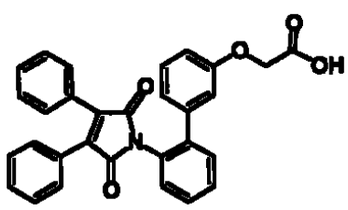


A



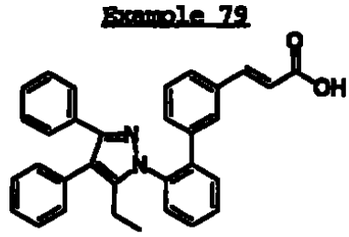
A mixture of 2-bromoaniline (2 18 g, 12 7 mmol) and 2,3-diphenylmaleic anhydride (3 17 g, (12 7 mmol) were stirred and heated under argon to 200°C for 6 h The mixture was cooled to room temperature, dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (5x25 cm column 2 L of 3 7 hexanes/CH_2Cl_2 then CH_2Cl_2) gave first 4-(2-bromoanilino)-2,3-diphenyl-4-hydroxybutyrolactone (2 16 g, 40% yield) as a yellow solid, mp 162-164°C and then the title compound as a bright yellow solid, mp 178-180°C, 2 00 g, 39% yield

B

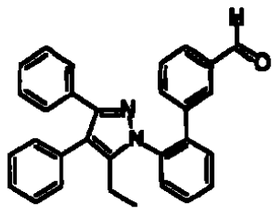


The title compound was generated by the procedure described in Example 8 starting with Example 78 Part A compound

Example 79

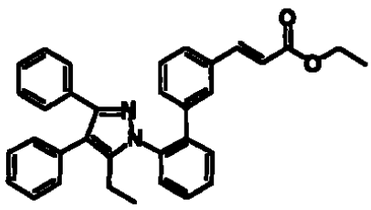


A



Analogous to the procedure described in Example 23 Part A, Example 73 Part C compound was used to prepare the title compound

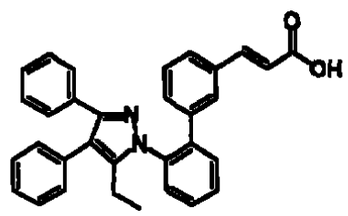
B



To a stirred solution of triethylphosphonoacetate (0 50 mL, 2 5 mmol) in THF (2 5 mL) under nitrogen at room temperature was added sodium hydride (60% dispersion, 100 mg, 2 5 mmol) After 10 min, the reaction was heated to 50°C After an additional 20 min, a solution of Example 73 Part C compound (775 mg, 1 80 mmol) in THF (2 mL) was added as one portion The reaction mixture was stirred for 2 h, cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (50 mL) and 5% potassium hydrogen sulfate solution The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel (5x15 cm column, 1 49 ether/CH_2Cl_2) gave the title compound as a colorless oil, 785 mg, 88% yield

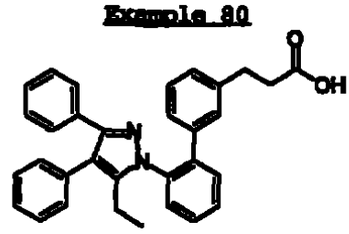
0012774S .040599

C

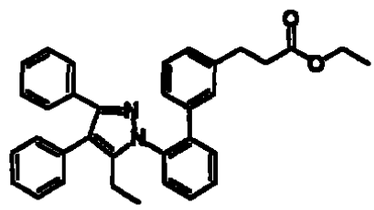


Analogous to the procedure described in Example 8 Part D, Part B compound was used to prepare the title compound

Example 80



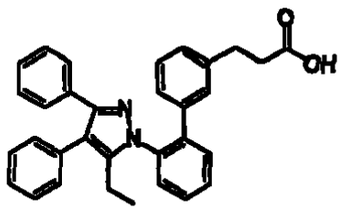
A



Hydrogenation of Example 79 Part B compound (765 mg, 1 53 mmol) was performed at room temperature and atmospheric pressure in ethanol (10 mL) using 10% palladium/charcoal (100 mg) After 4 h, the reaction mixture was purged with nitrogen, filtered (0 45 µ nylon filter) and the filtrate evaporated to provide the title compound as a colorless oil, 770 mg, 100% yield

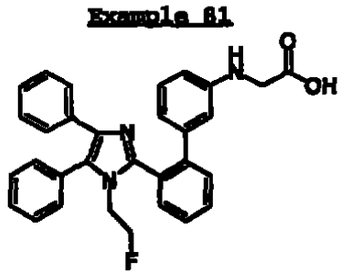
6012774S.04059

B



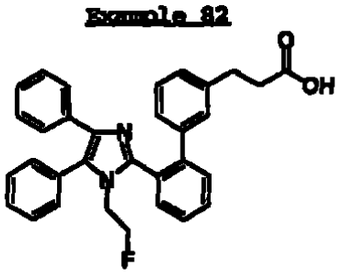
Analogous to the procedure described in Example 8 Part D, Part A compound was used to prepare the title compound

Example 81



The title compound was generated in analogy to the procedures described in Examples 5, 9, and 11

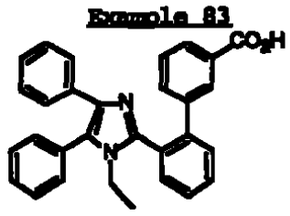
Example 82



The title compound was generated in analogy to the procedures described in Examples 5 and 6

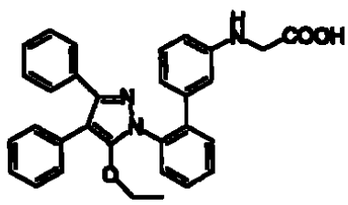
6650404-EP0127485

Example 83

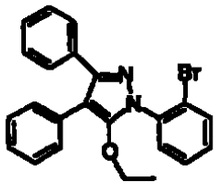


In analogy to the procedure described in Example 15, oxidation of Example 5 Part C compound afforded the title compound

Example 84

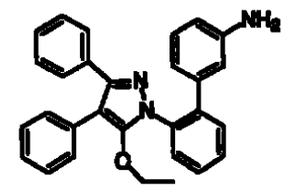


A



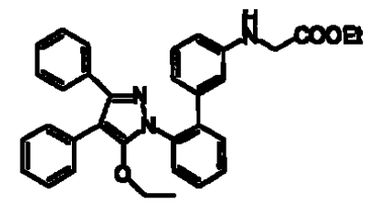
A mixture of Example 53 Part C compound (50 mg, 0 13 mmol), K_2CO_3 (26 mg, 0 19 mmol) and DMF (3 mL) was treated with ethyl iodide (60 mg, 0 38 mmol) and the mixture stirred for 18 h The mixture was diluted with equal amounts of ethyl acetate and water The organic fraction was washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated The remainder was purified by flash column chromatography with 20% ethyl acetate in hexane to give 48 mg (94%) of the title compound

B



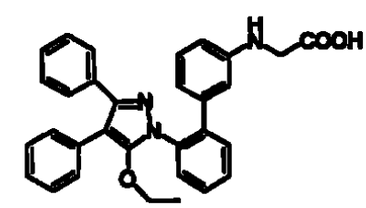
The experimental procedure as described in Example 53 Part E was followed for Suzuki coupling between the above Part A compound and 3-aminophenyl boronic acid to give the title compound (yield 91%)

C



The experimental procedure as set out in Example 53 Part F was followed employing the above Part B compound to give the title compound (yield 68%)

D

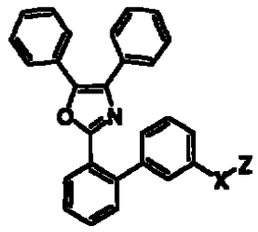


The experimental procedure as set out in Example 53 Part G was followed employing the above Part C compound to give the title compound (yield 92%)

The molecular weight and mass spectral analysis of each of the compounds prepared in Examples 1 to 84 are set out in the following tables

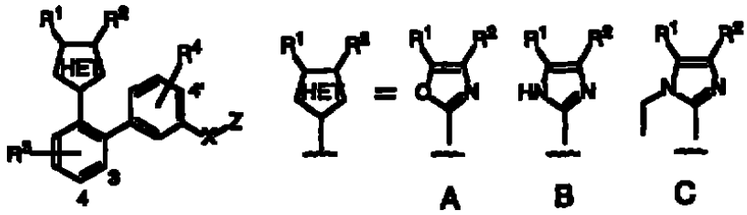
6650h0' 0h0599 501277hS

Table 1 Linker variations in the oxazole series



Ex	X	Z	MW	MS observed $(M+H)^+$
13	-OCH(Me)-	CO_2H	461.52	462
54	$-OCH_2-$	tetrazole	471.52	472
16	-CH=CH-	CO_2H	443.51	441
17	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	445.52	446
3	$-NHCH_2-$	CO_2H	446.51	447
4	-NHCO-	CO_2H	460.49	461
18	cyclopropyl	CO_2H	457.53	458
23	$-N(Me)CH_2-$	CO_2H	460.54	461
15	bond	CO_2H	417.47	418
14	$-CH_2-$	CO_2H	431.5	432
2	bond	tetrazole	441.5	442
1	$-CH_2-$	tetrazole	455.52	456

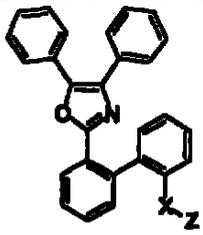
Table 2. Ring substitution



Ex.	HET	R^1	R^2	R^3	R^4
26	A	phenyl	phenyl	3-Me	H
27	A	phenyl	phenyl	H	4'-Me
24	A	phenyl	phenyl	3-Me	H
42	A	phenyl	phenyl	4-Cl	H
41	A	2-pyridyl	2-pyridyl	H	H
44	A	c-C_6H_{11}	c-C_6H_{11}	H	H
40	A	H	phenyl	H	H
43	A	c-C_6H_{11}	phenyl	H	H
46	B	Ph	H	H	H
55	B	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H
56	C	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H

Ex.	X-A	MW	MS observed (M+H)*
26	-NHCH$_2$CO$_2$H	460.54	461
27	-NHCH$_2$CO$_2$H	460.54	461
24	-OCH$_2$CO$_2$H	461.52	462
42	-NHCH$_2$CO$_2$H	480.96	481
41	-OCH$_2$CO$_2$H	449.47	449 (M)*
44	-OCH$_2$CO$_2$H	459.59	460
40	-OCH$_2$CO$_2$H	371.4	372
43	-OCH$_2$CO$_2$H	453.54	454
46	-OCH$_2$CO$_2$H	370.41	371
35	-OCH$_2$CO$_2$H	482.49	483
36	-OCH$_2$CO$_2$H	510.54	511

Table 3 X-Z variation at the ortho position



Ex	X	Z	MW	MS observed (M+H)*
31	-CH=CH-	CO$_2$H	443.51	444
32	-CH$_2$CH$_2$-	CO$_2$H	445.5	446
33	bond	CO$_2$H	417.47	418
12	bond	tetrazole	441.5	442

6650404 '9h727201

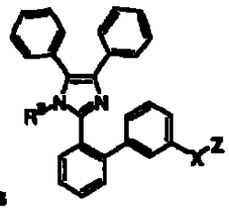
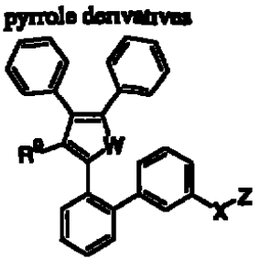


Table 4. Imidazole based analogs

Ex	R*	X	Z	MW	MS observed (M+H)+
36	Me	-OCH$_2$-	CO$_2$H	480.54	481
38	H	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	445.53	446
39	Me	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	459.55	460
6	Et	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	473.58	474
37	Propyl	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	487.61	488
45	-CH$_2$CH$_2$OH	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	489.58	490
9	Et	-CH=CH-	CO$_2$H	470.58	471
47	-CH$_2$CH(Me)$_2$	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	501.63	502
48	Et	-NHCH$_2$-	tetrazole	497.61	498
11	Et	-CH$_2$CH$_2$-	CO$_2$H	472.59	473
7	Et	bond	tetrazole	468.57	469
8	Et	-OCH$_2$-	CO$_2$H	474.56	475
51	CH$_2$CO$_2$H	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	503.56	504
5	Et	-CH$_2$-	tetrazole	482.59	483
10	Et	-CH$_2$-	CO$_2$H	458.57	459
83	Et	bond	CO$_2$H	444.54	445
52	Et	-OCH$_2$-	tetrazole	498.59	499
34	H	-OCH$_2$-	CO$_2$H	446.51	447
35	allyl	-OCH$_2$-	CO$_2$H	486.58	487
57	-CH$_2$OMe	-OCH$_2$-	CO$_2$H	490.56	491
58	-CH$_2$CH$_2$F	-OCH$_2$-	CO$_2$H	492.55	493
81	-CH$_2$CH$_2$F	-NHCH$_2$-	CO$_2$H	491.57	492
82	-CH$_2$CH$_2$F	-CH$_2$CH$_2$-	CO$_2$H	490.58	491

6012774S .040599

Table 5 Furan, thiophene, and pyrrole derivatives

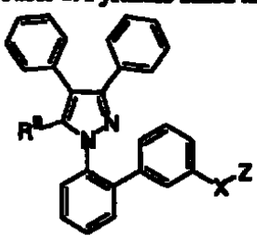


Ex	W	R'	X	Z	MW	MS observed (M+H)+
23	O	H	-CH_2-	tetrazole	454.54	455
21	N-Et	H	-$NHCH_2$-	tetrazole	496.62	497
22	S	H	-$NHCH_2$-	CO_2H	461.59	462
20	NH	H	-CH2-	tetrazole	453.55	454
19	O	H	-OCH_2-	tetrazole	470.54	471
59	O	H	-OCH_2-	CO_2H	446.51	447
60	N-Et	H	-CH_2-	tetrazole	481.61	482
61	O	Et	-OCH_2-	CO_2H	474.56	475
62	N-Et	H	-OCH_2-	tetrazole	497.6	498
63	N-Et	H	-OCH_2-	CO_2H	473.58	474
64	NH	H	-OCH_2-	CO_2H	445.52	446
65	O	Et	-CH_2-	tetrazole	482.59	483
66	O	-CH_2OH	-OCH_2-	CO_2H	476.53	477
68	O	-CH_2OEt	-OCH_2-	CO_2H	504.59	505
69	NH	Et	-OCH_2-	CO_2H	473.58	474
70	O	-CH(OH)Me	-OCH_2-	CO_2H	490.56	491
67	O	-CH_2OMe	-OCH_2-	CO_2H	490.56	491
71	NH	Et	-CH_2-	tetrazole	481.61	482
72	O	Et	-$NHCH_2$-	CO_2H	473.58	474

60127745 .040599

LA27*

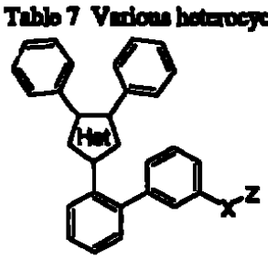
Table 6. Pyrazole based analogs

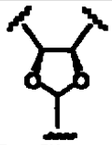
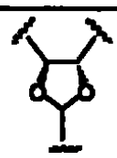


Ex	R'	X	Z	MW	MS observed $(M+H)^+$
73	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	474.56	475
74	Et	$-CH_2-$	tetrazole	482.59	483
84	OEt	$-NHCH_2-$	CO_2H	489.58	490
75	Et	$-NHCH_2-$	CO_2H	473.58	474
76	Me	$-OCH_2-$	CO_2H	460.54	461
77	Me	$-CH_2-$	tetrazole	468.57	469
80	Et	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	472.59	473
79	Et	-CH=CH-	CO_2H	470.58	471

5

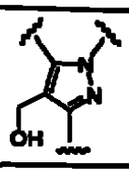
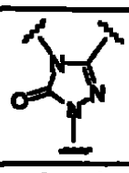
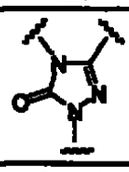
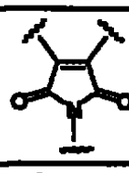
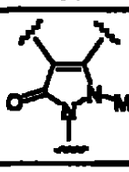
Table 7 Various heterocyclic based analogs



Ex	Het	X-Z	MW	MS observed $(M+H)^+$
49		$-OCH_2CO_2H$	452.51	475 $(M+Na)^+$
50		$-OCH_2CO_2H$	452.51	475 $(M+Na)^+$

6012774S .04059

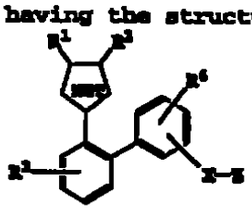
LA27*

28		-OCH_2CO_2H	476.54	477
30		-OCH_2CO_2H	463.5	464
29		-$NHCH_2CO_2H$	462.51	463
78		-OCH_2CO_2H	475.51	476
53		-$NHCH_2CO_2H$	475.53	476

6012774S.04059

What is Claimed is

1 A compound having the structure



wherein R^1 and R^2 are the same or different and are independantly selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aralkyl, cycloheteroalkyl or cycloheteroalkylalkyl,

R^3 is selected from hydrogen, halogen alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, alkylcarbonyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkenylalkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, alkanoyl, alkylthio, alkylsulfonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkylaminosulfonyl, alkylamino, dialkylamino, all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, cyano, amino, substituted amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, alkylcarbonyl, acyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonyl, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido or sulfonyl;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, polycycloalkyl, polycycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkenylalkyl,

60127HS-040599

0127745 "04059

polycycloalkenyl, polycycloalkenylalkyl, polycycloalkynyl, polycycloalkynylalkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, alkanoyl, aroyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonyloxy, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, alkylamino, dialkylamino, all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, haloalkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, arylcycloalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylazo, heteroaryloxo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroaryloxy, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, cyano, amino, substituted amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, acyl, arylaminocarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfinyl, aminosulfonyl, arylsulfonylamino, heteroarylcarbonylamino, heteroarylsulfinyl, heteroarylthio, heteroarylsulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido or sulfonyl,

X is a bond or a linker group selected from $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, cycloalkylene, $N(R^5)(CH_2)_n$, NHCO, or CH=CH where n = 0-5 and R^5 is hydrogen, alkyl, or alkanoyl;

Z is CO_2H or tetrazole of the formula  or its tautomer, and

466



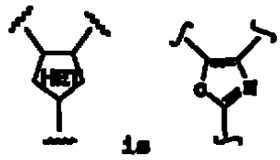
the group ~~~ represents a heteroaryl group or cycloheteroalkyl group which may further be optionally substituted with one or two groups, which may be the same or different and are independently selected from alkyl, alkenyl, hydroxyalkyl, keto, carboxyalkyl, carboxy, cycloalkyl, alkoxy, formyl, alkanoyl, alkoxyalkyl or alkoxycarbonyl,

including all stereoisomers thereof,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug ester thereof;

with the provisos that

(1) n=o when Z is CO_2H and X is $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$ or $N(R^3)(CH_2)_n$; and



(2) when ~~~ is , then X-Z may not be O-lower alkylene-CO_2H or -O-lower alkylene-CO_2alkyl when R^1 and R^2 are both aryl or substituted aryl and R^3 and R^4 are each hydrogen

2 The compound as defined in Claim 1 wherein R^3 and R^4 are the same or different and are independently selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, alkylthio, haloalkyl, CF_3, cyano, hydroxy, or nitro

3 The compound as defined in Claim 1 wherein



includes 1 to 3 heteroatoms

0012774S "04059

4 The compound as defined in Claim 1 wherein



is a 5-membered heteroaryl group or a 5-membered cycloheteroalkyl group

5 The compound as defined in Claim 1 wherein

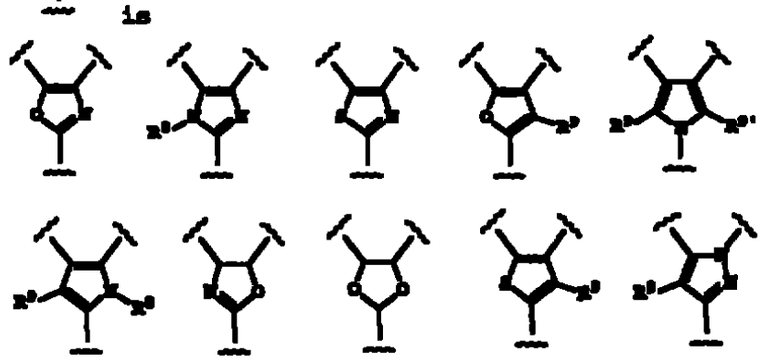


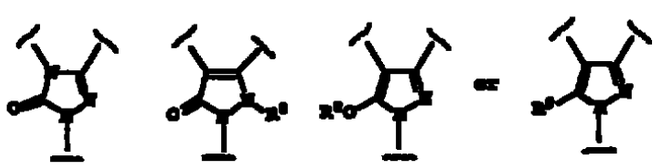
is a heteroaryl group

6 The compound as defined in Claim 1 wherein



is





where R^8 is selected from H, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, and

R^9 is selected from H, alkyl, alkenyl, formyl, CO_2(lower alkyl), hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, CO(alkyl), carboxyalkyl, haloalkyl, alkenyl or cycloalkyl

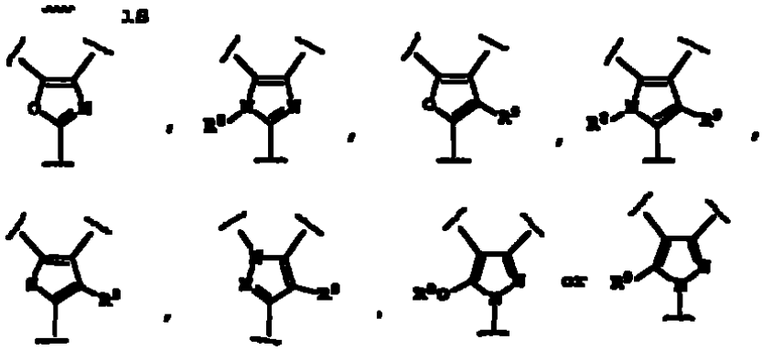
EP0405999 .0405999

490

7 The compound as defined in Claim 6 wherein



is

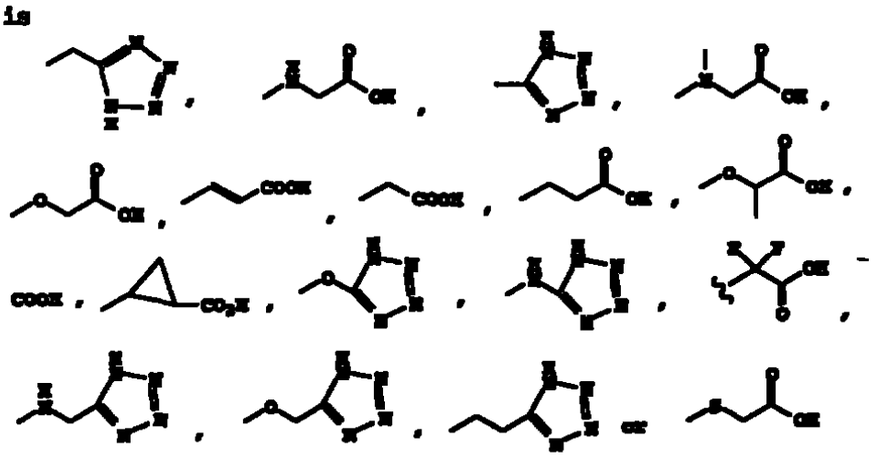


8 The compound as defined in Claim 1 wherein R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from aryl, cycloalkyl, heteroaryl or hydrogen

9 The compound as defined in Claim 1 wherein R^1 and R^2 are the same or different and are independently selected from phenyl, cyclohexyl, hydrogen or pyrido

10 The compound as defined in Claim 1 wherein R^3 and R^4 are the same or different and are independently selected from hydrogen, alkyl or halogen

11 The compound as defined in Claim 1 wherein -X-Z is

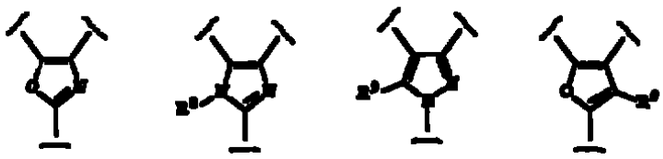


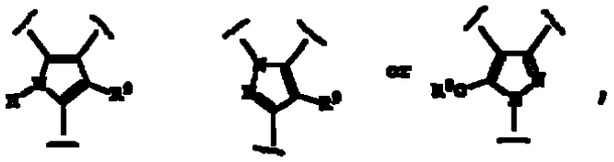
6012774S.04059

12 The compound as defined in Claim 1 wherein



is





,

where R^2 is H, lower alkyl, fluoroalkyl, or alkoxyalkyl, and R^3 is H, lower alkyl, fluoroalkyl, alkoxy or hydroxyalkyl;

R^1 and R^4 are the same or different and are independently selected from phenyl or substituted phenyl;

R^5 and R^6 are the same or different are independently selected from H, halo, alkyl or alkoxy;

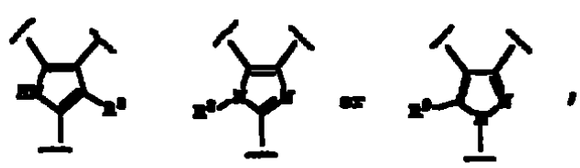
X is OCH_2, $NHCH_2$, CH_2 or CH_2CH_2; and

Z is CO_2H or tetrazole

13 The compound as defined in Claim 1 where



is



,

where R^2 is H, lower alkyl or fluoroalkyl, and R^3 is H, lower alkyl, fluoroalkyl, or alkoxy;

6012774S.0Dh0S99

R^1 and R^2 are each phenyl,
R^3 and R^4 are each H;
X is OCH_2, CH_2 or $NHCR_2$ and
Z is CO_2H or tetrazole

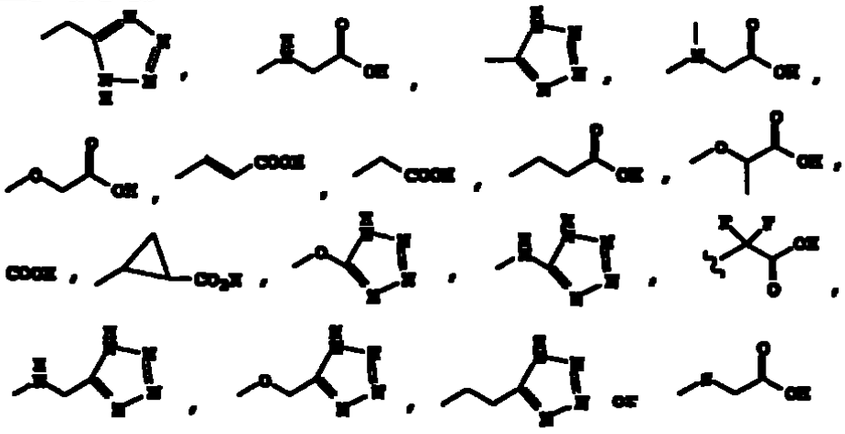
14 The compound as defined in Claim 1 wherein

R^1 is 

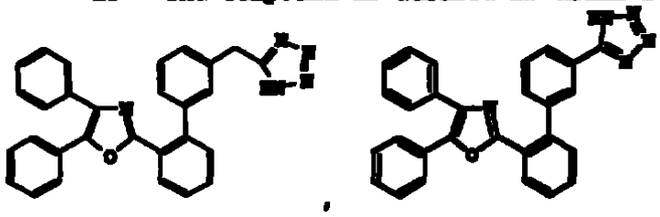
R^2 is 

R^3 is H
R^4 is H

and -X-Z is



15 The compound as defined in Claim 1 which is

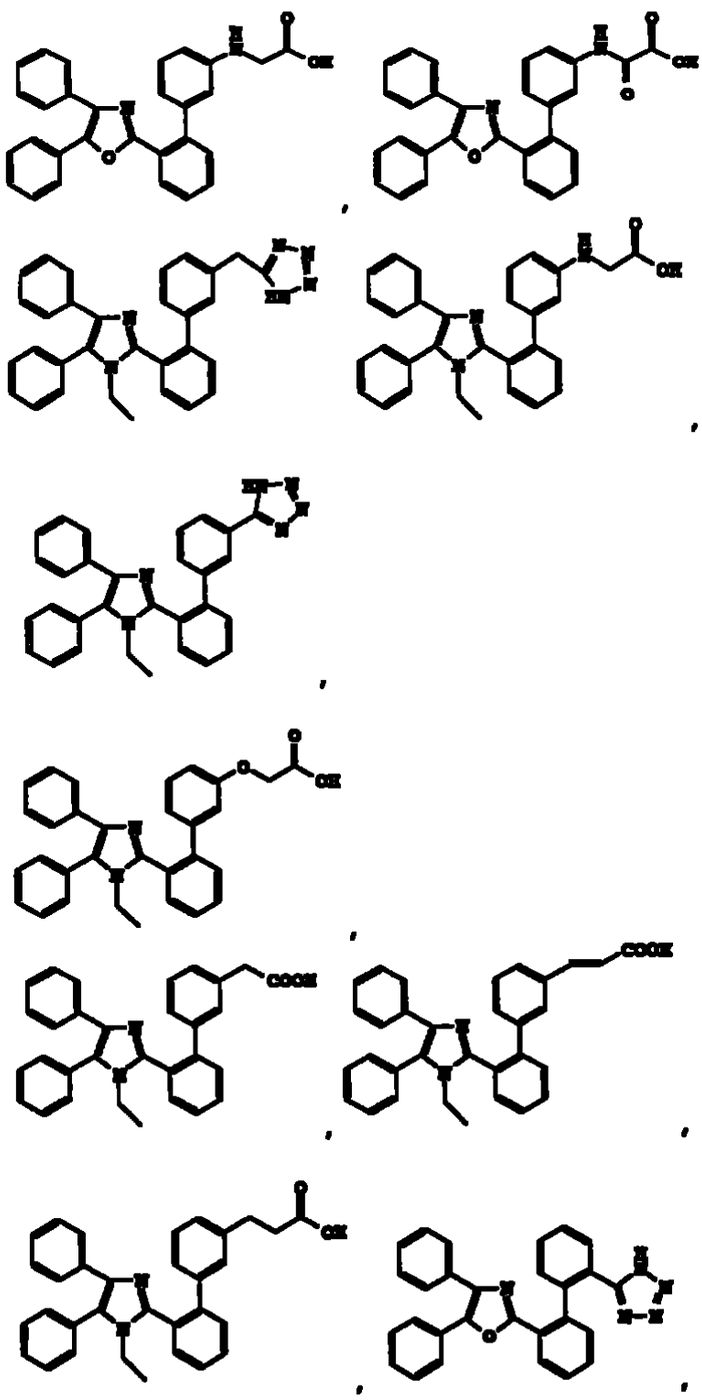


,

15

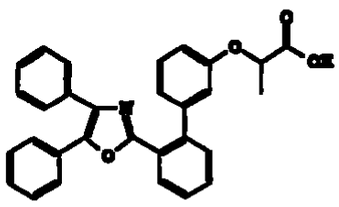
6650H0'5h7127Hs

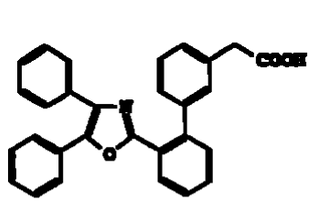
LR27*

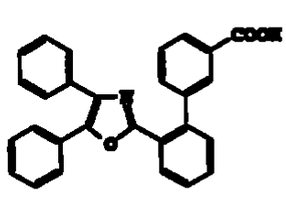


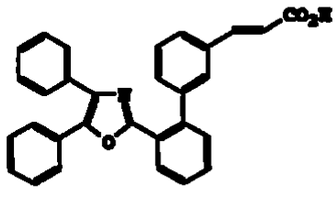
6650h0' 5h77210S

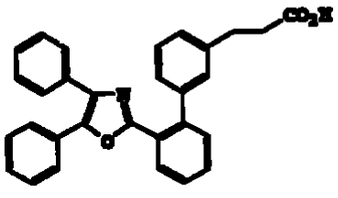
LA27*

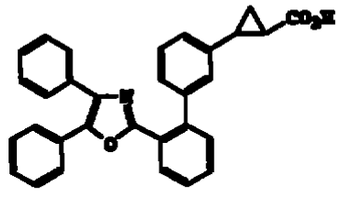


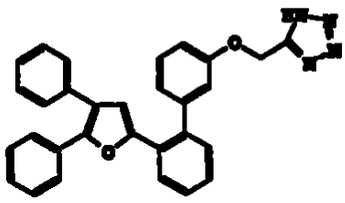


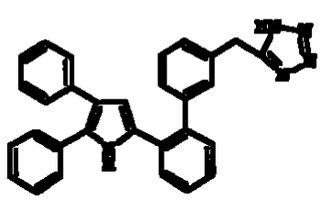


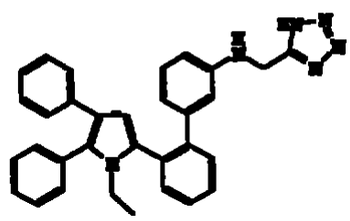


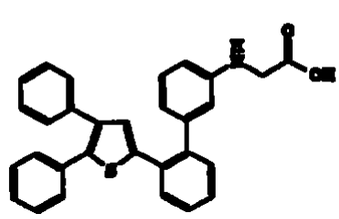




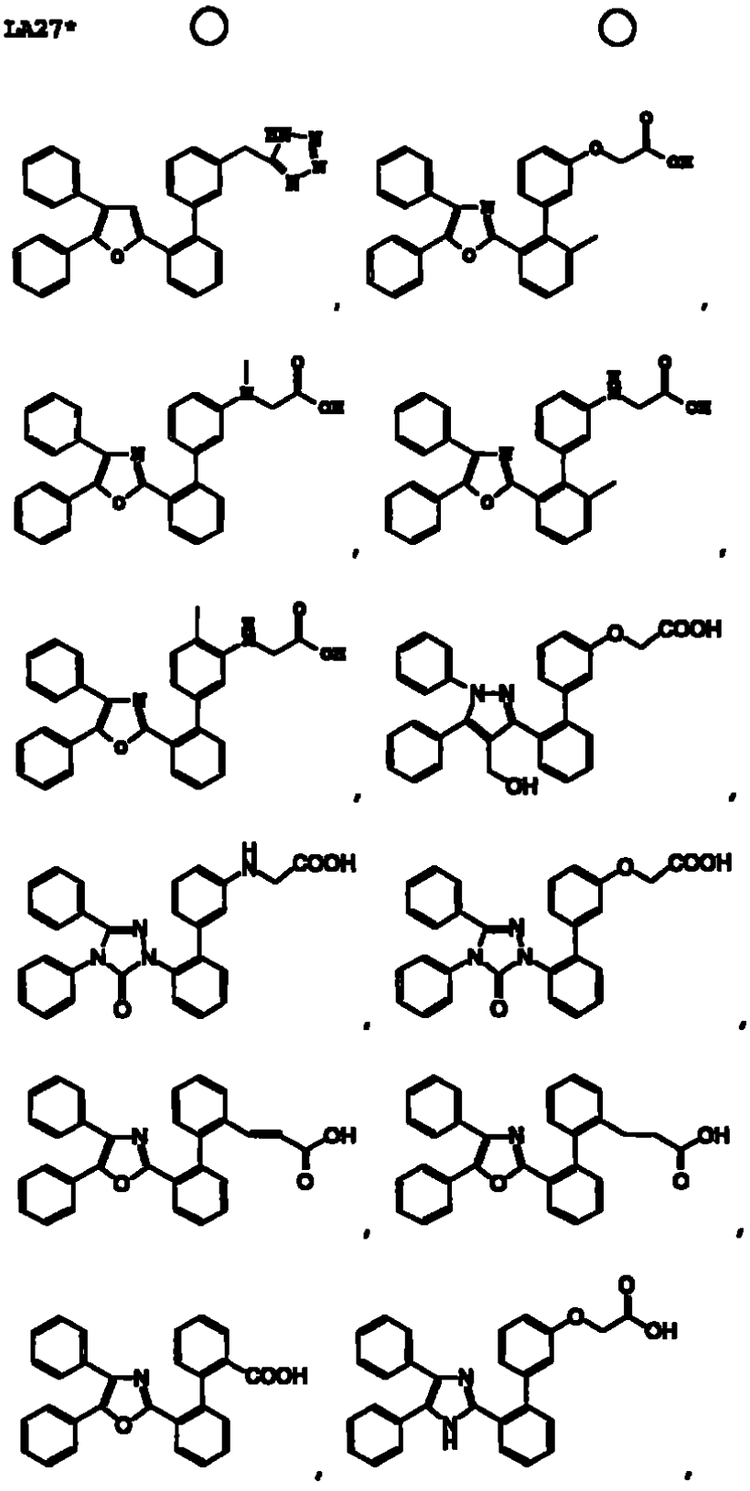




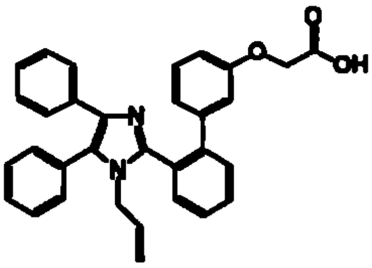


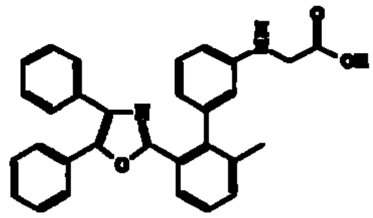


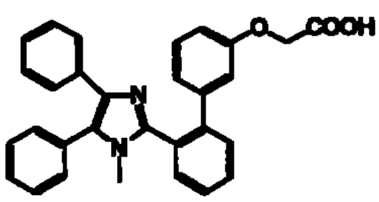
LA27*

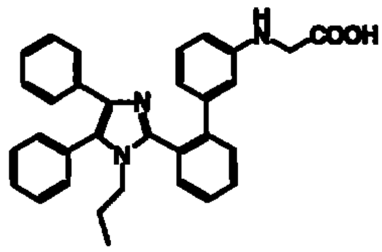


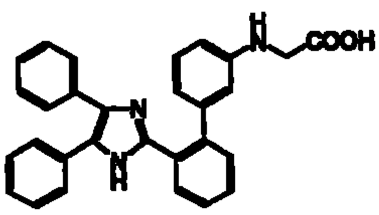
6650400 · 5h727103

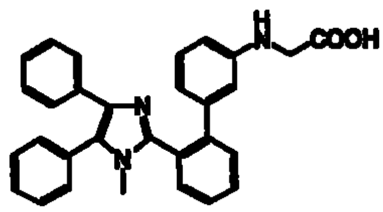


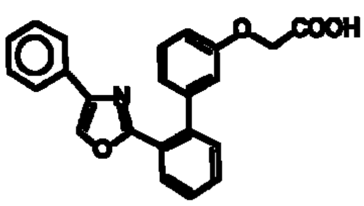

,

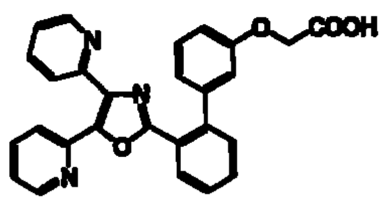

,

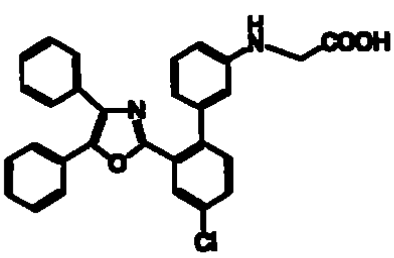

,

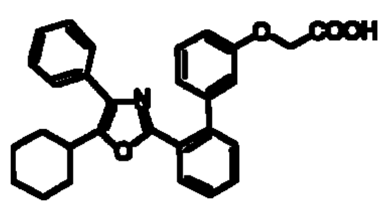

,


,

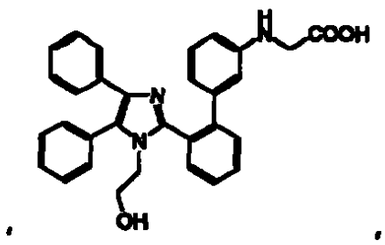

,

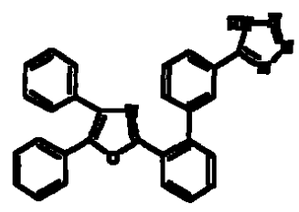

,

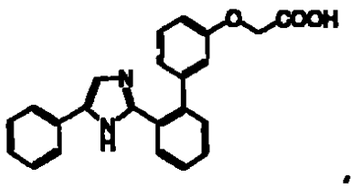

,

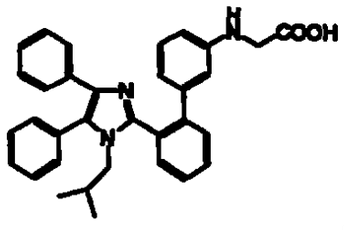

,

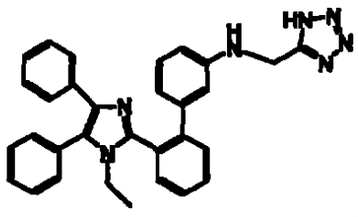
LA27*

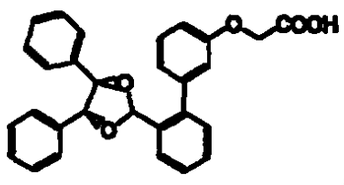


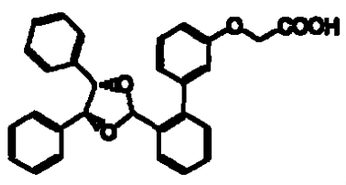


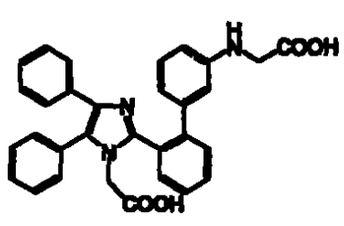


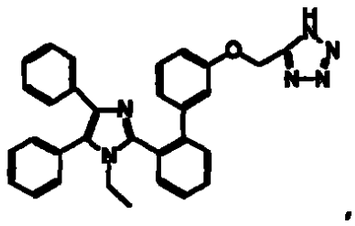


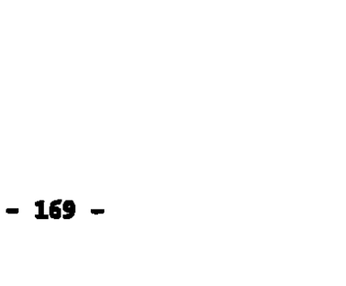






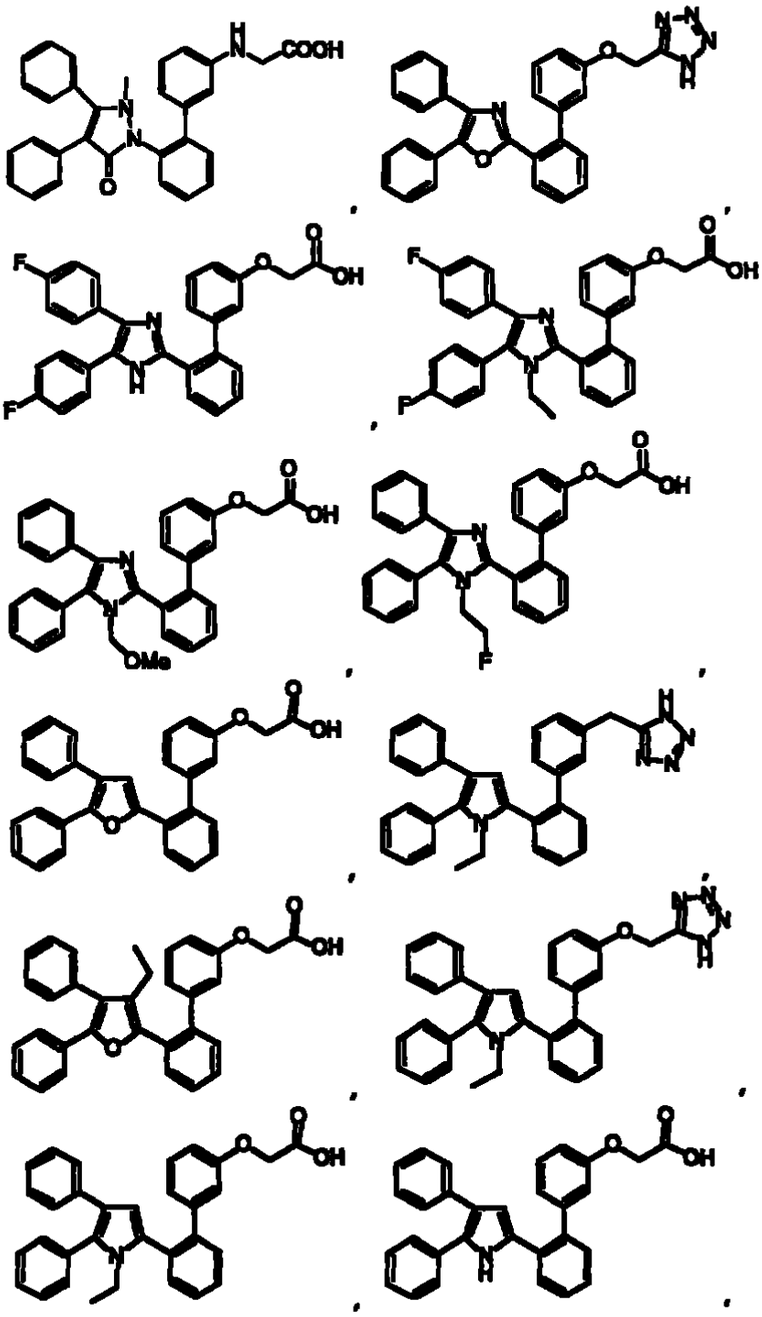






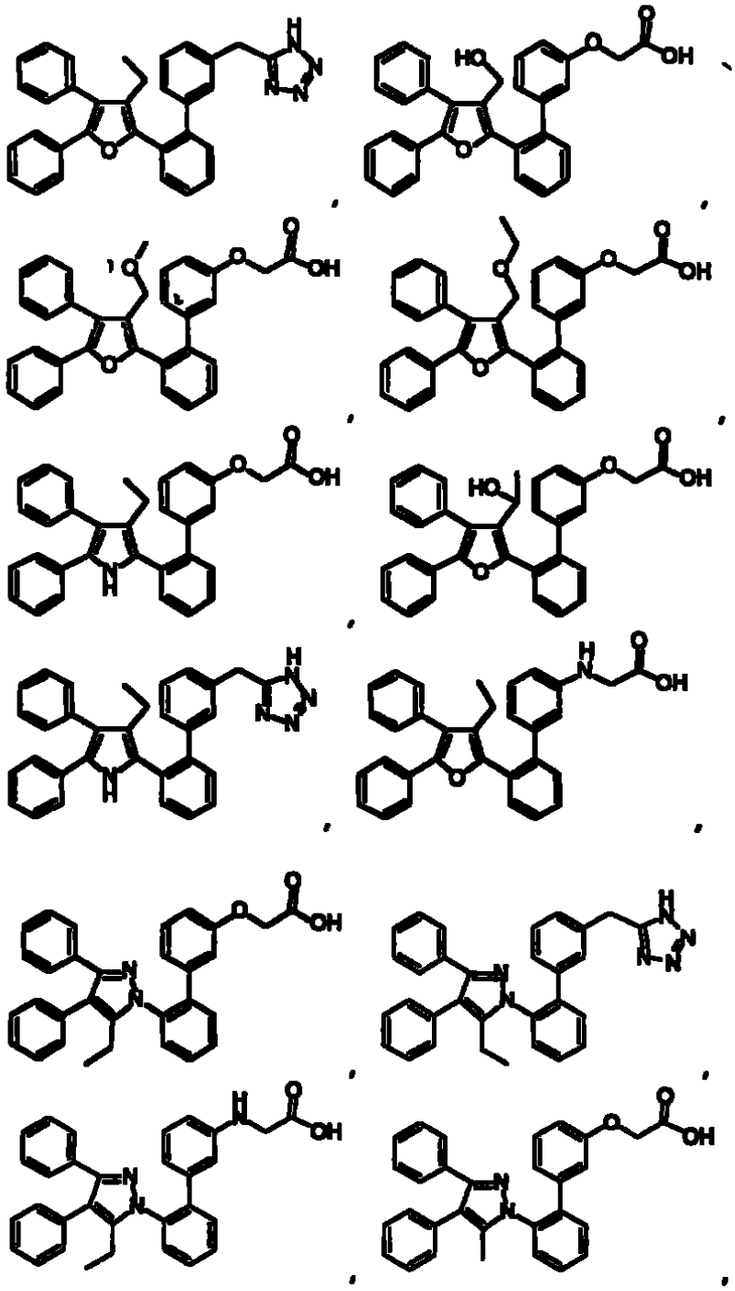
6650h0' 5h4721109

LA27*



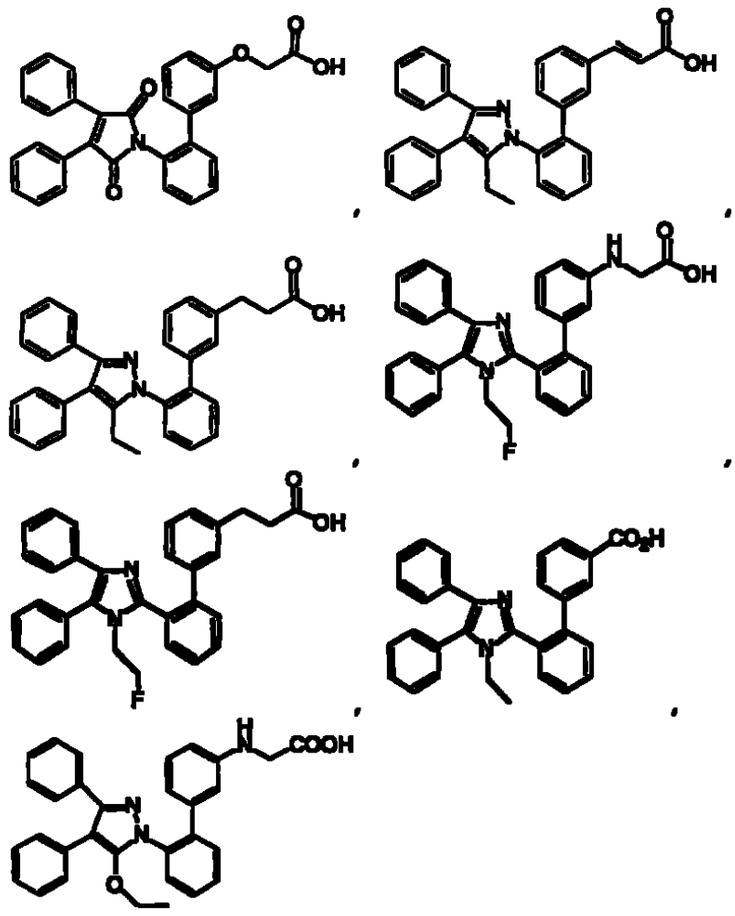
6650h0' 5h727I03

LA27*



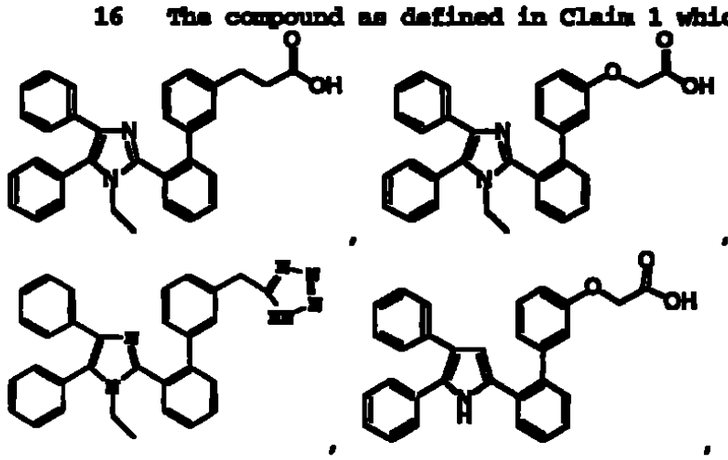
6650h0' Sh7727109

500

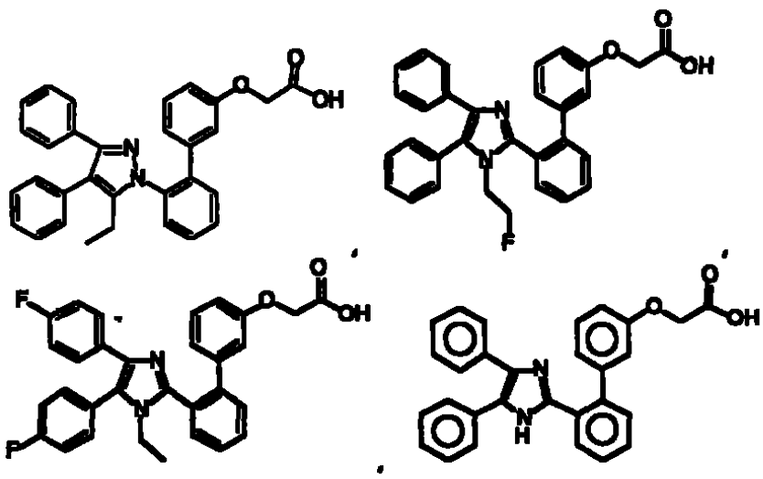


6650H0' 5h727T09

16 The compound as defined in Claim 1 which is



501



6012774S .040599

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

18 A pharmaceutical combination comprising a compound as defined in Claim 1 and an antidiabetic agent

19 The combination as defined in Claim 18 wherein the antidiabetic agent is a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a thiazolidinedione, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or insulin

20 The combination as defined in Claim 19 wherein the antidiabetic agent is metformin, glyburide, glimepiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, troglitazone, rosiglitizone, and/or insulin

21 The combination as defined in Claim 18 wherein the compound is present in a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from about 0 01 to about 100:1

22 A method for treating insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, or elevated blood levels of free fatty acids or glycerol, obesity, hypertriglyceridemia or atherosclerosis which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition as defined in Claim 17

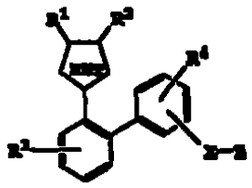
0127445.0405099

LA27*

HETEROCYCLIC CONTAINING BIPHENYL aP2 INHIBITORS AND METHOD

Abstract of the Disclosure

aP2 inhibiting compounds are provided having the formula



wherein R^1, R^2, R^3 R^4, X-Z and  are as described herein

A method is also provided for treating diabetes and related diseases, especially Type II diabetes, employing such aP2 inhibitor or a combination of such aP2 inhibitor and another antidiabetic agent such as metformin, glyburide, troglitazone and/or insulin

6012774S.04059

POWER OF ATTORNEY
FOR PROVISIONAL APPLICATION

Attorney's Docket Number LA27*
Jeffrey A. Robl, Richard B Sulsky, David R Magnin, named inventor(s) of the provisional application for United States Patent for HETEROCYCLIC CONTAINING BIPHENYL aP2 INHIBITORS AND METHOD

☒ a copy of which is attached hereto

☐ having Application No _____ filed _____, 1999

do(es) hereby appoint Burton Rodney, Reg No. 22,076, Stephen B Davis, Reg No 26,893, Suzanne E. Babejko, Reg No. 32,880, Frank P Hoffman, Reg No. 26,466, and Barry J Marenberg, Reg No 40,715, Post Office Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000, all of Bristol-Myers Squibb Company, my agents and/or attorneys to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected herewith

Please send correspondence to:

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

Direct telephone calls to. (609) 252-4336

Date March 31, 1999

Jeffrey A Robl
Type or print inventor's name

Inventor's signature

7 Tulip Dive
Post Office address

Newtown, PA 18940

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

60127745.040599

Date 31 Mar 99

Richard B Sulsky
Type or print inventor's name

Inventor's signature

2 Coventry Square
Post Office address
West Trenton, NJ 08823

Date 3/31/99

David R Magnin
Type or print inventor's name

Inventor's signature

40 Cottage Court
Post Office address
Hamilton, NJ 08690

60127US.04059

50

82034
506

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES LES DEBA LLEGAR LA PRESENTE:

DEPARTAMENTO NORTEAMERICANO DE COMERCIO

Oficina Norteamericana de Patentes y Marcas

11 de Enero de 2000

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO EN LA PRESENTE ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA NORTEAMERICANA DE PATENTES Y MARCAS DE AQUELLOS PAPELES DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA POSTERIORMENTE QUE SATISFACEN LOS REQUERIMIENTOS PARA SER OTORGADA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD. ***60/127,745***

FECHA DE PRESENTACIÓN. ***5 de Abril de 1999***

Por la autoridad de
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

P SWAIN

Funcionario de Certificación

506
507

HOJA DE CUBIERTA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Este es un petitorio para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo el 37 CFR 1.53(c)

Numero de Documento HA723*		Escribir un signo de más (+) dentro de este cuadro →	+

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL MEDIA	RESIDENCIA (CUIDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
Robl	Jeffrey	A	Newton, PA EUA
Sulsky	Richard	B	West Trenton NJ EUA
Magnin	David	R.	Hamilton, NJ EUA

TITULO DE LA INVENCIÓN (MÁXIMO 280 CARACTERES)

DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA

BURTON RODNEY
PATENT DEPARTMENT
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PARTES DE SOLICITUD ANEXA (verificar todo que aplique)

☒ **Especificación** | 175 **Numero de Páginas** | ☐ **Declaración De Pequeña Entidad**

☐ **Dibujo(s)** | ☐ **Numero de Hojas** | ☐ **Otro (especificar)**

CORREO EXPRESO NO: EM260262945US

MÉTODO DE PAGO

☒ **El comisionado está autorizado por la presente a cargar las tasas de presentación y crédito de Depósito en Cuenta Numero 19-3880. La Cantidad de la Tasa de Presentación Provisional es ($)150.00. El comisionado está autorizado por la presente a cargar cualquier tasa adicional que se puedan requerir excepto la Tasa Emitida, o cualquier sobrepago para Deposito en Cuenta 19-3880**

La invención se hizo por una agencia del Gobierno Norteamericano o bajo un contrato con una agencia del Gobierno Norteamericano

☒ **No**

☐ **Si, el nombre y el numero de contrato de la agencia del Gobierno Norteamericano son** _____

Respetuosamente,

FIRMA: _____ **(Rúbrica)** _____ **FECHA:** 5/4/99

NOMBRE ESCRITO O IMPRESO: Burton Rodney

NUMERO DE REGISTRO: 22,076

TELÉFONO (609) 252-4336

☐ **Los Inventores Adicionales están nombrados y numerados en hojas separadas anexas a la presente.**

INHIBIDORES DE aP2 DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a bifenilos que contienen compuestos heterociclicos que son inhibidores de aP2 y a un método para tratar la diabetes, especialmente la diabetes tipo II, así como la hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, empleando estos bifenilos que contienen compuestos heterociclicos, solos o en combinación con uno o más tipos de agentes antidiabéticos

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) son pequeñas proteínas citoplasmáticas que se unen a los ácidos grasos tal como ácidos oleicos que son importantes combustibles metabólicos y reguladores similares La desregulación del metabolismo de los ácidos grasos en tejido adiposo es una característica prominente de la resistencia a insulina y la transición de la obesidad a la diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes NIDDM o Tipo II)

514
510

La aP2 (proteina de unión grasa, de adipositos), una proteina citosólica de 14 6 KDa abundante en adipositos, y una de una familia de proteinas de unión a ácidos grasos, intracelular, homóloga (FABP), está comprendida en la regulación del tráfico de ácidos grasos en adipositos y media los flujos de ácidos grasos en tejido adiposo G S Hotamisligil et al , "Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance Through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein", Science, vol 274, noviembre 22, 1996, pp 1377-1379, reporta que ratones deficientes en aP2 colocados en una dieta con alto contenido de grasa durante varias semanas desarrollaron obesidad dietética, pero, diferente de los ratones de control en una dieta similar, no desarrollaron resistencia a insulina o diabetes Hotamisligil et al, concluye que la "aP2 es un punto central en la ruta que enlaza a la obesidad a la resistencia a insulina" (Resumen, página 1377)

DIALOG ALERT DBDR928 fechado el 2 de enero de 1997, Pharmaprojects No 5149 (Knight-Ridder Information) describe que una compañia de fármacos principales "está usando técnicas de detección virtual para identificar nuevos compuestos

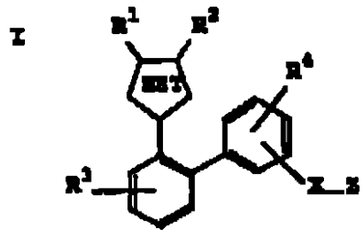
512
511

antidiabéticos" Se reporta que "la compañía está detectando usando aP2, una proteína relacionada a la proteína de unión a ácidos grasos en adipositos"

La solicitud de Patente de los Estados Unidos Número de Serie 60/100,677, presentada el 17 de septiembre de 1998 (archivo de abogado LA24*) describe un método para tratar la diabetes empleando de un inhibidor de aP2

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos de bifenilo que contienen compuestos heterociclicos, los cuales tienen la estructura



donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aralquilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilalquilo,

513
512

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, alquilcarbonilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, alcanoilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, todos opcionalmente substituidos mediante átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino substituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfinilo, sulfonamido o sulfonilo,

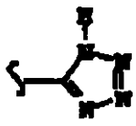
514
513

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquinilo, policicloalquinilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, alcanoilo, aroilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, todos opcionalmente substituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo,

arilalquilo, arilcicloalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, arilazo, heteroariloxo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroariloxi, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino substituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, acilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, arilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilsulfinilo, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfonamido o sulfonilo,

X es un enlace o un grupo enlazador seleccionado a partir de $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, NHCO, CH=CH, cicloalquileno o $n(R^5)$ $(CH_2)_n$, (donde n = 0-5 y R^5 es H, alquilo, o alcanoilo),

Z es CO_2H o tetrazol de la fórmula



o su tautómero, y

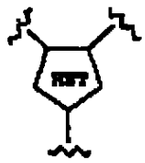
el grupo



representa un grupo heterociclico (incluyendo grupos heteroarilo y cicloheteroalquilo) que contienen de manera preferente 5 miembros dentro del anillo que contiene de manera preferente 1-3 heteroátomos dentro del anillo, y que pueden incluir de manera opcional uno o dos sustituyentes que son alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, seto, carboxialquilo, carboxi, cicloalquilo, alcoxi, formilo, alcanoilo, alcoxialquilo o alcoxicarboxilo,

con las condiciones que (1) $n \neq 0$ cuando Z es CO_2H y X es $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$ o $N(R^5)(CH_2)_n$), y

(2) cuando



es



,

entonces X-Z no pueden ser O-alquileno inferior-CO_2H o -O-alquileno inferior-CO_2-alquilo, cuando R^1 y R^2 son ambos arilo o arilo substituido y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno,

e incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y ésteres de pro-fármaco de los mismos, y todos los estereoisómeros de los mismos

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar la diabetes, especialmente la diabetes Tipo II, y enfermedades relacionadas tal como la resistencia a insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia, aterosclerosis en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la estructura I (que

inhibe aP2) a un paciente humano en necesidad del tratamiento

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar diabetes y enfermedades relacionadas como se define anteriormente y posteriormente, en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la estructura I y otro tipo de agente antidiabético a un paciente humano en necesidad del tratamiento

En el método anterior de la invención, el compuesto de la estructura I se empleará en una relación en peso al otro tipo de agente terapéutico (dependiendo de su modo de operación) dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 1 hasta aproximadamente 500 1, en forma preferente de aproximadamente 0 1 1 a aproximadamente 100 1

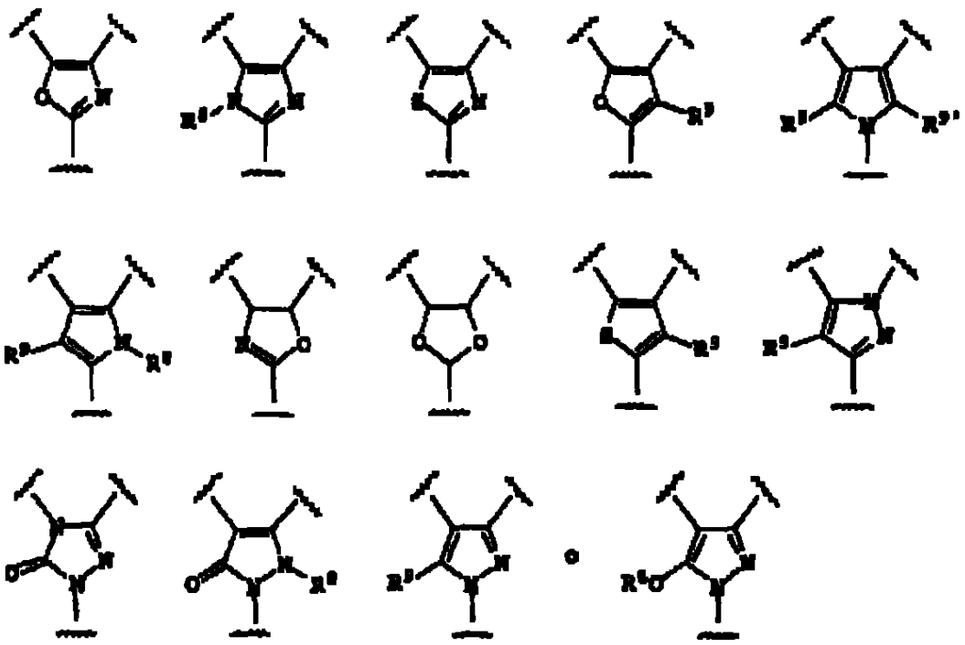
Los ejemplos del grupo



incluyen (pero no se limitan a) grupos heteroarilo y grupos cicloheteroalquilo como se define en la

~~519~~
518

presente e incluyen de manera preferente lo siguiente



donde R^8 se selecciona a partir de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o alquenilo, y

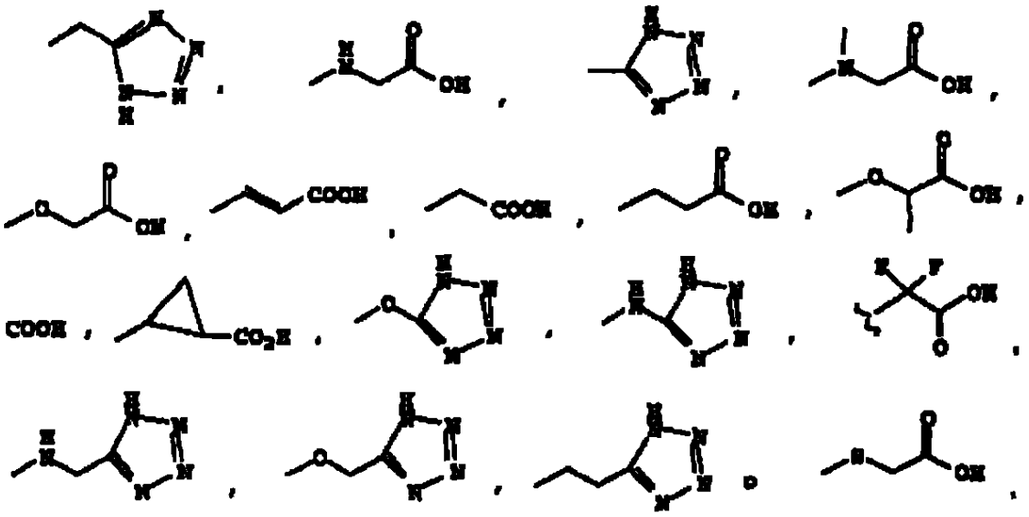
R^9 y $R^{9'}$ son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo, alcoxi, alquenilo, formilo, CO_2H, CO_2(alquilo inferior), hidroxialquilo, alcoxialquilo, CO(alquilo), carboxialquilo, haloalquilo, alquenilo o cicloalquilo

Con respecto a los grupos R^8; R^9 y $R^{9'}$,

520
519

alquilo por sí mismo o como parte de otro grupo contendrá de manera preferente de 1 a 6 átomos de carbono

Los ejemplos de las porciones X-Z incluyen (pero no se limitan a)

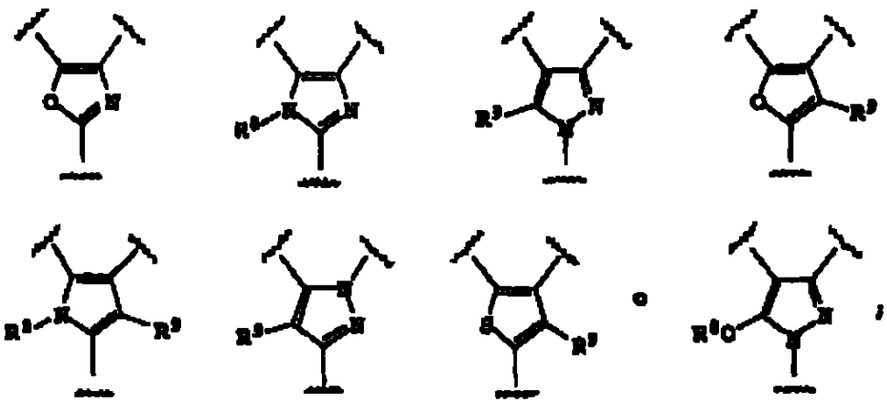


Son los compuestos preferidos de la Fórmula I donde



es

~~521~~
520



(donde R^8 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo o alcoxialquilo, y donde R^9 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi o hidroxialquilo)

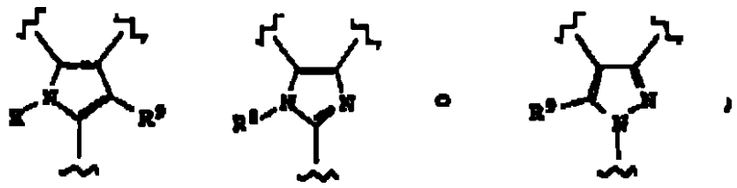
R^1 y R^2 son cada uno fenilo, fenilo substituido o cicloalquilo, R^3 y R^4 son los mismos o diferentes, y se seleccionan de manera independientemente a partir de H, halo, alquilo o alcoxi, X es OCH_2, $NHCH_2$, CH_2 o CH_2CH_2, y Z es CO_2H o tetrazol

Más preferidos son los compuestos de la Fórmula I donde



~~522~~
521

es



(donde R^8 es hidrógeno, alquilo o fluoroalquilo)

(donde R^9 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo o alcoxi)

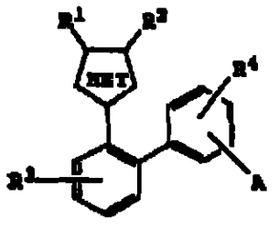
R^1 y R^2 son cada uno fenilo, R^3 y R^4 son cada uno H, X es OCH_2, CH_2 o $NHCH_2$, y Z es CO_2H o tetrazol

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

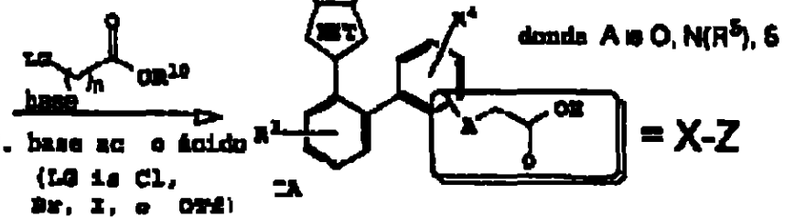
Los compuestos de la invención de la Fórmula General I se pueden sintetizar a partir del compuesto intermedio II como se muestra en los esquemas expuestos a continuación Los grupos R^1, R^2, R^3 y R^4 en el compuesto intermedio II, son los mismos como se describe con anterioridad con respecto a los compuestos de la Fórmula I en la invención mientras que A es un precursor de X-Z y se detalla a continuación

523
522

II

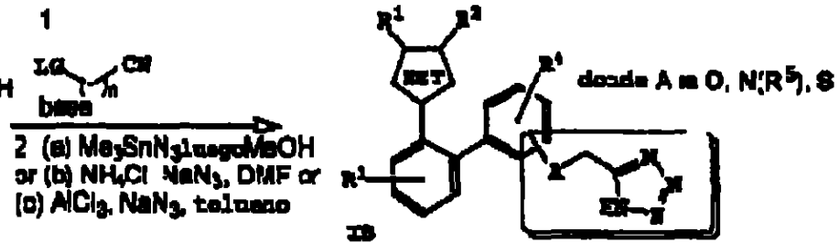


II (donde A es OH, NH(R^5), SH)



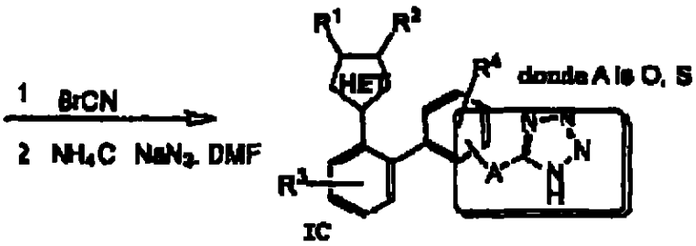
IA

II (donde A es OH NH(R^5) SH)



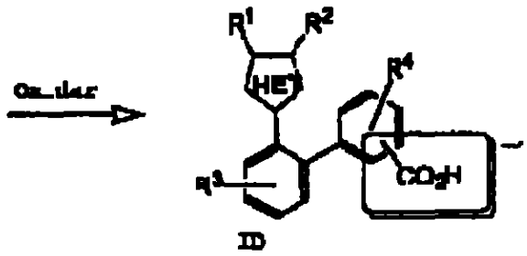
IB

II (donde A es OH, SH)



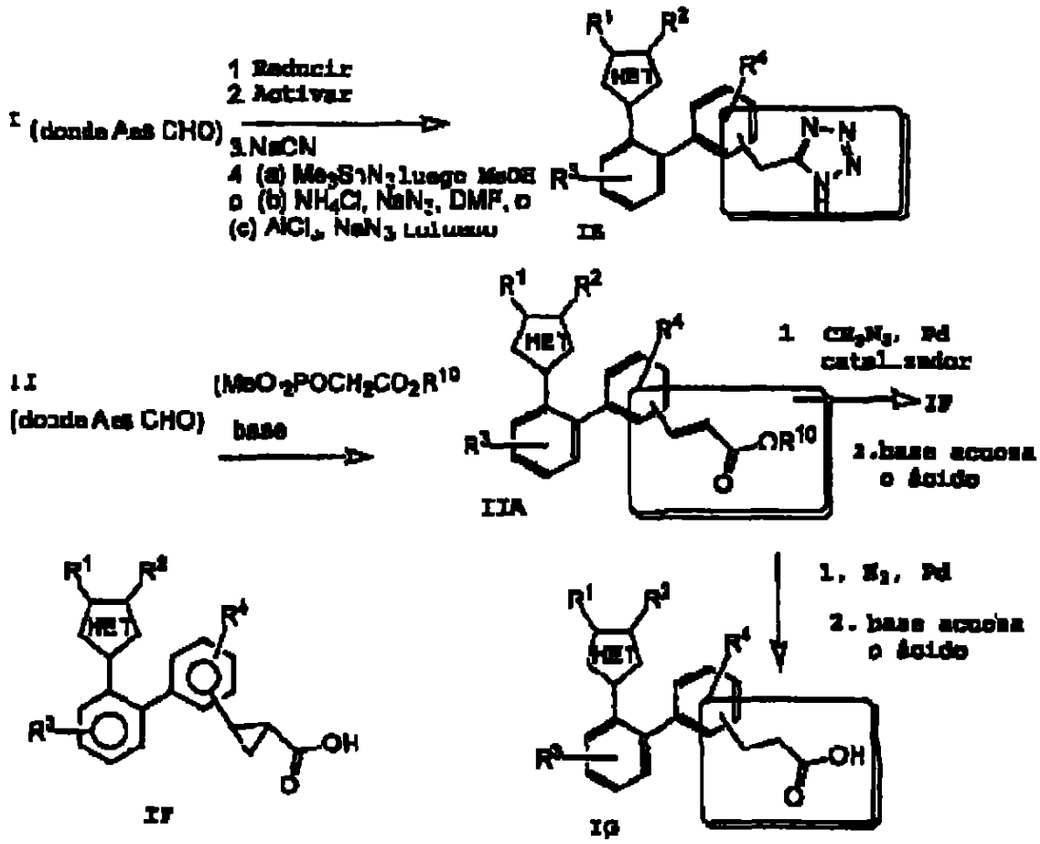
IC

II (donde A es CHO)



ID

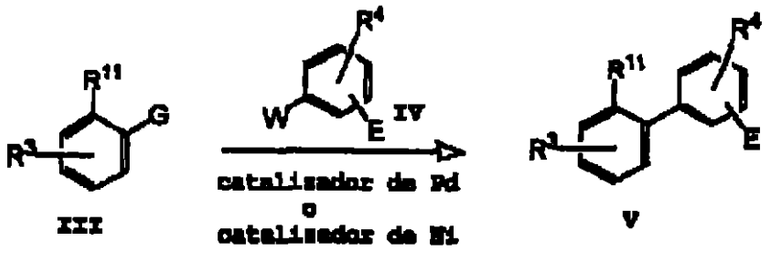
524
523



donde R^{10} es alquilo inferior o bencilo

La porción bifenilo de la molécula se puede preparar por la reacción del compuesto III con arilo IV substituido vía el acoplamiento tipo Stille o Suzuki para dar los compuestos del tipo V

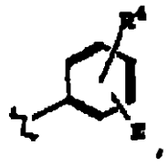
525
524



donde W es $B(OH)_2$, $SnBu_3$, o ZnBr o ZnCl y G es Cl, Br, I, u OTf o G es $B(OH)_2$ o $SnBu_3$ y W es Cl, Br, I u OTf y E puede ser CHO, CN, CO_2R^{10}, OH, $N(R^5)H$, NO_2, SR^{10}, OR^{10}, $OSi(R^{10})_3$, o de manera preferente X-Z o una variante protegida del mismo y en donde R^{11} es CO_2R^{10}, CHO, CH, $-NH-N=C(R^2)(CH_2R^1)$, NH_2, o $-CONH-N=CH(R^2)$

con la condición que cuando W o G sea ZnBr o ZnCl, E o R^{11} no pueden ser un grupo reactivo tal como CHO

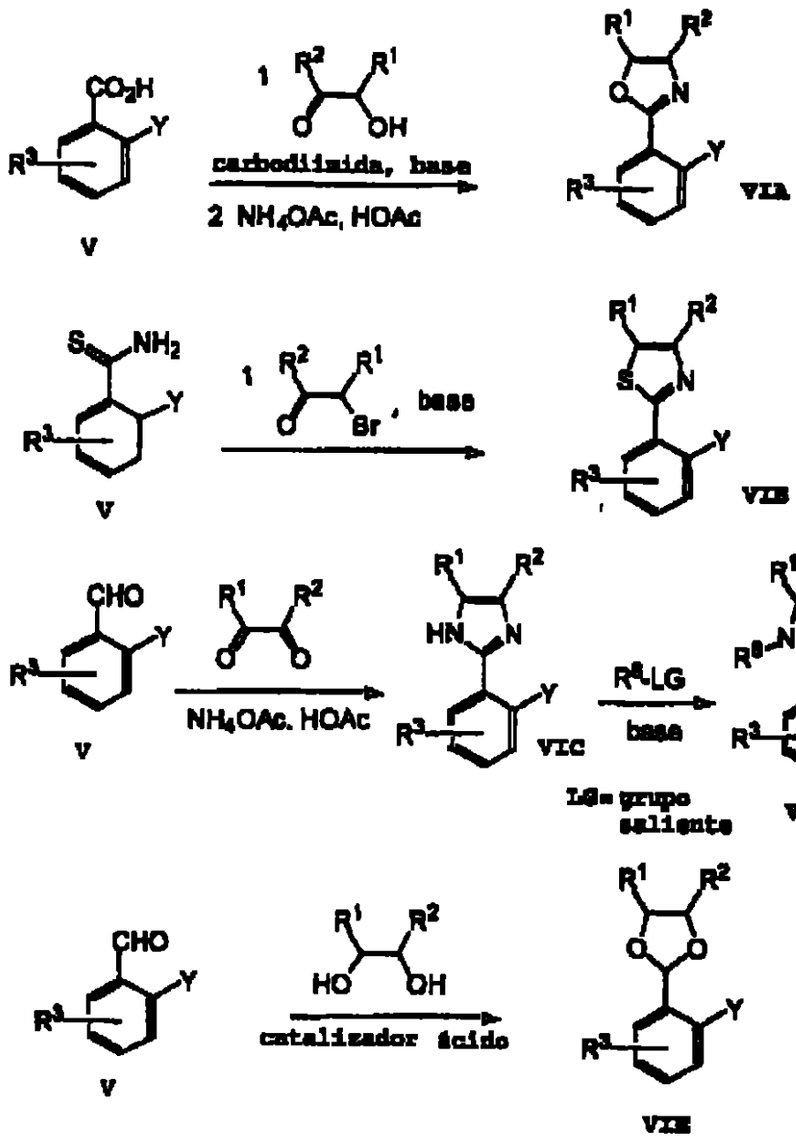
El compuesto V, representado posteriormente donde Y es



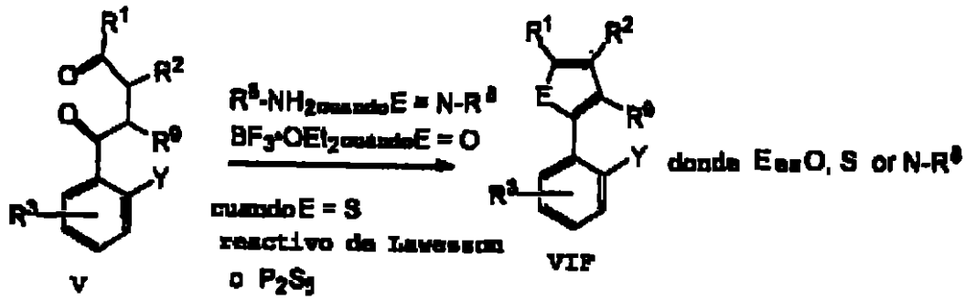
,

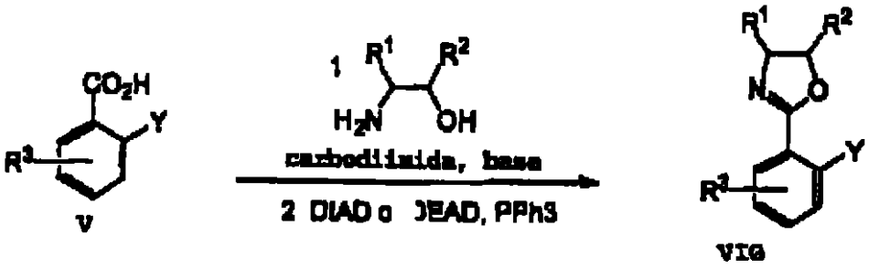
se puede utilizar para hacer heterociclos del tipo VIA- VIN, por métodos normales descritos en la literatura, por ejemplo, como se muestra a continuación

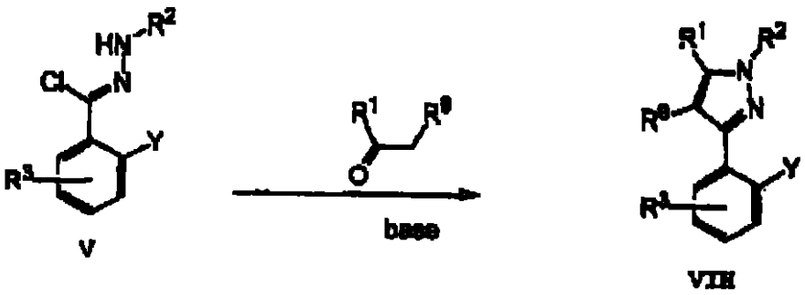
526
525


CO2H
Y
R3
V
1
R2
R1
O
OH
carbodiimida, base
2 NH4OAc, HOAc
R1
R2
O
N
Y
R3
VIA
S
NH2
Br
base
VIB
CHO
HN
R8-N
R8LG
base
LG= grupo saliente
VIC
VID
HO
OH
catalizador ácido
VIE

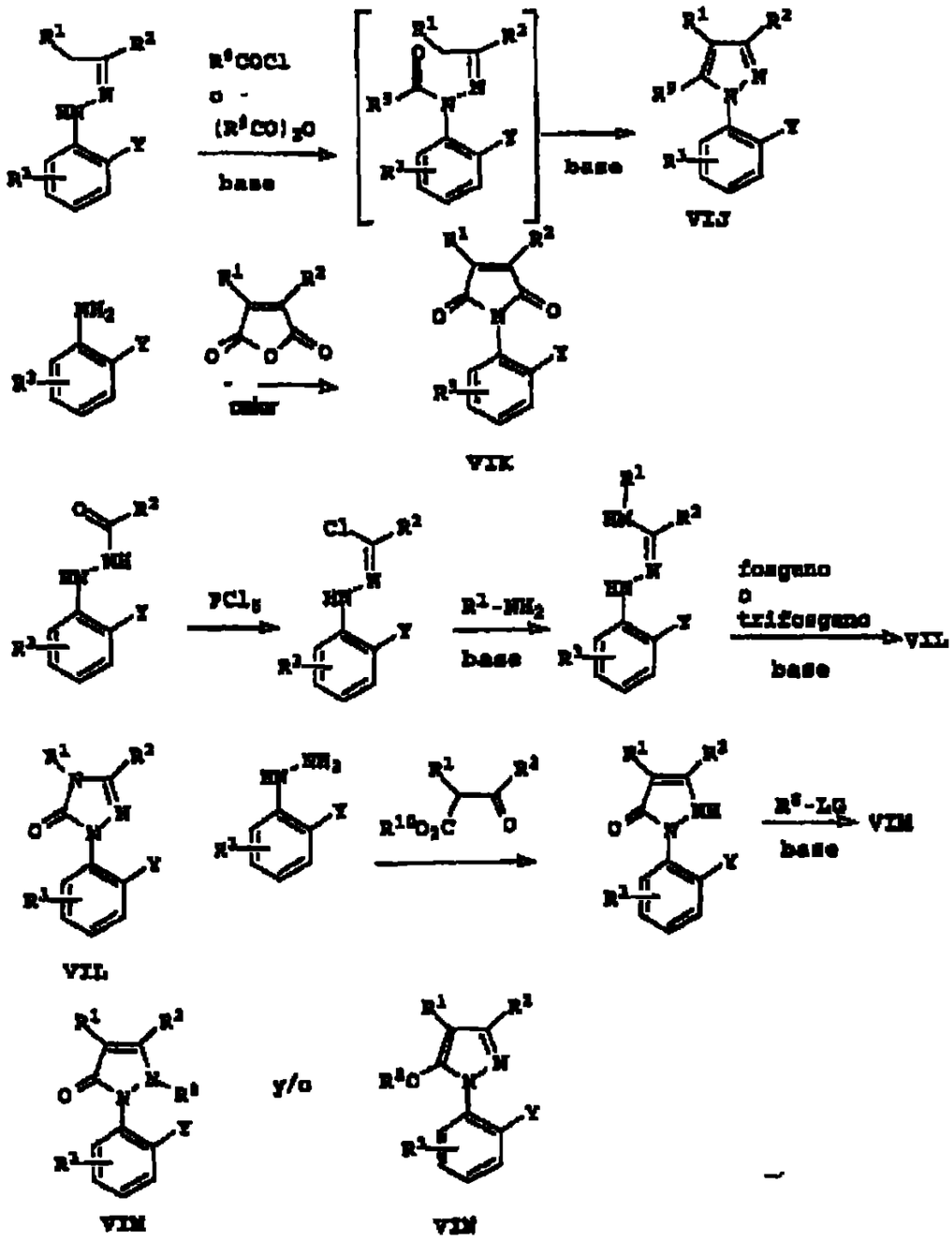
527
526


R1
R2
O
O
R6
Y
R3
V
R5-NH2 cuando E = N-R6
BF3•OEt2 cuando E = O
cuando E = S
reactivo de Lawesson
o P2S5
E
VIF
donde E es O, S or N-R6


CO2H
Y
R3
V
1
R1
R2
H2N
OH
carbodiimida, base
2 DIAD o DEAD, PPh3
N
O
VIG


HN
R2
Cl
N
Y
R3
V
R1
R6
O
base
N
VIH

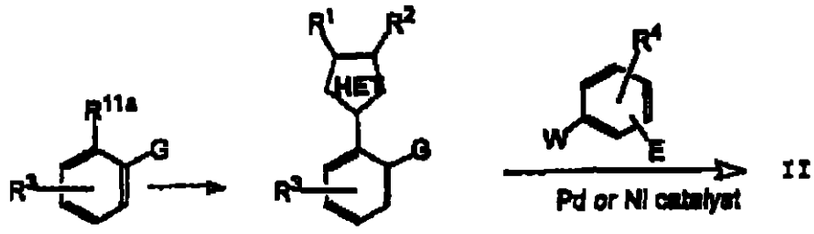
528
527



De manera alternativa, unos casos de manera

529
528

más preferente, los compuestos del tipo VII se pueden convertir a los heterociclos deseados por estas metodologías mencionadas con anterioridad y convertir subsecuentemente a los compuestos del tipo II vía reacciones de acoplamiento con bifenilo



VII
donde R^{11a} es CO_2R^{10} CHO, CN, CO_2H, NH_2, $NH\text{-}NH_2$, y donde G es Cl Br I o OTf

VIII

donde W es $B(OH)_2$, $SnBu_3$, o ZnBr o ZnCl y E puede ser CHO, CN, CO_2R, OH, OR^{10}, $OSi(R^{10})_3$, $N(R^9)H$, NO_2, SR^{10}, o preferentemente X-Z o una variante protegida del mismo

con la condición que cuando W es ZnCl o ZnBr, E no puede ser un grupo reactivo tal como CHO

A menos que se indique de otro modo, el término "alquilo inferior" "alquilo" o "alq" como se emplean en la presente solo o como parte de otro grupo incluye hidrocarburos tanto de cadena recta como ramificada, que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, de manera preferente de 1 a 10 átomos de carbono, en forma más preferente de 1 a 8 átomos de carbono, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo,

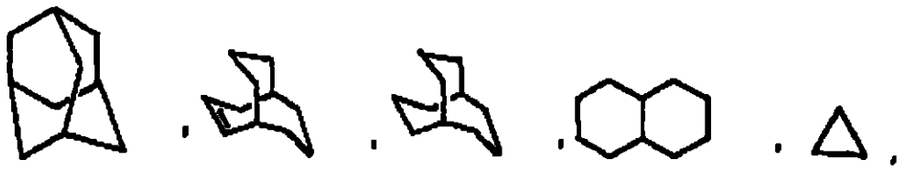
530
529

isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetılpentilo, octılo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los varıos isómeros de cadena ramıfıcada de los mismos, y sımilares, así como grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tal como halo, por ejemplo, F, Br, Cl o I o CF_3, alcoxi, arilo, arıloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hıdroxi, hıdroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarılalquilo, heteroarilalcoxi, arıloxilalquılo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoılamino, arılcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquıera de los grupos R^3 o sustituyentes para R^3

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloalquilo" como se emplea en la presente, solo o como parte de otro grupo incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monociclico, alquilo biciclico y alquilo triciclico, que contiene un total de 3 a 20 átomos de carbono que forman los anillos, en forma

~~531~~
530

preferente de 3 a 10 átomos de carbono, que forman el anillo y que se pueden fusionar a 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, y ciclododecilo, ciclohexenilo,

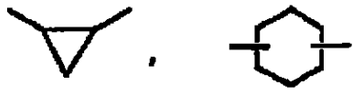


cualquiera de estos grupos que puede estar opcionalmente substituido con 1 a 4 sustituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los grupos R^4 o sustituyentes para R^4

El término "cicloalquenilo" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 átomos de carbono, en forma preferente de 5 a 10 átomos de carbono y 1 a 2 dobles enlaces Los grupos cicloalquenilo de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo,

ciclooctenilo, ciclohexadienilo, y cicloheptadienilo que pueden estar opcionalmente substituidos como se describe para cicloalquilo

El término "cicloalquileno" como se emplea en la presente se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye enlaces libres y de esta manera es un grupo de enlace tal como



y similares, y pueden estar opcionalmente substituido como se describe anteriormente para "cicloalquilo"

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

A menos que se indique de otro modo, el término "alquenilo inferior" o "alquenilo" como se usa en la presente por si mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, en forma preferente de 2 a 12 átomos de carbono, y en forma más preferente de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, que incluye uno a seis dobles enlaces

~~535~~
552

en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y que puede estar opcionalmente substituido con 1° a 4 sustituyentes, especificamente halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arialquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilocarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los grupos R^3, o los sustituyentes de R^3 expuestos en la presente

A menos que se indique de otro modo, el término "alquinilo inferior" o "alquinilo" como se usa en la presente por si mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, de forma más preferente de 2 a 12 átomos de carbono y de forma más preferente de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, que incluyen un triple enlace 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 puede estar opcionalmente substituido con 1 a 4 sustituyentes, especificamente, 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 grupos R^3, o sustituyentes de R^3 expuestos en la presente

Los términos "arilalquenilo" y "arilalquinilo" como se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos alquenilo y grupos alquinilo como se describe con anterioridad que tienen un sustituyente arilo

Donde los grupos alquilo como se describen con anterioridad tienen enlaces individuales para la unión a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono, se llaman grupos "alquileno" y pueden estar opcionalmente substituidos como se describe con anterioridad para "alquilo"

Donde grupos alquenilo como se define con anterioridad y grupos alquinilo como se define con anterioridad, respectivamente, tienen enlaces individuales para la unión en dos átomos de carbono

diferentes, se llaman "grupos alquileno" y "grupos alquinileno", respectivamente, y pueden estar opcionalmente substituidos como se describe con anterioridad para "alquenilo" y "alquinilo"

Los grupos alquileno, alquenileno o alquinileno, adecuados $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$ (donde p de 1 a 8, preferentemente de 1 a 5, y n es 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, que incluye grupos alquileno, alquenileno o alquinileno) como se describe en la presente, pueden incluir opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes que incluyen alquilo, alquenilo, halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, tioalquilo, seto, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi

Los ejemplos de $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_p$, alquileno, alquenileno o alquinileno incluye

536
535



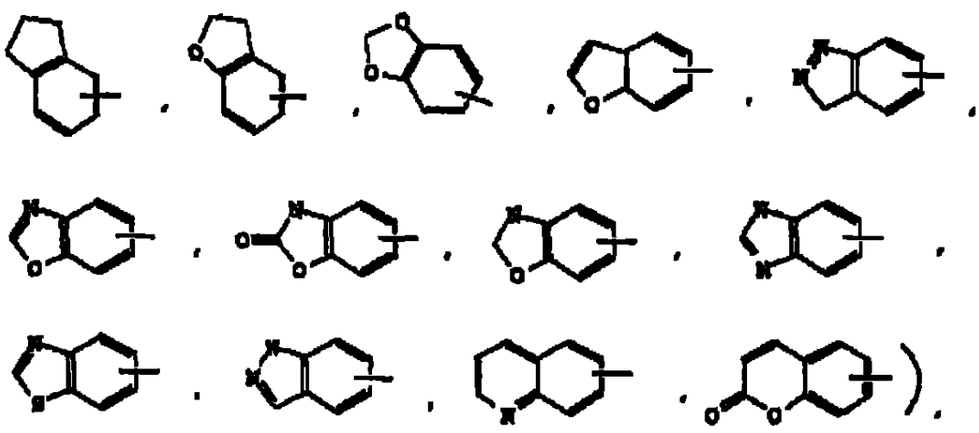


El término "halógeno" o "halo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo así como a CF_3, con cloro y fluor que son los preferidos

El término "ion metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tal como sodio, potasio o litio y iones de metales alcalinotérreos tal como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio

A menos que se indique de otro modo, el término "arilo" como se emplea en la presente solo o

como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono en la porción de anillo (tal como fenilo o naftilo que incluye 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo,



y pueden estar opcionalmente substituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo,

heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarılalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino substituido en donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arılo o cualquiera de los otros compuestos arilos mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-amınocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arılcarbonilamino, arılsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arılsulfonilamino o arılsulfon-aminocarbonilo y/o cualquiera de los grupos R^4 ó los sustituyentes de R^4 expuestos en la presente

A menos que se indique de otro modo, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxı" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores enlazados a un átomo de oxigeno

A menos que se indique de otro modo, el término "amino substituido" como se emplea en la

presente solo o como parte de otro grupo se refiere a amino substituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, tal como tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo Estos sustituyentes se pueden sustituir adicionalmente con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R^4 o sustituyentes R^4 de los mismos como se expone con anterioridad Además, los sustituyentes amino se pueden tomar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual está unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, ó 1-azepinilo, opcionalmente substituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxi

A menos que se indique de otro modo, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los

544
540

grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores enlazados a un átomo de azufre

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

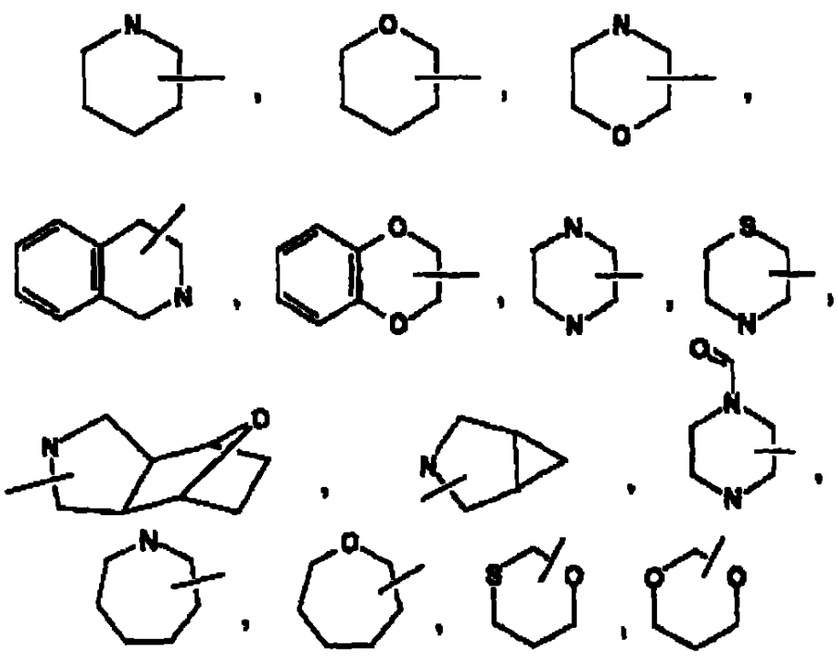
A menos que se indique de otro modo, el término "acilo" como se emplea en la presente por si mismo o como parte de otro grupo, como se define en la presente, se refiere a un radical orgánico enlazado a un grupo carbonilo

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

A menos que se indique de otro modo, el término "cicloheteroalquilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, de 5, 6 ó 7 miembros que incluye 1 a 2 heteroátomos tal

542
541

como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, enlazados a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, donde sea posible, opcionalmente vía el enlazador $(CH_2)_p$ (donde p es 1, 2 ó 3), tal como

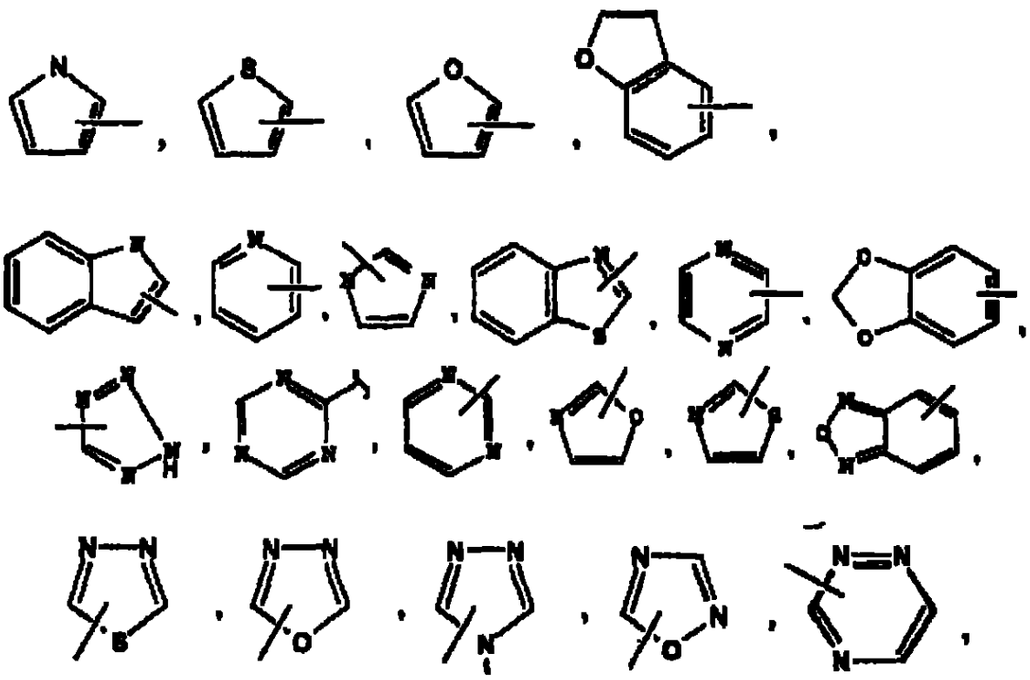


y similares Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes tal como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los grupos R^4, o los sustituyentes R^4 expuestos en la presente Además, cualquiera de los anillos de cicloheteroalquilo se pueden fusionar a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo

A menos que se indique de otro modo, el

543
542

término "heteroarilo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos tal como nitrógeno, oxigeno o azufre y estos anillos fusionados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo), e incluye posibles N-óxidos El grupo heteroarilo puede incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes tal como cualquier de los grupos R^4 ó los sustituyentes R^4 expuestos anteriormente Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen lo siguiente



y similares

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

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo" como se usa en la presente solo como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente enlazado a través de un átomo C o heteroátomo a una cadena -$(CH_2)_p$-, alquileno o alquenileno como se define con anterioridad

El término "polihaloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo "alquilo" como se define con anterioridad, el cual incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5 sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2, CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$

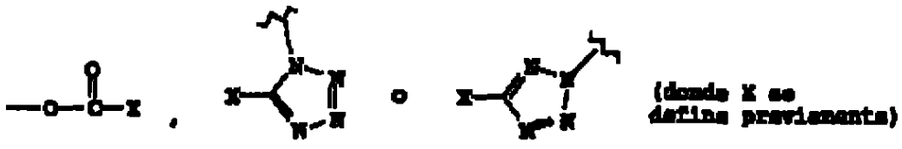
El término "polihaloalquiloxi" como se usa en la presente se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se define anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2O, CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$

SAS
544

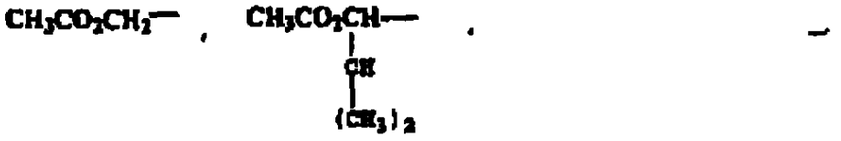
El término "ésteres de profármaco" como se emplea en la presente incluye ésteres de profármaco que se conocen en la técnica para ácidos carboxílicos tal como ésteres de ácido carboxílico similares tal como metilo, etilo, bencilo y similares Otros ejemplos incluyen los siguientes grupos (1-alcanoiloxi)alquilo tal como,



en donde R^a, R^b y R^c son H, alquilo, arilo o aril-alquilo, sin embargo R^aO no puede ser HO, y donde Z^1 es



Los ejemplos de estos ésteres de pro-fármaco incluyen



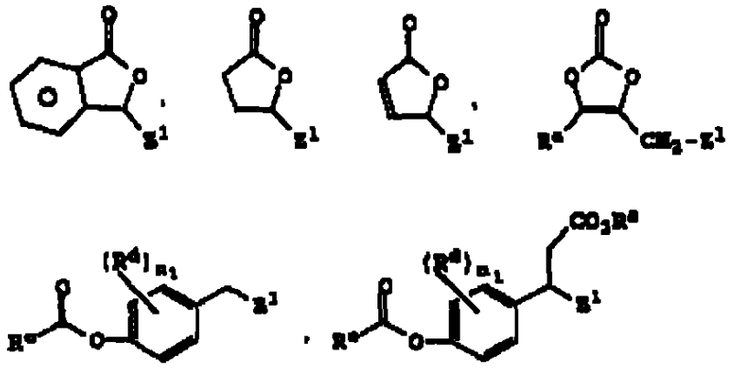
545

545

t-$C_4H_4CO_2CH_2$-, o

$C_2H_5OCOCCH_2$-.

Otros ejemplos de ésteres de pro-fármaco incluyen



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 alcoxi, y n_1 es 0, 1 ó 2

Donde los compuestos de la estructura I están en forma ácida pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como sales de metales alcalinos tal como litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tal como calcio o magnesio así como zinc o aluminio y otros cationes

547
546

tal como amonio, colina, dietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, ya sea en mezcla o en forma pura o substancialmente pura Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo cualquiera o los sustituyentes de R En consecuencia, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o mezclas de los mismos Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de inicio Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o cromatografía

Donde se desea, los compuestos de la estructura I se pueden usar en combinación con otro agente antidiabético (también referido en la presente como "otro agente anti-hiperlipidémico") que se puede administrar oralmente en la misma forma de dosis, en una forma de dosis oral separada o por inyección)

547

548

Se cree que el uso de los compuestos de la estructura I en combinación con otro agente anti-hiperglicémico produce resultados mayores que los posibles de cada uno de estos medicamentos solos y mayor que los efectos anti-hiperglicémicos aditivos, combinados, producidos por estos medicamentos

El otro agente antidiabético puede ser un agente anti-hiperglicémico oral preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de los mismos

Donde el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de la estructura I se emplearán en una relación en peso a biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 1 a aproximadamente 100 1, en forma preferente de aproximadamente 0 5 1 a aproximadamente 2 1

El otro agente antidiabético puede ser de manera preferente también una sulfonil-urea tal como gliburido (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente de los Estados Unidos No 4,379,785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes anti-hiperglicémicos que actúan en el canal dependiente de ATP de las ß-células, con gliburido y glipizida que son las preferidas

548

549

Los compuestos de la estructura I se emplearán en una relación en peso a la sulfonil-urea en el intervalo de aproximadamente 0 01 1 a aproximadamente 100 1, en forma preferente desde aproximadamente 0 2 1 a aproximadamente 10 1

El agente antidiabético oral también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (descrito en la Patente de los Estados Unidos No 4,904,769) o miglitol (descrito en la Patente de los Estados Unidos No 4,639,436), que se puede administrar en la misma forma de dosis oral o en una forma de dosis oral separada

Los compuestos de la estructura I se emplearán en una relación en peso al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 1 a aproximadamente 100 1, en forma preferente de aproximadamente 0 5 1 a aproximadamente 50 1

Los compuestos de la estructura I se pueden emplear en combinación con un agente anti-diabético oral de tiazolidinadiona u otros sintetizadores de insulina (que tienen un efecto de sensibilidad de insulina en los pacientes NIDDM) -tal como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin^{R}, descrito en la Patente de los Estados Unidos No 4,572,912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555

550

549

de Mitsubishi (descrito en la Patente de los Estados Unidos No 5,594,016), GL-262570 de Glaxo-Welcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfzier)

Los compuestos de la estructura I se emplearán en una relación en peso a la tiazolidinadiona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 1 a aproximadamente 100·1, en forma preferente de aproximadamente 0 5 1 a aproximadamente 5 1

La sulfonil-urea y la tiazolidinadiona en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral se puede incorporar en una tableta individual con los compuestos de la estructura I

Los compuestos de la estructura I también se pueden emplear en combinación con un agente anti-hiperglicémico tal como insulina o con péptido-1 tipo glucagon (GLP-1) tal como GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se describe en la Patente de los Estados Unidos No 5,614,492 de Habener, la descripción e la cual se incorpora en la presente por referencia), que se pueden administrar vía dispositivos de inyección, intranasal o por dispositivos transdérmicos o bucales

551

550

Donde estén presentes, la metformina, las sulfonil-ureas, tal como gliburido, glimepirida, glıpirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o insulina se pueden emplear en formulaciones como se describe con anterioridad y en cantıdades de dosis como se indica en la Physıcian's Desk Reference

Donde estén presentes la metformina o sal de la misma se pueden emplear en cantidades dentro del ıntervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg por dıa que se puede administrar en dosis individuales o divididas una a cuatro veces dıariamente

Donde esté presente, la tiazolidinadiona del agente antidiabético, se puede emplear en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 a aproximadamente 2000 mg/dia que se puede administrar en dosis individuales o divididas una a cuatro veces al dia

Donde esté presente, la insulina se puede emplear en formulaciones, cantidades y dosis como se indıca por la Physıcian's Desk Reference

Donde estén presentes, los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones bucales u

552

551

orales, por administración nasal o de manera parenteral como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 y 5,631,224, que se incorporan en la presente como referencia

Al llevar a cabo el método de la invención, se empleará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la estructura I, con o sin otro agente terapéutico, en asociación con un vehiculo o diluyente farmacéutico La composición farmacéutica se puede formular empleando vehiculos sólidos o liquidos convencionales diluyentes y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada Los compuestos se pueden administrar a especies de mamifero 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 preparaciones inyectables La dosis para adultos está preferentemente entre 20 y 2,000 mg por día, que se puede administrar en una dosis individual, o en la forma — de dosis individuales de 1-4 veces por día

Una cápsula tipica para la administración oral contiene compuestos de la estructura I (250

552

555

mg), lactosa (75 mg), y estearato de magnesio (15 mg) La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se empaca en una cápsula de gelatina No 1

Se produce una preparación inyectable típica al colocar de manera aséptica 250 mg de los compuestos de la estructura I en un frasco, asépticamente liofilizados y sellado Para el uso, los contenidos del frasco se mezclan con 2 mL de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable

Se puede determinar la actividad del inhibidor de aP2 en los compuestos de la invención por el uso de un sistema de ensayo in vitro que mide la potenciación de inhibición del aP2 por desplazamiento de un substrato fluorescente de aP2 por el inhibidor Las constantes de inhibición (valores Ki) para los inhibidores de aP2 de la invención se pueden determinar por el método descrito posteriormente

Producción de proteína aP2 humana, recombinante, purificada

Se produce la proteína aP2 humana, recombinante por tecnología de ADN recombinante,

normal En el caso típico, se produce en aP2 por expresión heteróloga en la cepa de E coli BL21 (D52) transformada por el vector pET11a que contiene el ADNc de aP2, humano, de longitud completa (Baxa, C A , Sha, R S , Buelt, M K Smith, A J , Matarese, V , Chinander, L L , Boundy binding proteina purification of the protein and cloning of its complementary DNA Biochemistry 28 8683-8690 and Xu, Z , Buelt, M K , Banaszak, L J , and Bernlohr, D A (1991) Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein J Biol Chem 266 14367-14370) La purificación de aP2 a partir de E coli se lleva a cabo como se describe por Xu, produciendo proteina aP2 esencialmente homogénea con un peso molecular de aproximadamente ~14600 daltons y libre de ácidos grasos endógenos La aP2 purificada es capaz de unirse a un mol de ácido graso libre por mol de proteina Las propiedades de unión y estructurales de la proteina aP2 recombinante se mostraron previamente que son idénticas a la proteina aP2 aislada del tejido adiposo

Ensayo in vitro de inhibidores de aP2 Los inhibidores de aP2 se evalúan en un ensayo de

competición basado en fluorescencia, homogénea usando la proteína aP2 recombinante y el ácido 1,8-anılino-naftalen-sulfónico (1,8-ANS) como el substrato de ensayo Este ensayo de competición se adaptó a partir de procesamientos generalizados descritos previamente (Kane, C D y Bernlohr, D A (1996) Un ensayo simple para las proteínas de unıón a lípıdo, ıntracelulares usando el desplazamiento de ácido 1-anilino-8-sulfónico (1996) Anal Biochem 233 197-204 y Kurian E , Kirk, W R y Prendergast, F G (1996) Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding proteina Biochemistry, 35, 3865-3874) Los métodos dependen del ıncremento de la producción del cuantum de fluorescencia de 1,8-ANS en la unión al sitio de unión al ácido graso de aP2 El ensayo se corre usando concentraciones apropiadas de ınhibıdor, 1,8-ANS, y proteína aP2, a fin de calcular la constante de unión al inhibidor (Ki) para los compuestos que se evalúan El cálculo de Ki se basó en el procedimiento previamente descrito para el cálculo en las constantes de disociación descrita por Kurian Valores de Kı menores indican mayores afinidades de los compuestos que se unen a aP2

En el ensayo como se lleva a cabo para los inhibidores descritos en la presente, se mezcla una serie de alicuotas de aP2 (5 µM) en solución en amortiguador de fosfato de potasio 10 mM (pH 7 0) con una concentración equimolar del compuesto de prueba, seguida por la adición de una série de concentraciones crecientes de 1,8-ANS (de 0 a 5 µM) El ensayo se lleva tipicamente en un formato de placa de 96 pozos con reactivos adicionales usando instrumentación robótica (Packard Multiprobe 104) El valor de fluorescencia para cada prueba se determina usando un lector de placa de fluorescencia de varios pozos Cytofluor-4000 (Perceptive Biosystems) usando la longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 360 nm, o usando otro espectrofluorómetro adecuado En la preparación para el ensayo, los compuestos de prueba se preparan inicialmente a 10 nM en dimetilsulfóxido Todas las diluciones subsecuentes y adiciones de ensayo se hacen en amortiguador de fosfato de potasio de 10 mM, pH 7 0

La cristalografía por rayos X del complejo de inhibidor -aP2 se puede realizar por un experto en la técnica usando las metodologías biofísicas contemporáneas, e instrumentación convencional

~~559~~
556

Estos datos cristalográficos se pueden usar para determinar de manera concluyente si un compuesto usado en la presente invención tiene comprendido el requerimiento estructural necesario para la inhibición de aP2 Un ejemplo de esta determinación cristalográfica de rayos X se presenta a continuación

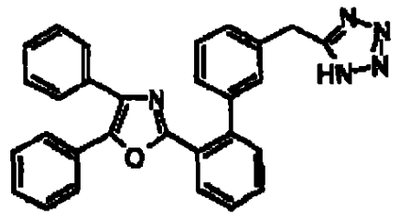
Los cristales de aP2 vueltos complejos con los inhibidores se hacen crecer tipicamente por el método de dejar colgar La aP2, a 8 3 mg/ml, se pre-compensó con 1-5 mM del inhibidor en Tris-HCl 0 1 M, pH 8 0, 1 % p/v DMSO durante cuatro horas. Gotas de 2 µl que contienen la proteína y la solución de depósito compensadas a una relación de 1 1 en tiras de cubierta de plástico y se pusieron en equilibrio contra un depósito de 1 ml que contiene sulfato de amonio 2 6-3 0 M en Tris-HCl 0 1 M, pH 8 0 Los cristales aparecieron típicamente en 2-3 días y alcanzaron el tamaño máximo en el espacio de 2 semanas Los datos se recolectaron típicamente en un cristal individual congelado instantáneamente (Oxford Cryosystems) usando un ánodo de rotación Rigaku y un detector de placa de imagen R-axis II de un detector de área de varios alambres, Bruker La difracción de los cristales aP2 fue excelente Se

observó consistentemente la difracción que es mejor que la resolución de 2 0 Å frecuentemente más allá de una resolución de 1 5 Å Se procesaron los datos ya sea con DENZO/SCALEPACK (datos R-axis II) o Xengen (datos Bruker) Se usó el XPLOR para el refinamiento de la estructura y la construcción del modelo se hizo usando el paquete de modelaje molecular CAHIN Después de una corrida individual de refinamiento, el examen del mapa F_o-F_c mostró típicamente construcción fácil del inhibidor en una cavidad de unión de aP2 Se continuaron el ajuste de interactivo y refinamiento hasta que no o se observó por más tiempo mejora en el mapa de densidad electrónica o R-libre

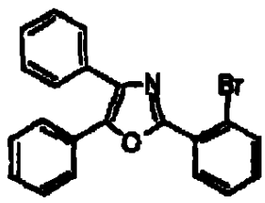
Los siguientes ejemplos de trabajo representan modalidades preferidas de la invención

559
558

Ejemplo 1



A



Una solución de ácido 2-bromo-benzoico (21 8 g, 108 mmol), 4-dimetil-amino-piridina (1 g, 8 19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22 6 g, 118 mmol) y benzoina (20 g, 94 2 mmol) en diclorometano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el cetoéster como un aceite incoloro (36 g).

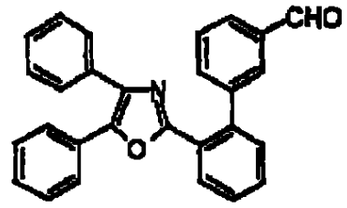
Se agitó a reflujo durante 1 5 horas una mezcla del cetoéster (36 g, 94 2 mmol) y acetato de amonio (36 g, 471 mmol) en ácido acético glacial (350 mL) La mezcla de reacción se enfrió, se eluyó

560

559

con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio, acuosa (2 x 100 mL), y salmuera (100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para obtener un aceite amarillo-naranja El producto crudo se recristalizó a partir de metanol caliente para obtener el compuesto del título como un sólido completamente blanco (21 6 g, 61 %)

B.

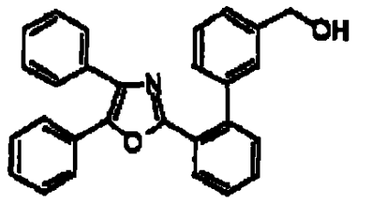


Se burbujeó el nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (1 48 g, 3 93 mmol), ácido 3-formil-fenil-borónico (766 mg, 5 11 mmol) y carbonato de sodio acuoso (3 2 mL, 2 M, 6 4 mmol) en tolueno (10 mL) y etanol (4 2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (150 mg, 0 13 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se

561
560

enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de 1 9 a 2 8 de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (800 mg, 51 %)

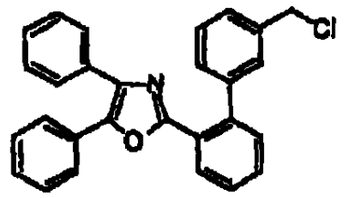
C.



Se adicionó borohidruro de sodio (19 mg, 0 5 mmol) lentamente a una solución del compuesto de la Parte B (494 mg, 1 23 mmol) en metanol anhidro (2 mL) a 0°C La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y luego se calentó a temperatura ambiente El pH se ajustó a 2 con HCl concentrado y se concentró El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (360 mg, 89 %)

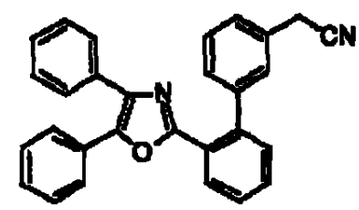
562
561

D



A una solución agitada del compuesto de la parte C (7 5 g, 18 6 mmol) en dioxano (62 mL) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de zinc (78 mg, 0 54 mmol) seguido por cloruro de tionilo (2 74 mL, 37 5 mmol) La mezcla se agitó durante una 1 hora y se concentró El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto del titulo como un aceite viscoso (8 0 g, 100 %)

E

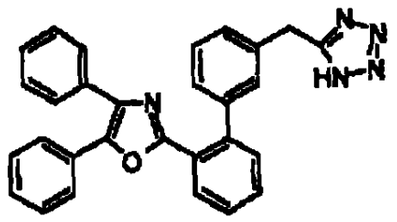


Se agitó a reflujo durante 14 horas una solución del compuesto de la parte D (8 0 g, 18 6

563
562

mmol) y cianuro de sodio (1 39 g, 28 2 mmol) en acetonitrilo (75 mL) y agua (7 mL) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró El residuo se dividió entre diclorometano y agua La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de 5·95 a 15 85 acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6, 4 g, 83 6 %)

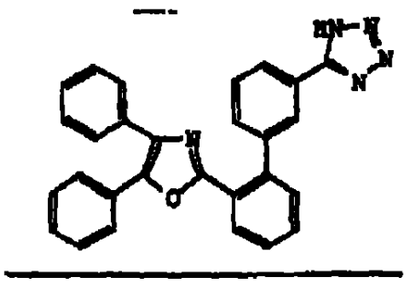
F



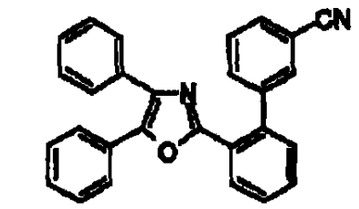
Una solución del compuesto de la Parte E (6 18 g, 15 0 mmol) y azidotrimetilestaño (4 32 g, 21 0 mmol) en xileno (50 mL) se sometió a reflujo durante 18 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (150 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo

con un gradiente gradual de 3 7 a 5 5 de acetato de etilo/hexano y luego con diclorometano/metanol 95 5 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5 96 g, 87 %) El compuesto se puede recristalizar a partir de etanol caliente

Ejemplo 2



A

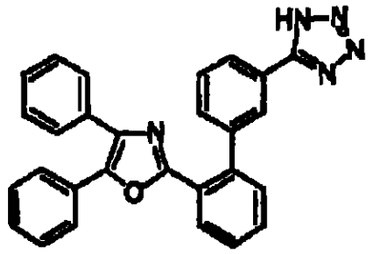


El compuesto de la Parte B del Ejemplo 1 (401 mg, 1 mmol) se adicionó a una solución de tetracloruro de silicio (170 mg, 115 µL, 1 mmol) y azida sódica (195 mg, 3 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a 0°C La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego a 50°C y se

563
564

agitó durante 24 horas La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada acuosa de carbonato de sodio El pH de la mezcla se ajustó entre 9-10 con solución de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo en un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 3 97 a 5 95, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (200 mg, 50 %)

B.

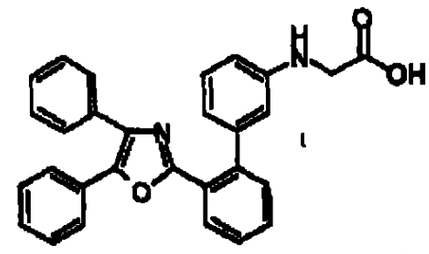


Se calentó a 100°C durante 18 horas una solución del compuesto de la Parte A (199 mg, 0 5 mmol) y azidotrimetilestaño (145 mg, 0 7 mmol) en xileno (5 mL) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (8 mL), se

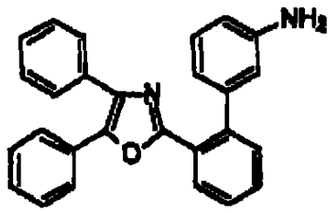
566
565

agitó durante 30 minutos, se filtró y se concentró La cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 4 y luego con diclorometano/metanol/ácido acético 95 5 0 15 dio el producto impuro La purificación adicional por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 1 4 a 1 1 y luego con diclorometano/metanol de 95 5 a 90 10 dio el compuesto del título como una espuma (70 mg, 32 %)

Ejemplo 3



A

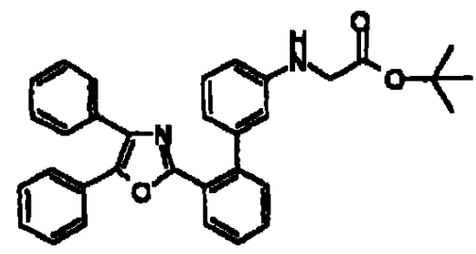


Se burbujeó nitrógeno a través de una

567
566

solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (5 g, 13 29 mmol), ácido 3-amino-fenil-borónico (2 37 g, 17 29 mmol) y carbonato de sodio (11 mL, 2 M, 22 mmol) en tolueno (40 mL) y etanol (15 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (508 mg, 0 43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre éter dietílico y agua La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 3 para dar el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (2 56 g, 49 %)

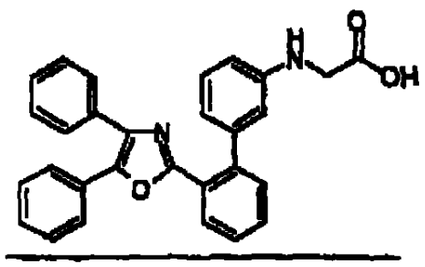
B



A una suspensión espesa del compuesto de la Parte A (2 56 g, 6 60 mmol) y carbonato de potasio (918 mg, 6 60 mmol) en dimetil-formamida anhidra (20

mL) se adicionó bromoacetato de ter-butilo (975 µL, 6 60 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas Se adicionó bromoacetato de ter-butilo adicional (150 µL, 1 01 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 horas La reacción se dividió entre éter dietílico y solución acuosa de bicarbonato de sodio La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano 15 85 para dar el compuesto del título como una espuma (2 230 g, 67 %)

C

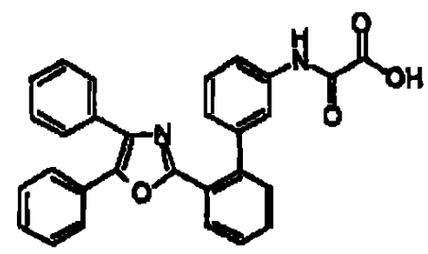


Una solución del compuesto de la Parte B (2 230 g, 4 4 mmol) en ácido trifluoroacético (15 mL) y diclorometano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua La capa acuosa se hizo básica con

569
568

NaOH 1 N y luego el pH se ajustó entre 3-4 con solución de ácido cítrico al 10 % La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con metanol/diclorometano 7 93 para dar una espuma aceitosa que se trituró a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (1 692 g, 86 %)

Ejemplo 4

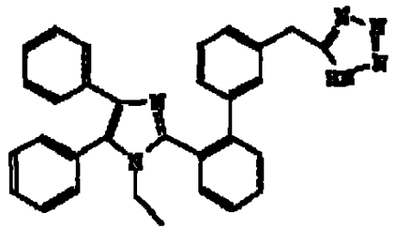


A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 3 (149 mg, 0 38 mmol) en diclorometano (2 mL) se adicionó diisopropiletilamina (100 µL), seguido por cloruro de etil-oxalilo (147 µL, 0 42 mmol) La reacción se agitó durante 2 horas, se dividió entre acetato de etilo y HCl acuosa (1 N) La capa orgánica se lavó con agua, solución saturada

~~570~~
569

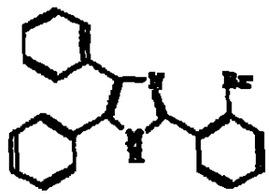
de bicarbonato de sodio, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar obtener el producto crudo como una espuma amarillo-café (189 mg) A una solución del éster crudo en metanol (3 mL) se adicionó gota a gota NaOH acuoso (aproximadamente 800 µL, 1 N) hasta que la solución llegó a ser turbia Se formó el precipitado después de una agitación de la solución durante la noche La reacción se dividió entre acetato de etilo y HCl acuoso (1 N) La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se trituró con acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título como un sólido completamente blanco (118 mg, 67 %)

Ejemplo 5



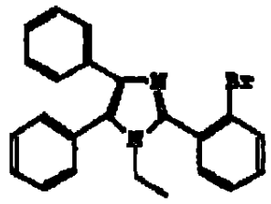
571
570

A



Se trató una mezcla de bencilo (10 g, 47 6 mmol) y acetato de amonio (44 g, 564 mmol) en ácido acético glacial (260 mL) con 2-bromobenzaldehído (5 5 mL, 47 6 mmol) y se agitó a 105°C durante 3 horas La mezcla de reacción se enfrió, se eluyó con agua, y el precipitado se filtró El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se trituró a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido completamente blanco (16 55 g, 93 %)

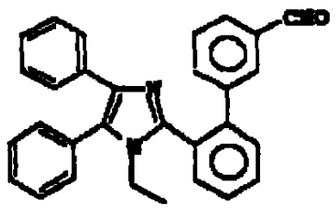
B



372
571

A una solución del compuesto de la Parte A (2 5 g, 6 67 mmol) y yoduro de etilo (1 15 g, 7 3 mmol) en dimetilformamida anhidra (17 mL) se adicionó carbonato de potasio (922 mg, 6 67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se dividió entre acetato de etilo/agua La capa orgánica se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto del titulo como un semi-sólido (2 5 g, 94 %)

C.

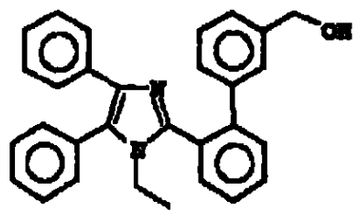


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte B (2 0 g, 4 96 mmol), ácido 3-formil-fenil-borónico (966 mg, 6 44 mmol) y carbonato de sodio acuoso (4 mL, 2 M, 8 mmol) en tolueno (15 mL) y etanol (8 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se

573
572

adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (190 mg, 0 16 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 36 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 1 9 a 2 8 para dar el compuesto del título como un aceite (1 7 g, 80 %)

D.

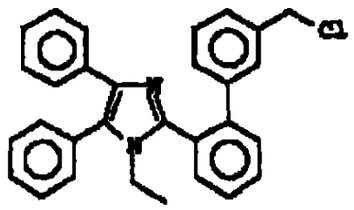


Se adicionó lentamente borohidruro de sodio (57 mg, 1 51 mmol) a una solución del compuesto de la Parte C (900 mg, 2 1 mmol) en metanol anhidro (5 mL) a 0°C La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C Se adicionó borohidruro de sodio adicional (57 mg, 1 51 mmol) y la agitación se continuó durante 2 horas y luego la mezcla de reacción se calentó a

524
573

temperatura ambiente La mezcla se dividió entre acetato de etilo/cloroformo y agua La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (650 mg, 72 %)

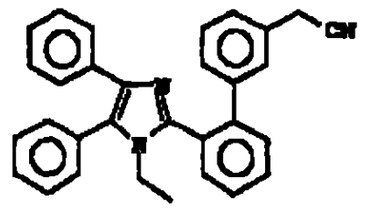
E



A una solución agitada del compuesto de la Parte D (645 mg, 1 5 mmol) en dioxano (8 mL) a temperatura ambiente se adicionó cloruro de zinc (6 mg, 0 045 mmol) seguido por cloruro de tionilo (220 µL, 3 0 mmol) La reacción se agitó durante 1 hora y se concentró El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 %, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma (650 mg, 95 %)

575
574

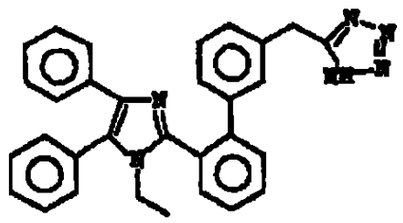
F



Una solución del compuesto de la Parte E (600 mg, 1 34 mmol) y cianuro de sodio (92 mg, 1 88 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y agua (400 µL) se agitó a reflujo durante la noche Se adicionó cianuro de sodio adicional (92 mg, 1 88 mmol) en agua (400 µL) y el reflujo se continuó durante 6 horas Se adicionó cianuro de sodio adicional (50 mg, 1 01 mmol) en agua (400 µL) y el reflujo se continuó durante 2 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró El residuo se dividió entre diclorometano y agua La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 10 90 a 30 70 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 51 %)

576
575

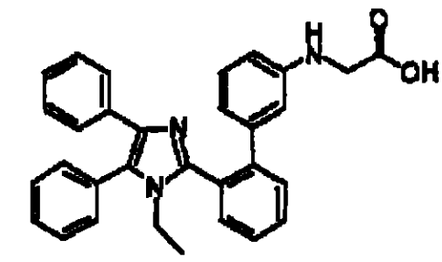
G



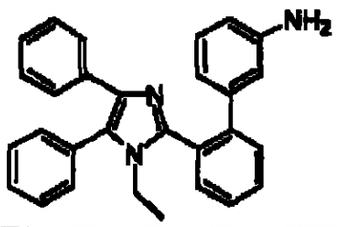
Una solución del compuesto de la Parte F (255 mg, 0 58 mmol) y azidotrimetilestaño (167 mg, 0 81 mmol) en xileno (2 mL) se calentó a 130°C durante la noche La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (8 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos El precipitado blanco lechoso se filtró y el filtrado se concentró El producto crudo se purificó por cromatografia instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 1 1 y luego con diclorometano/metanol 95 5 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (216 mg, 77 %)

~~577~~
576

Ejemplo 6



A

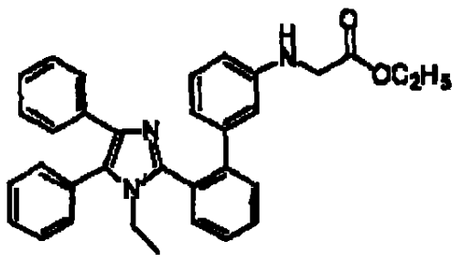


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte B del Ejemplo 5 (1 0 g, 4 96 mmol), ácido 3-aminofenil-borónico (442 mg, 3 22 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2 mL, 2 M, 4 mmol) en tolueno (7 mL) y etanol (4 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (95 mg, 0 08 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre

578
577

$MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 2 8 a 3 7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg, 39 %)

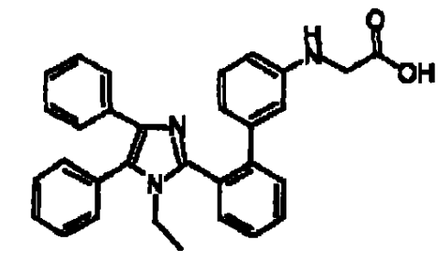
B



La mezcla del compuesto de la Parte A (400 mg, 0 96 mmol), diisopropiletilamina (333 µL, 1 92 mmol), y etilbromoacetato (95 µL, 0 86 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 2 8 a 3 7, para dar el compuesto del título como una espuma (400 mg, 83 %)

529
578

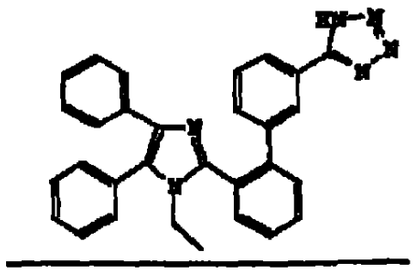
C



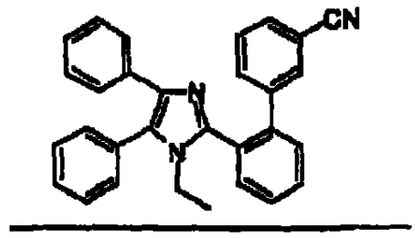
Una solución del compuesto de la Parte B (400 mg, 0 77 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (2 3 mL, 1 N, 2 3 mmol) y metanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas La mezcla de reacción se concentró a una suspensión blanca en un baño de agua a 30°C La suspensión se disolvió en agua destilada El pH se ajustó a 4 por ácido cítrico acuoso (1 N) El precipitado blanco se disolvió en acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma (350 mg, 96 %)

580
579

Ejemplo 7



A

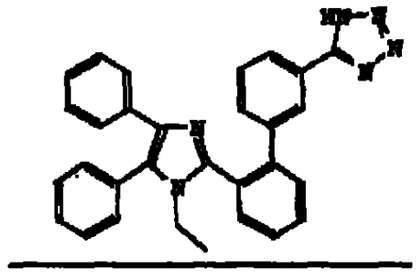


Se adicionó el compuesto de la Parte C del Ejemplo 5 (214 mg, 0 5 mmol) a una solución de tetracloruro de silicio (58 µL, 0 5 mmol) y azida de sodio (98 mg, 1 5 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a 0°C La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego a 50°C y se agitó durante 48 horas La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada acuosa de carbonato de sodio El pH de la mezcla se ajustó entre 9-10 con solución de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo dos veces Las capas orgánicas combinadas se lavaron

584
580

con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 15 85 a 20 80 para dar el compuesto del titulo como una espuma (56 mg, 26 %)

B

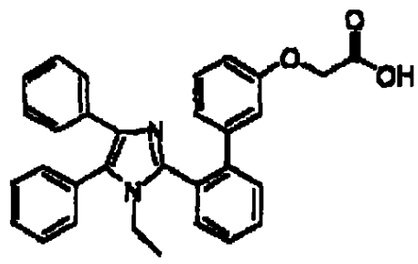


Se calentó una solución del compuesto de la Parte A (50 mg, 0 11 mmol) y azidotrimetilestaño (34 mg, 0 16 mml) en xileno (3 mL) a 100°C durante 48 horas La mezcla de reacción se concentró para remover todo el xileno Se adicionó xileno fresco (250 µL) y azidotrimetilestaño (34 mg, 0 16 mmol) y la mezcla se calentó a 130° durante la noche La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (8 mL), se agitó durante 30 minutos, se filtró y se concentró La cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo en un

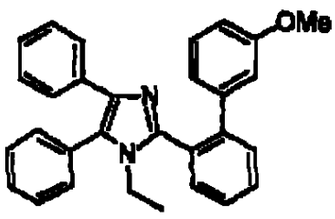
582
581

gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 1 4 a 1 1 y luego con diclorometano/metanol de 95 5 a 90 10 dio el compuesto del título como una espuma (45 mg, 87 %)

Ejemplo 8



A

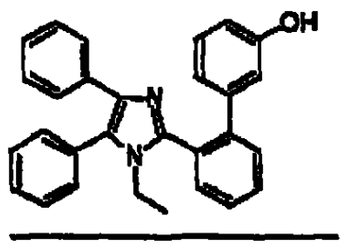


Se burbujeó nitrógeno a partir de una solución del compuesto de la parte B del Ejemplo 5 (4 925 g, 17 2 mmol), ácido 3-metoxi-fenil-borónico (3 50 g, 23.0 mmol) y carbonato de sodio-acuoso 2 M (14 mL) en tolueno (50 mL) y etanol puro (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (795

583
582

mg, 0 68 mml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo/hexano éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 3 para dar el compuesto del título como una espuma amarilla clara (7 34 g, 99 %)

B.

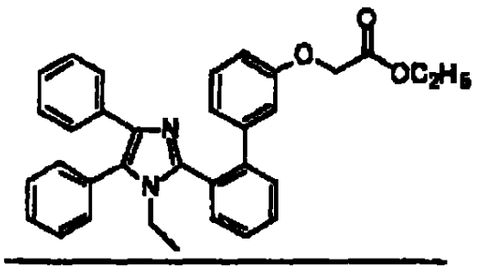


Una solución del compuesto de la Parte A (7 341 g, 17 07 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) a 0°C se adicionó tribromuro de sodio en diclorometano (38 mL, 1 M, 38 mmol) La reacción se agitó durante 1 5 horas, se enfrió rápidamente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$

584
583

anhidro, se filtró rápidamente y se concentró El sólido se trituró con éter/acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3 156 g, 91 % de pureza) El líquido madre se concentró y purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 15 85 para dar el compuesto del título que se trituró a partir de éter/diclorometano para dar un sólido blanco (626 mg, > 95 % de pureza)

C

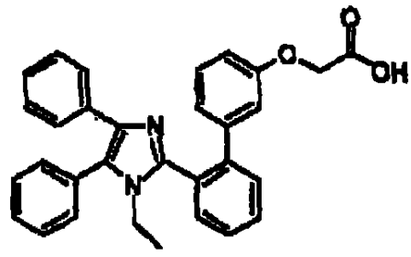


Una suspensión espesa del Compuesto de la Parte B (91 % puro, 3 15 g) en dimetilformamida anhidra (35 mL) se calentó para disolver parcialmente el fenol La mezcla se enfrió a 30°C y se adicionó carbonato de potasio (920 mg, 6 6 mmol) seguido por bromoacetato de etilo (1 35 mL, 12 12 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura

583
584

ambiente durante 24 horas Se adicionó carbonato de potasio adicional (920 mg, 6 6 mmol) y bromoacetato de etilo (1 35 mL, 12 12 mmol) y se continuó la agitación durante 40 horas La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del titulo como una espuma blanca (2 678 g, 77 %)

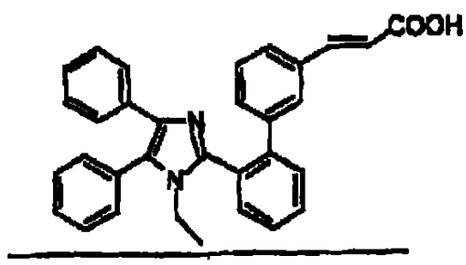
D



Se trató con solución de hidróxido de sodio (13 mL, 1 N, 13 mmol) una solución del compuesto de la Parte C (2 670, 5 31 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 45 minutos La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con solución

acuosa de ácido cítrico (25 mL, 10 %) La mezcla se diluyó con agua (120 mL) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2 533 g, 100 %)

Ejemplo 9



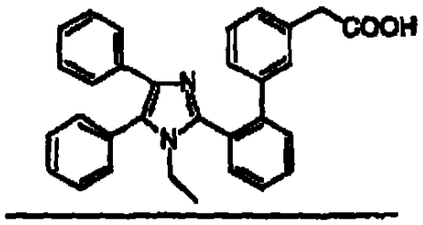
Se adicionó gota a gota fosfonato de trietilo (201 µL, 1 28 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (52 mg, 1 28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por adición lenta del compuesto de la parte C del Ejemplo 5 (500 mg, 1 16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas El hidruro de sodio adicional (20 mg, 0 50 mmol) se adicionó y se continuó la agitación durante 1 hora La mezcla de reacción se

~~567~~
586

dividió entre éter dietílico y agua La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 3 7 para dar el éster etílico del Ejemplo 9 (167 mg, 29 %)

Se hidrolizó una porción del éster durante la elaboración La capa acuosa anterior se acidificó con ácido cítrico acuoso a pH 2 El sólido separado se extrajo con éter La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de metanol/diclorometano 2 98 a 1 9, para dar el compuesto del título como una espuma (30 mg, 6 %) El compuesto del título también se obtuvo fácilmente por la hidrólisis básica del éster intermedio

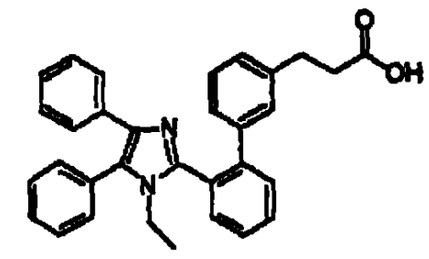
Ejemplo 10



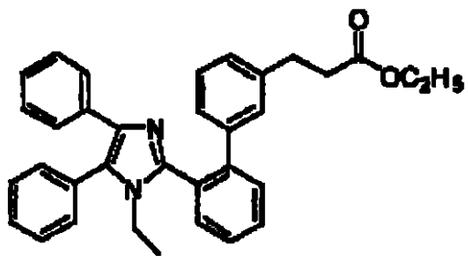
588
587

Una solución del compuesto de la Parte F del Ejemplo 5 (44 mg, 0 1 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (250 µL, 10 N, 2.5 mmol) y etanol (2 mL) se sometió a reflujo durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dısolvió en agua El pH se ajustó a 4 por ácido acético El precipitado se filtró y se disolvió en cloroformo La solución acuosa se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purıficó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 2·8 y luego con dıclorometano/metanol durante 95 5 a 90 10 para dar el compuesto del título como una espuma (34 mg, 62 %)

Ejemplo 11

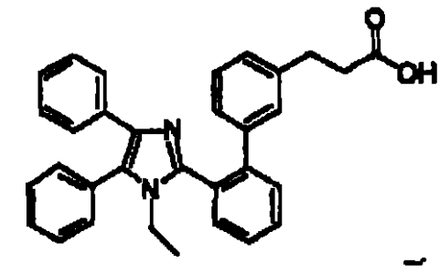


A



Una suspensión espesa del éster descrito en el Ejemplo 9 (100 mg, 0 20 mmol) y paladio al 10 % en carbono (20 mg) en metanol (3 mL) se agitó en un agitador par bajo hidrógeno (2 81 kg/cm^2 (40 psi)) durante 2 horas La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita 525 y se concentró para dar el compuesto del título como aceite incoloro (100 mg, 98 %)

B.

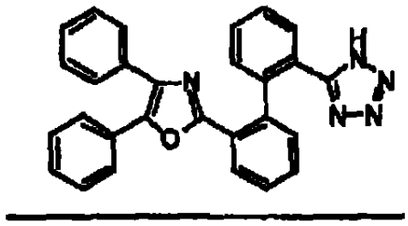


Se sometió a reflujo durante 48 horas una solución del compuesto de la Parte A (100 mg, 0 2

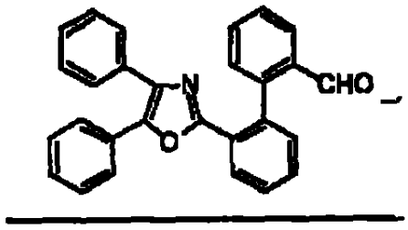
590
589

mmol) en hidróxido de potasio acuoso (600 µL, 2N, 1 2 mmol) y tetrahidrofurano (2 mL) La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua El pH se ajustó a 2 por HCl acuoso (1 N) El precipitado blanco se extrajo en acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar una espuma El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de diclorometano/metanol de 98 2 a 95 5 para dar el compuesto del título como una espuma (32 mg, 34 %)

Ejemplo 12



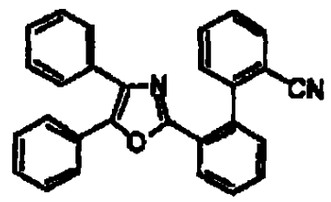
A



~~591~~
590

Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (10 g, 26 57 mmol), ácido 1-formil-fenil-borónico (5 18 g, 34 55 mmol) y carbonato de sodio acuoso (21 25 mL, 2 M, 42 5 mmol) en tolueno (70 mL) y etanol (27 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (1 g, 0 86 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo/agua La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 1 19 a 2 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (6 11 g, 57 3 %) También se recolectaron fracciones menos puras de 2 84 g

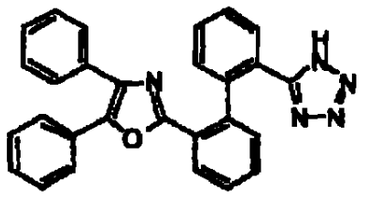
B



Se adicionó el compuesto de la Parte A (1 g, 2 49 mmol) a una solución de tetracloruro de silicio (285 µL, 2 49 mmol) y azida de sodio (0 486 g, 7 47 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) a 0°C La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego a 50°C y se agitó durante 18 horas La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de acetato de etilo solución acuosa saturada de carbonato de sodio El pH de la mezcla se ajustó entre 9-10 con solución de carbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron al compuesto del titulo como un aceite amarillo (1 06 g, 107 %)

593
592

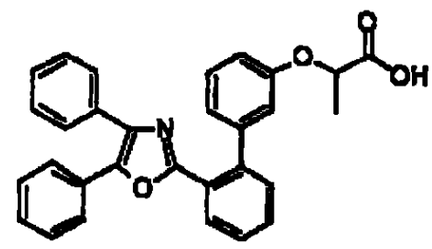
C



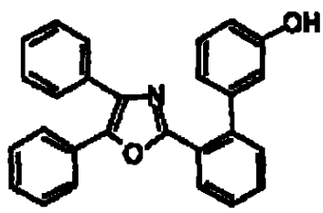
Se sometió a reflujo durante 18 horas una solución del compuesto de la Parte B (0 20 g, 0 50 mmol) y azidotrimetilestaño (0 140 g, 0 70 mmol) en p-xileno (2 mL) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 8 2 a diclorometano/metanol/ácido acético de 9 1 0 5 para dar el compuesto del título como un sólido (0 107 g, 48 6 %)

594
593

Ejemplo 13



A.



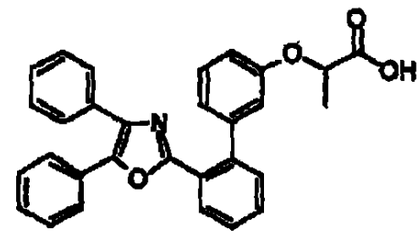
A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (7 52 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) a -78°C se adicionó gota a gota n-butıl-lıtio en hexano (9 3 mL, 2 5 N, 23 25 mmol) La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido por la adición de bromuro de zinc sublimado (5 2 g, 23 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) A esta solución azul se adicionó O-t-butildımetilsilil-3-yodofenol (6 7 g, 21 1 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) seguido por Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1 2 g, 0 96 mmol) La reacción se agitó a -78°C durante 30

590
594

minutos y luego a temperatura ambiente durante 20 horas La mezcla de reacción se enfrio rápidamente con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico tres veces Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para tener un aceite ámbar crudo

A una solución del aceite ámbar crudo en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se adicionó gota a gota cloruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (25 mL, 1 M, 25 mmol) La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió rápidamente con solución de cloruro de amonio, acuosa, saturada y se extrajo con éter dietílico tres veces Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada, acuosa de cloruro de amonio, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 2 8 para dár el compuesto del título como una espuma amarilla (4 6 g, 59 %)

B

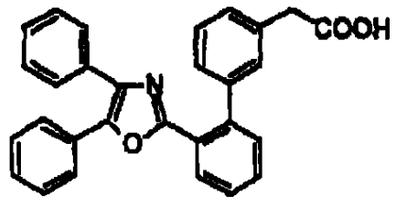


A una suspensión espesa del compuesto de la Parte A (200 mg, 0 51 mmol) y carbonato de cesio (217 mg, 0 67 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 mL) se adicionó 2-bromopropionato de etilo (121 mg, 0 67 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para obtener el éster crudo como un aceite amarillo

Una solución del éster crudo en solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mL, 1 N) y dioxano (5 mL) se sometió a reflujo durante 20 minutos La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1 con $\bar{H}Cl$ (1 N) La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y

se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol 75 25 para dar el compuesto del título como un polvo completamente blanco (208 mg, 88 %)

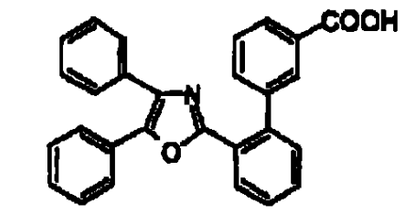
Ejemplo 14



Se sometió a reflujo durante 5 horas una solución del compuesto de la Parte E del Ejemplo 1 (165 mg, 0 4 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (1 mL, 10 N, 10 mmol) y etanol (3 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua El pH se ajustó a 4 por ácido acético El precipitado se filtró y se disolvió en cloroformo La solución orgánica se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido completamente blanco (95 mg, 55 %)

598
597

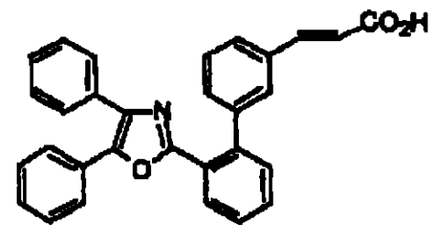
Ejemplo 15



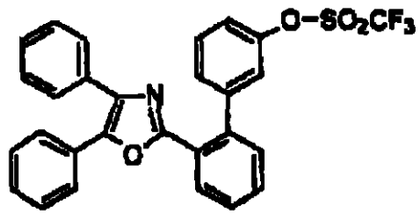
A una solución del compuesto de la Parte C del Ejemplo 1 (75 mg, 0 18 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) a 0°C se adicionó ácido sulfámico (19 mg, 0 18 mmol) como un sólido A esta solución fria se adicionó gota a gota una solución de clorito de sodio (20 mg, 0 18 mmol) en agua (2 mL) durante 10 minutos La reacción se agitó durante 1 hora y luego se dividió entre éter y salmuera La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 2 8 a metanol/diclorometano de 5:95 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (53 mg, 71 %)

599
598

Ejemplo 16



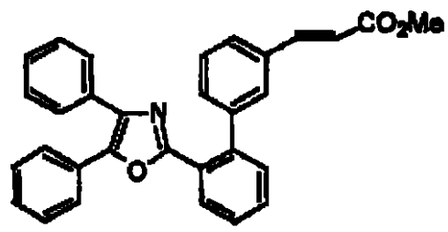
A



A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 13 (389 mg, 1 mmol) y trietilamina (420 µL, 3 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0°C se adicionó lentamente anhídrido tríflico (185 µL, 1 1 mmol) La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 4 para dar el compuesto del título como un aceite café (485 mg, 93 %)

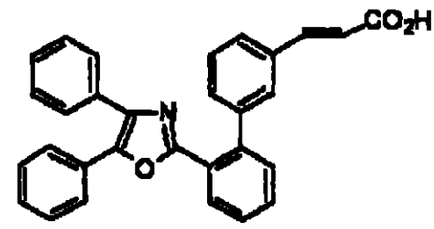
600
594

B



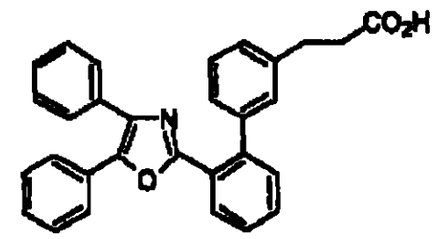
Se sometió a reflujo durante la noche a 100°C una mezcla del compuesto de la Parte A (485 mg, 0 93 mmol), trietılamina (142 µL, 1 02 mmol), 1,3-bis(difenil-fosfino) propano (11 mg, 0 02 mmol), acrilato de metilo (167 µL, 1 86 mmol) y acetato de paladio (5 2 mg, 0 02 mmol) en dimetilformamida (10 mL) La mezcla de reacción se enfrio a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano La capa orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso, salmuera, agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etılo/hexano 15 85 para dar el compuesto del título como un polvo completamente blanco (234 mg, 55 %)

C.



Se sometió a reflujo durante 0 5 horas una solución del compuesto de la Parte B (234 mg, 0 51 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) e hidróxido de sodio (5 mL, 1 M, 5 mmol) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó el pH a 2 con solución de HCl (1 M), y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (198 mg, 87 %) p f 190-192°C

Ejemplo 17

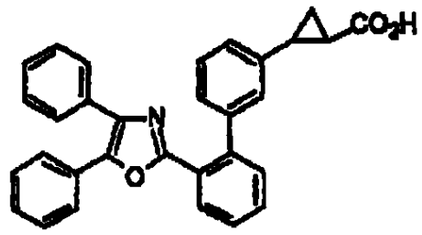


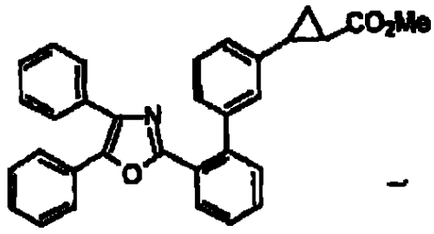
602
601

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno una suspensión espesa del compuesto de la Parte C del Ejemplo 16 (136 mg, 0 31 mmol) y paladio al 10 % en carbono (100 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) La reacción se filtró y se concentró El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (124 mg, 90 %) p f 91-93°C

Ejemplo 18

A.

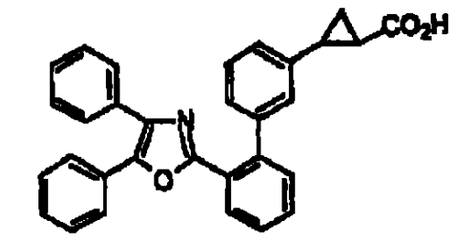




Se adicionó 1-metil-3-nitro-1-

nitrosoguanidina a una mezcla de éter y solución acuosa de hidróxido de potasio a 0°C La capa de éter amarillo se decantó en un matraz que contiene hidróxido de potasio sólido enfriado a 0°C El éter se decantó de una solución del compuesto de la Parté B del Ejemplo 16 en diclorometano a 0°C Se adicionó acetato de paladio a esta mezcla y la reacción se agitó durante 12 horas La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita 525 y el filtrado se concentró para dar un aceite café El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 4 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (90 mg g, 92 %)

B

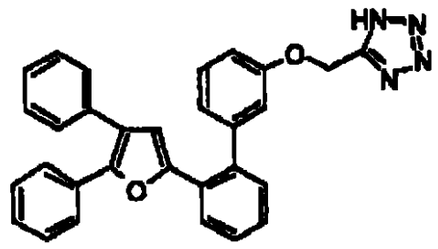


Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de la parte A (90 mg, 0 203 mmol)

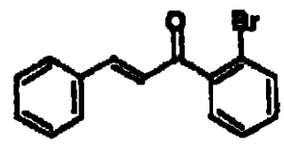
604
603

e hidróxido de litio (9 mg, 0 223 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 ml) Se acidificó con HCl concentrado a pH < 7, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 4 6 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (82 mg, 88 %)

Ejemplo 19



A

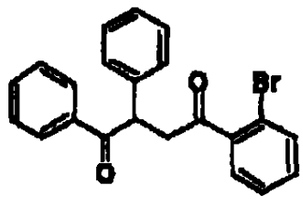


A una solución de 2'-bromoacetofenona (6 7 mL, 50 mmol) e hidróxido de potasio (14 03 g, 150

605
604

mmol) en metanol (100 mL) se adicionó en benzaldehido (15 3 mL, 150 mmol) a temperatura ambiente La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se vertió a una mezcla de ácido acético y agua (1 2, 300 mL) a 0°C La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución insaturada acuosa de cloruro de amonio, salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se destiló bajo vacío para remover el benzaldehído El resíduo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexano 9 11 para dar el compuesto del título como aceite amarillo claro (10 4 g, 72 %)

B

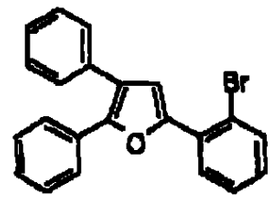


Una solución del compuesto de la Parte A (9 18 g, 31 9 mmol), benzaldehído (3 4 mL, 33 5 mmol), dimetilamino (2 6 mL, 18 5 mmol) y yoduro de 3,4-dimetil-5-(2-hidroxietil)tiazolio (1 82 g, 6 4

606
605

mmol) en etanol (45 mL) se sometió a reflujo durante 40 horas La solución roja naranja se evaporó bajo presión reducida para remover el etanol El residuo se disolvió en diclorometano (200 mL) La capa orgánica se lavó con HCl diluido (1 M, 200 mL), solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (200 mL), agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El residuo rojo naranja se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente gradual de 50 % a 66 % de diclorometano en hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (9 80 g, 78 %)

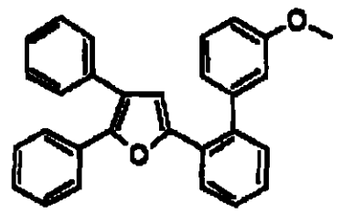
C



Una solución del compuesto de la parte B (1 31 g, 3 34 mmol) y eterato dietílico de trifluoruro de boro (0 42 mL, 3 34 mmol) en tolueno (15 mL) se sometió a reflujo durante 3 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexano (250 mL) La capa orgánica

se lavó con solución saturada, acuosa de bicarbonato de sodio (200 ml), agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El aceite amarillo claro se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexano 1 9 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1 10 g, 88 %)

D

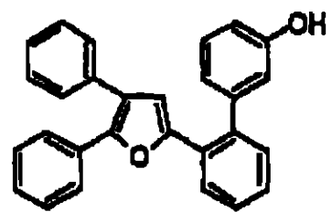


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte C (1 0 g, 2 66 mmol), ácido 3-metoxı-fenilborónico (526 mg, 3 46 mmol) y carbonato de sodio (9 3 mL, 2 M, 18 6 mmol) en tolueno (7 mL) y etanol (2 8 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (100 mg, 0 086 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas bajo nitrógeno La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) Las capas

607

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexano 1.3 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1 01 g, 94 %)

E

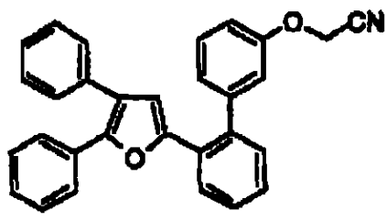


A una mezcla del compuesto de la parte D (791 mg, 1.97 mmol) y yoduro de litio (3.95 g, 29.5 mmol) se adicionó dimetilformamida (7 mL) a temperatura ambiente La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 170°C durante la noche bajo argón, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 35 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (80 mL), agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de

609
608

etilo/hexano 1 3 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (651 mg, 85 %)

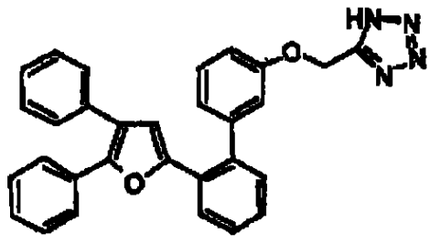
F



A una solución del compuesto de la parte E (378 mg, 0 95 mmol) en dimetilformamida anhidra (2 5 mL) se adicionó hidruro de sodio (38 mg, 60 %, 0 95 mmol) la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos seguido por la adición de bromoacetonitrilo (0 10 mL, 1 44 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 40 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada, acuosa de bicarbonato de sodio (80 mL), agua, y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexano 1 9 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (306 mg, 75 %)

610
609

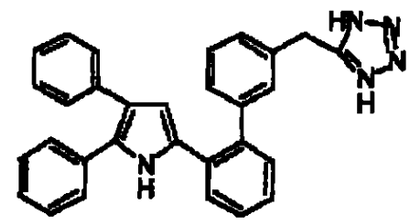
G



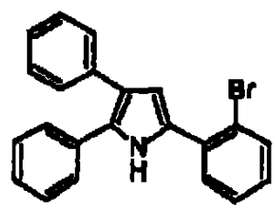
A una solución del compuesto de la Parte (174 mg, 0 41 mmol) y azidotrimetilestaño (126 mg, 0 61 mmol) en tolueno (2 mL) se sometió a reflujo durante la noche La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL), se agitó durante 30 minutos, y se concentró El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con metanol/acetato de etilo 1 9 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, 57 %)

GH
610

Ejemplo 20



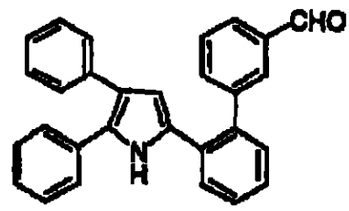
A



Una solución del compuesto de la Parte B del Ejemplo 19 (787 mg, 2 0 mmol) y acetato de amonio (800 mg, 10 4 mmol) en ácido acético (5 mL) se sometió a reflujo, protegida por un tubo de secado, durante 3 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso, saturado y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, en gel de silice, eluyendo con diclorometano/hexano 11 39, para dar el compuesto del titulo como una espuma blanca (508 mg, 68 %)

612
611

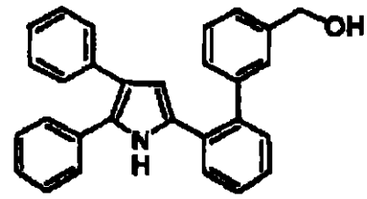
B



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (775 mg, 2 07 mmol), ácido 3-formil-fenil-borónico (405 mg, 2 7 mmol) y carbonato de sodio acuoso (3 3 mL, 2 M, 6 6 mmol) en tolueno (5 5 mL) y etanol (2 2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (80 mg, 0 07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo dos veces Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/hexano 2 1 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (598 mg, 72 %)

-615
613

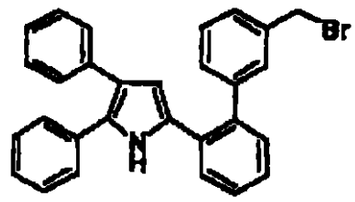
C



Se adicionó lentamente borohidruro de litio en tetrahidrofurano (0 5 mL, 2 M, 1 mmol) a una solución del compuesto de la parte B (495 mg, 1 24 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente bajo argón La reacción se agitó durante 30 minutos, se enfrió rápidamente de manera cuidadosa con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y se concentró El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (25 g) La almohadilla se lavó con diclorometano (200 mL) El filtrado se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (490 mg, 98 %)

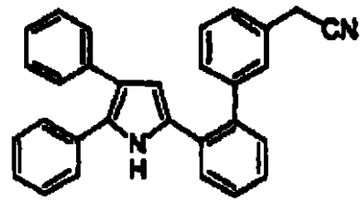
614
613

D



A una solución del compuesto de la Parte C (214 mg, 0 53 mmol) y tetrabromuro de carbono (200 mg, 0 60 mmol) en diclorometano (2 mL) se adicionó trifenilfosfina (158 mg, 0 53 mmol) a temperatura ambiente La solución se agitó durante 1 hora, se evaporó en gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/hexano 3 7 para dar el compuesto del título (180 mg, 73 %) como una espuma amarilla clara

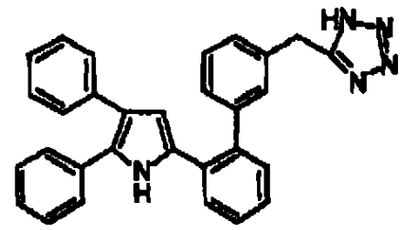
E



Una solución del compuesto de la Parte D (175 mg, 0 37 mmol) y cianuro de sodio (200 mg, 0 60

mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agitó durante 3 horas a 50°C bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido completamente blanco (140 mg, 91 %)

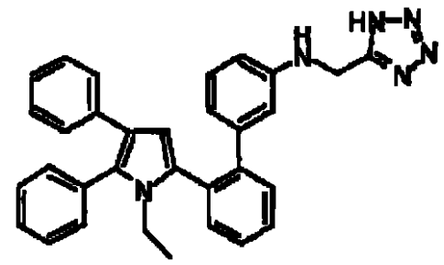
F



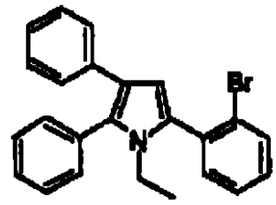
Una solución del compuesto de la Parte E (135 mg, 0 33 mmol) y azidotrimetilestaño (100 mg, 0 49 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó a 140°C durante 18 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente Después de una adición de metanol (5 mL), la reacción se filtró durante 30 minutos y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con metanol/diclorometano 1 5 para dar el compuesto del título como un sólido color canela (105 mg, 70 %)

615

Ejemplo 21



A

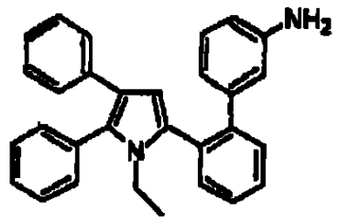


Una solución del compuesto de la Parte B del Ejemplo 19 (1 164 g, 2 96 mmol), clorhidrato de etilamina (1 22 g, 15 mmol) y acetato de sodio (1 23 g, 15 mmol) en ácido acético (10 mL) se sometió a reflujo durante 52 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó lentamente a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con

~~617~~
616

diclorometano/hexano 1 7 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (556 mg, 47 %)

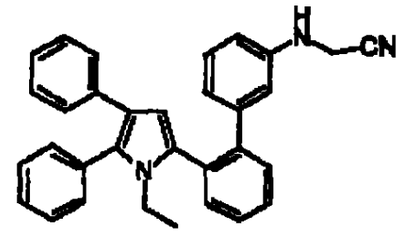
B



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (547 mg, 1 35 mmol), ácido 3-amino-fenilborónico (327 mg, 2 4 mmol) y carbonato de sodio acuoso (3 0 mL, 2 M, 6 mmol) en tolueno (5 mL) y etanol (2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (55 mg, 0 05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo dos veces con acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 11 9 de diclorometano/hexano para dar el compuesto del título como una espuma blanca (379

mg, 68 %)

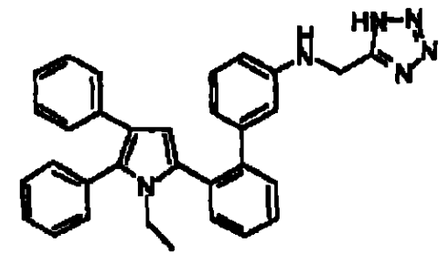
C.



A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (373 mg, 0 90 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1 4 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se adicionó bromoacetonitrilo (70 µL, 1 0 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con éter (3 x 50 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexano 3 7 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (174 mg, 43 %)

619
618

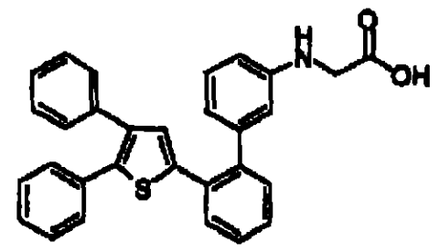
D



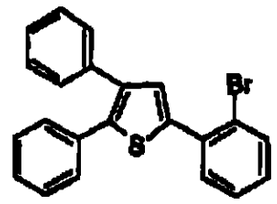
Una solución del compuesto de la Parte C (120 mg, 0 38 mmol) y azidotrimetilestaño (100 mg, 0 5 mmol) en tolueno (2 mL) se sometió a reflujo durante la noche bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL), se agitó durante 1 hora, y se concentró para dar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo (140 mg) Una porción del producto impuro (85 mg) se purificó por HPLC preparativa (fase invertida C-18, eluyendo con metanol/TFA acuoso al 0 1 %) para dar el compuesto del título (47 mg, 34 %) como un sólido blanco, p f 109-111°C

620
619

Ejemplo 22



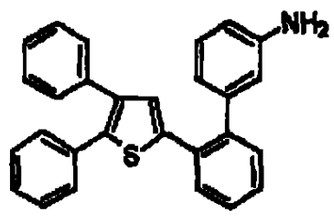
A



Se sometió a reflujo una solución del compuesto de la Parte B del Ejemplo 19 (3 26 g, 8 3 mmol) y el reactivo de Lawesson (7 g, 17 mmol) en tolueno (15 mL) durante 24 horas bajo argón Se adicionó reactivo de Lawesson (2 g, 4 94 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante 24 horas adicionales La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con

diclorometano/hexano 1 24 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2 65 g) con el furano correspondiente como una impureza (20 %) La mezcla se recristalizó a partir de hexanos para dar el producto como un sólido blanco (850 mg, 93 % puro, 28 % de rendimiento)

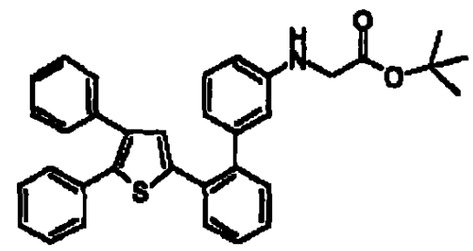
B



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (663 mg, 1 69 mmol), ácido 3-aminofenilborónico (410 mg, 2 20 mmol) y carbonato de sodio acuoso (3 7 mL, 2 M, 7 4 mmol) en tolueno (6 mL) y etanol (2 5 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (67 mg, 0 06 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano/hexano 3 1 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (680 mg, 100 %)

C

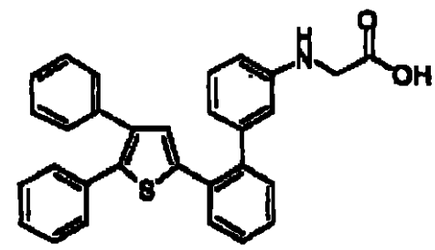


A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (354 mg, 0 878 mmol) y carbonato de potasio (250 mg, 1 8 mmol) en DMF anhidra (3 mL) se adicionó bromoacetato de ter-butilo (130 µl, 0 88 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo argón durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 20 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/hexanos 2 3 para dar el compuesto del

623
622

título como aceite incoloro (118 mg, 26 %)

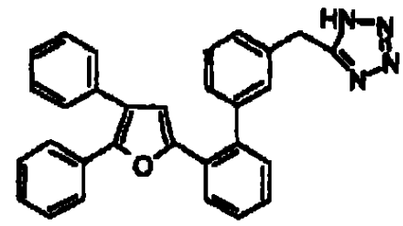
D



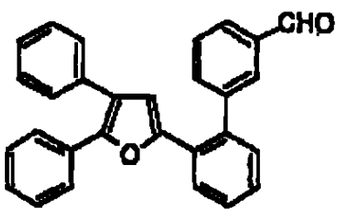
Una solución del compuesto de la Parte C (115 mg, 0 222 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se evaporó a partir de etanol (4 mL) dos veces El residuo se disolvió en acetato de etilo y hexano se adicionó para dar un producto aceitoso El solvente se decantó y el producto se secó bajo vacío a 60°C para dar el compuesto del título como una espuma blanca (47 mg, 62 %), 87 % puro y que contiene 7 8 % de furano análogo

624
623

Ejemplo 23



A

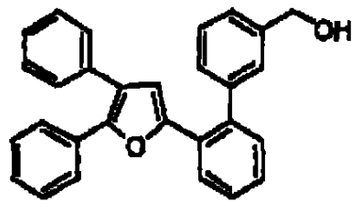


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte C del Ejemplo 19 (1 0 g, 2 66 mmol), ácido 3-formil-fenilborónico (520 mg, 3 5 mmol) y carbonato de sodio acuoso (9 3 mL, 2 M, 18 6 mmol) en tolueno (7 mL) y etanol (2 8 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (100 mg, 0 09 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se

~~625~~
624

secaron ($MgSO_4$) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/hexano 1 3 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (525 mg, 49 %)

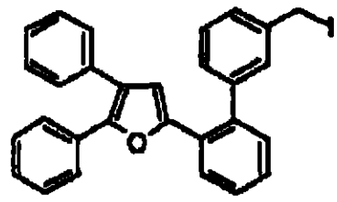
B



Se adicionó lentamente hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (0 7 mL, 1 M, 0 7 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (494 mg, 1 23 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente bajo argón La reacción se agitó durante 15 minutos, se enfrió rápidamente de manera cuidadosa con solución acuosa de sulfato ácido de potasio (5 %) y se extrajo con acetato de etilo La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como una espuma blanca (471 mg, 95 %)

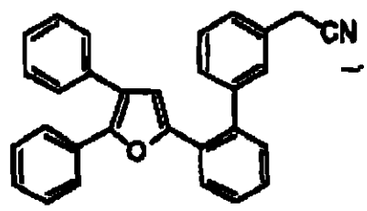
626
625

C



A una solución del compuesto de la Parte B (465 mg, 1 15 mmol), trifenilfosfina (303 mg, 1 16 mmol) e ımidazol (172 mg, 2 5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo argón se adicionó una solución de yodo (293 mg, 1 15 mmol) en THF (1 mL) durante 5 minutos La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo La capa orgánica se lavó con bisulfito de sodıo en solución (5 %), se secó ($MgSO_4$) y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía ınstantánea, en gel de sílice, eluyendo con hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (304 mg, 51 %)

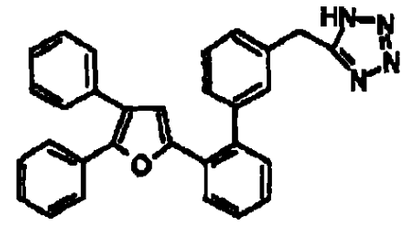
D



~~629~~ 626

Una solución del compuesto de la Parte C (299 mg, 0 584 mmol) y cianuro de potasio (300 mg, 4 6 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 50°C durante 13 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL) La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (193 mg, 80 %)

E.

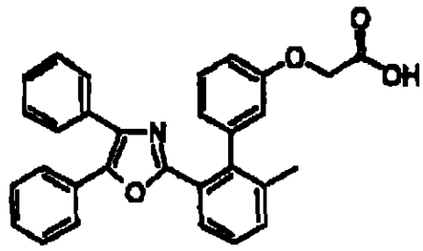


Una solución del compuesto de la Parte D (190 mg, 0 46 mmol) y azidotrimetilestaño (140 mg, 0 68 mmol) en tolueno (3 mL) se sometió a reflujo durante 18 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se recristalizó a

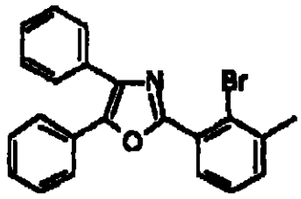
628
627

partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg, 37 %), p f 188-190°C

Ejemplo 24



A



A una solución del ácido 2-bromo-3-metil-benzoico (2 15 g, 10 mmol), 4-dimetil-amino-piridina (211 mg, 1 73 mmol) y benzoina (2 07 g, 9 56 mmol) en diclorometano (30 mL) se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2 09 g, 10 6 mmol) a temperatura ambiente La solución amarilla pálida resultante se agitó durante 48 horas, se trató con HCl (20 mL, 0 5 N) y se extrajo

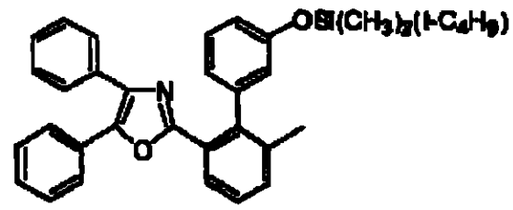
629
628

con acetato de etilo (2 x 150 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (20 mL, 0 5 N), solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), y salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 5 95 para dar el cetoéster como un aceite incoloro (2 83 g, 67 %)

Una mezcla del cetoéster crudo (2 81 g, 6 9 mmol) y acetato de amonio (2 63 g, mmol) en ácido acético glacial (25 mL) se agitó a 110°C durante 4 horas La mezcla de reacción se concentró a la mitad del volumen, se enfrió a 0°C y se diluyó con agua La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 mL), y salmuera (30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 5 95 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2 46 g, 91 %) p f 83-85°C

630
629

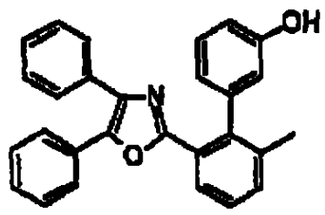
B



A una solución del compuesto de la Parte A (500 mg, 1 28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 mL) a -78°C se adicionó gota a gota n-butil-litio en hexano (600 µL, 2 5 N, 1 47 mmol) La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido por la adición de bromuro de zinc (330 mg, 1 47 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 3 mL) A esta solución verde claro se adicionó 1-(t-butıldimetilsililoxi)-3-yodobenceno (428 mg, 1 37 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) seguido por Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (74 mg, 0 06 mmol) La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 20 horas La reacción se enfrıó rápidamente con solución acuosa de cloruro de amonio (5 mL, 25 %) y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de amonio (5 mL, 25 %), salmuera (5 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se

concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 2 98 para dar el compuesto del título como un jarabe (229 mg, 34 6 %)

C

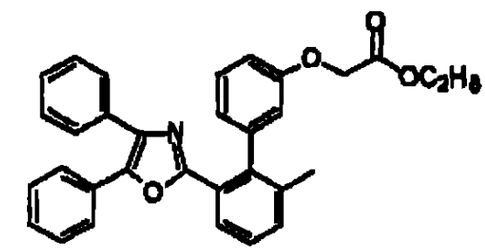


A una solución del compuesto de la Parte B (229 mg, 0 44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se adicionó gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (400 µL, 1 M, 0 4 mmol) La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se enfrió rápidamente con solución acuosa de cloruro de amonio (2 mL, 25 %) y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de amonio (2 mL, 25 %), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un

632
631

gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 2 98 a 5 95 para dar el compuesto del título como un jarabe (163 mg, 92 %)

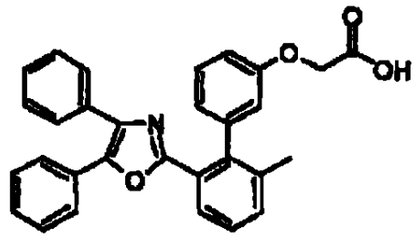
D



Una suspensión espesa del compuesto de la Parte C (41 mg, 0 10 mmol) y carbonato de potasio (25 mg, 0 18 mmol) en dimetilformamida anhidra (0 5 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (15 µL, 0 14 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se diluyó con acetato de etilo (20 mL) La capa orgánica se lavó con agua (3 x 1 mL), y salmuera (1 mL), luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El éster crudo se usó directamente para el próximo paso

635
632

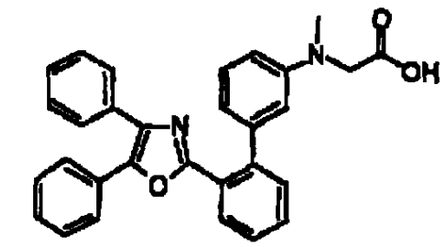
E



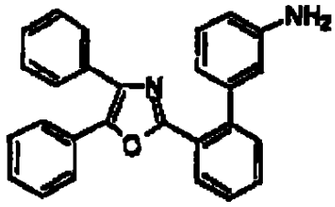
Una solución del compuesto de la Parte D (41 mg, 0 084 mmol) y solución de hidróxido de sodio (250 µL, 1 N, 0 25 mmol) en metanol (1 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 5 horas La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y HCl (200 µL, 1N), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 mL), y salmuera (1 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concéntraron para dar el compuesto del título como una espuma beige (41 mg, 100 %)

634
633

Ejemplo 25



A.

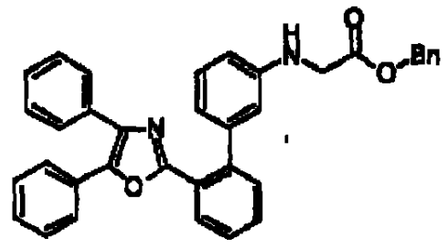


Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (1 25 g, 3 22 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (117 mg, 0 10 mmol) en tolueno (7 5 mL) se agitó durante 10 minutos Se adicionó ácido 3-aminofenil-borónico (637 mg, 3 96 mmol) a la solución, seguido por carbonato de sodio acuoso (3.3 mL, 2 M, 6 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas bajo argón, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró El residuo se dividió entre acetato de etilo (2 x 90 mL) y agua (9 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

635
634

secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografia instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 1 9 a 1 4 para dar el compuesto del título como un aceite (1 445 g, 100 %)

B

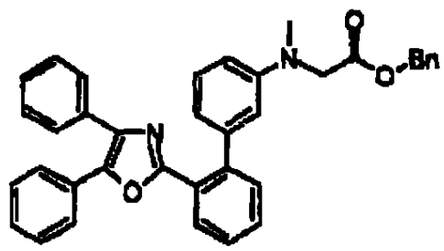


La mezcla del compuesto de la Parte A (1 445 g, 3 22 mmol), diisopropiletilamina (1 12 mL, 6 44 mmol), y bencilbromoacetato (610 µL, 3 7 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL) La capa orgánica se lavó con agua (3 x 40 mL), salmuera (40 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografia instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano

636
635

de 1 9 a 1 4 para dar el compuesto del titulo como un aceite (1 57 g, 91 %)

C

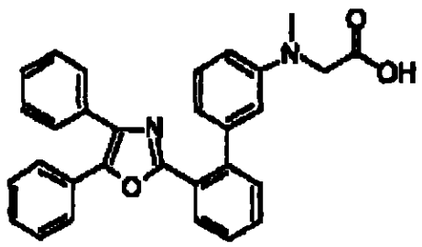


A una suspensión espesa del compuesto de la parte B (100 mg, 0 19 mmol) y carbonato de potasio (26 mg, 0 19 mmol) en dimetilformamida anhidra (1 mL) se adicionó yoduro de metilo (17 µL, 0 28 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas Se adicionó yoduro de metilo adicional (60 µL, 0 99 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas Se adicionó nuevamente yoduro de metilo (40 µL, 0 66 mmol) y la reacción se agitó durante 20 horas La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) La capa orgánica se lavó con agua (3 x 2 mL), y salmuera (2 mL) luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El aceite dorado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo

639
636

con acetato de etilo/hexano 1 9 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (73 mg, 70 %)

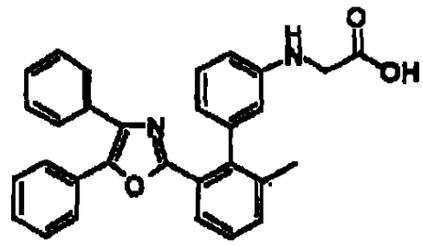
D



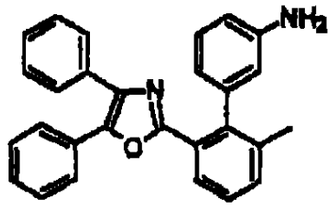
Una solución del compuesto de la Parte C (73 5 mg, 0 13 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (12 9 mg), en acetato de etilo (3 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas Se adicionó catalizador adicional (12 mg) y la reacción se agitó durante 5 horas La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita® 525 Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 10 mL) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 1 4 a diclorometano/metanol de 95 5 para dar el compuesto del título como una espuma (14 mg, 24 %)

638
637

Ejemplo 26



A.

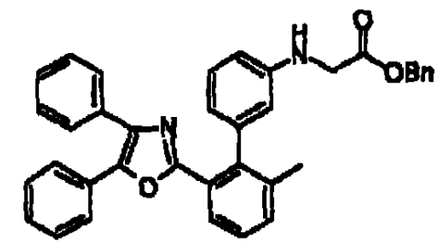


Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 24 (700 mg, 1 79 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (63 mg, 0.055 mmol) en tolueno (4 mL) se agitó durante 10 minutos Se adicionó ácido 3-aminofenil-borónico (344 mg, 2 15 mmol) a la solución seguido por carbonato de sodio acuoso (1 8 mL, 2 M, 3 6 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas bajo argón, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró El residuo se dividió entre

~~639~~
638

diclorometano (2 x 50 mL) y agua (5 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 9 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (625 mg, 86 %)

B

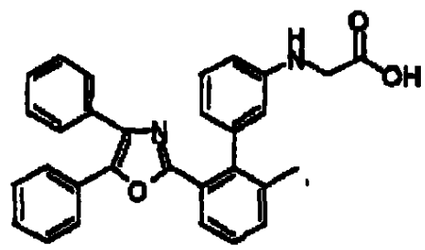


La mezcla del compuesto de la Parte A (300 mg, 0 72 mmol), diisopropiletilamina (0 25 ml, 1 44 mmol) y bencilbromoacetato (130 µL, 0 79 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) La capa orgánica se lavó con agua, (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano

640
639

de 5 95 a 1 9 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (341 mg, 86 %)

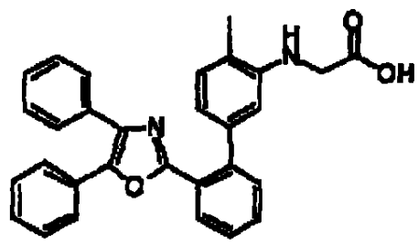
C



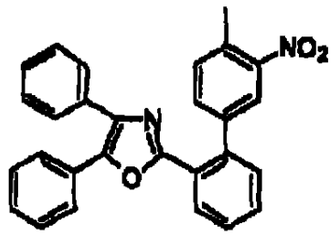
Una suspensión del compuesto de la Parte B (311 mg, 0 56 mmol) en hidróxido de paladio al 20 % en carbono (50 mg), en acetato de etilo (10 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas La mezcla de reacción se agitó a través de una almohadilla de Celita® 525 Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 10 mL) y se concentraron El producto crudo se trituró con diclorometano/pentano 1 5 (25 mL) para dar el compuesto del título como un precipitado completamente blanco que se lavó con pentano y se secó (222 mg, 86 %) p f 175-177°C

64t
640

Ejemplo 27



A

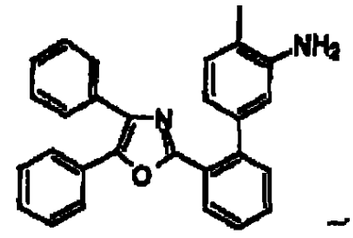


A una solución de ácido 2-(3-nitro-p-toluil)-benzoico (325 mg, 1 26 mmol), 4-dimetilaminopiridina (41 mg, 0 34 mmol) y benzoina (404 mg, 1 90 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (408 mg, 2 09 mmol) a temperatura ambiente La solución amarilla pálida resultante se agitó durante 16 horas, se trató con HCl (4 mL, 0 5 N), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (4 mL, 0 5 N), solución saturada de carbonato de sodio

(4 mL), y salmuera (4 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar un aceite amarillo claro

Una mezcla del cetoéster crudo y acetato de amonio (500 mg, 6 49 mmol) en ácido acético glacial (5 mL) se agitó a 105°C durante 4 horas La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 12 ml), solución saturada acuosa de bicarbonato (2 x 12 mL), y salmuera (7 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 5 95 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (265 mg, 48 %) p f 108-110°c

B

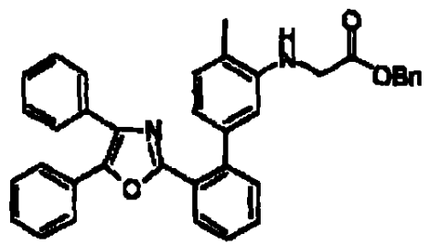


Una suspensión el compuesto de la Parte A

643
642

(265 mg, 0 61 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (50 mg) en acetato de etilo (10 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 41 horas La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celıta^{R} 525 Los sólidos se lavaron en acetato de etilo (3 x 10 mL) y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 5 95 a 1 9 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (259 mg, 100 %)

C

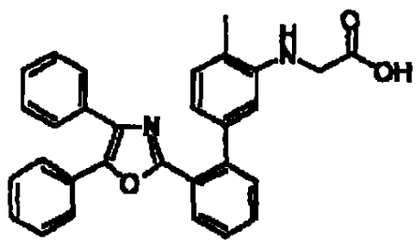


La mezcla del compuesto de la Parte B (255 mg, 0 63 mmol) diisopropıletilamına (0 22 mL, 1 26 mmol), y bencilbromoacetato (120 µL, 0 72 mmol) en dımetılformamida anhıdra (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL)

644
643

La capa orgánica se lavó con agua (3 x 8 mL), salmuera (8 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1 9 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (226 mg, 65 %)

D

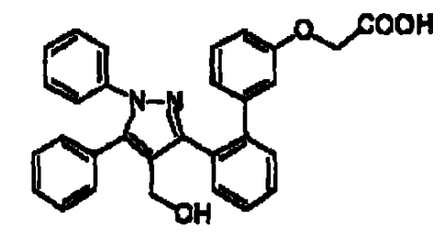


Una suspensión del compuesto de la Parte C (226 mg, 0 41 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (37 mg) en acetato de etilo (7 5 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita® 525 Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 10 mL) y se concentraron El producto crudo se trituró con diclorometano/hexano 1 4 (25 mL) para obtener el compuesto del título como un precipitado color crema

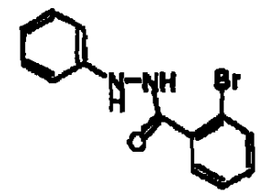
643
644

que se lavó con hexano y se secó (188 mg, 100 %)
p f 182-184°C

Ejemplo 28



A.

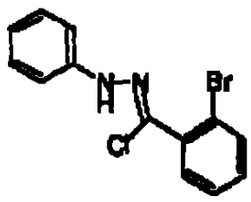


Se adicionó cloruro de 2-bromobenzoilo (15 2 mL, 0 118 mmol) gota a gota a una solución agitada de fenil-hidrazina (11 6 mL, 0 118 mol) y trietilamina (16 0 mL, 0 115 mol) en éter (400 ml) a 0°C durante 30 minutos La reacción se calentó a temperatura ambiente Los sólidos formados se filtraron y se lavaron con éter tres veces Los sólidos se disolvieron en diclorometano lavado con agua, y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron Lo crudo se recristalizó a partir

646
645

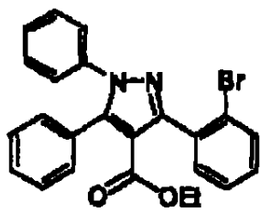
de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (12 1 gm, 35 %)

B.



Se sometió a reflujo durante 19 horas una solución del compuesto de la Parte A (5 gm, 17 2 mmol) y pentacloruro de fósforo (4 22 gm, 19 3 mmol) en éter (100 mL) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de etanol (7 38 gm, 78 4 mmol) en éter (10 mL) Después de 10 minutos, se adicionó metanol (7 3 mL), la mezcla se agitó durante 5 minutos y se concentró El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano para dar el compuesto del título como algo café claro 0 1 (2 07 g, 39 %)

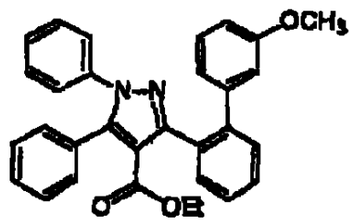
C



Una solución del compuesto de la Parte B (2.0 gm, 6 46 mmol) en etanol puro (9 4 mL) se adicionó a una solución de acetato de etilbenzoilo (1 26 ml, 6 55 mol) y etóxido de sodio al 21 % en etanol (2 09 mL, 6 44 mmol) en etanol puro (12 6 mL) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfrió con HCl 2 N (7 5 mL) y se concentró El residuo se trituró con éter La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con un gradiente gradual de EtOAc al 5 % a 10 % en hexano para dar el compuesto del título como un aceite espeso (1 1 g, 38 %)

~~648~~
647

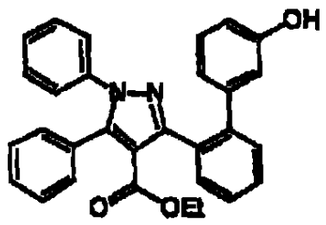
D



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte C (1 145 g, 2 56 mmol), ácido 3-metoxifenil-borónico (478 mg, 3 15 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2 6 mL, 2 M, 5 2 mmol) en tolueno (6 mL) y etanol (2 6 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (93 mg, 0 08 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo al 5 % a 10 % en hexano para dar el compuesto del título (1 215 g, 100 %)

649
648

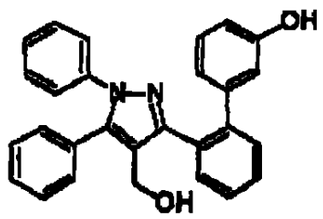
E.



A una solución del compuesto de la Parte D (948 mg, 1 99 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a 0°C se adicionó tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 4 1 mL, 4 1 mmol) La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante la noche La mezcla se diluyó con agua seguido por HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo al 10 % a 50 % en hexano para dar el compuesto del título (688 mg, 75 %)

650
649

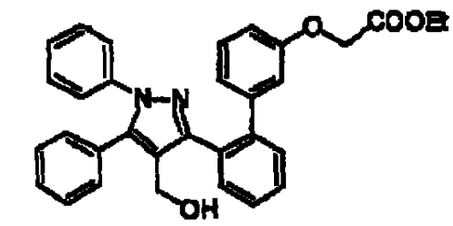
F



Se adicionó a una solución del compuesto de la Parte E (670 mg, 1 45 mmol) en éter anhidro (3 6 mL) a una suspensión espesa de hidruro de aluminio y litio (114 mg, 2 85 mmol) en éter anhidro (6 mL) a 0°C La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 4 horas Se adicionó THF anhidro (10 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 4 horas La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió rápidamente con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo al 10 % a 20 % a 50 % en hexano para dar el compuesto del título (474 mg, 78 %)

651
650

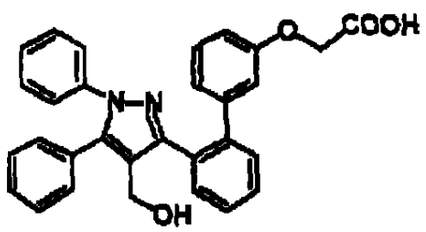
G



A una suspensión espesa del compuesto de la Parte F (472 mg, 1 13 mmol) y carbonato de potasio (180 mg, 1 3 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (150 µL, 1 3 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con acetato de etilo y agua La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo al 25 % a 33 % de hexano para dar el compuesto del título como un aceite (410 mg, 74 %)

652
651

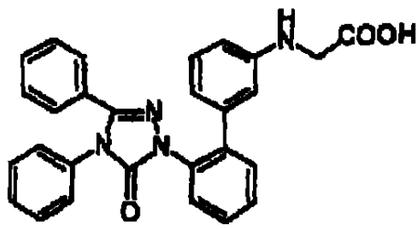
H



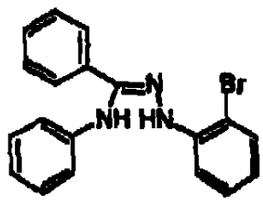
Una solución del compuesto de la Parte G (60 mg, 0 12 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (350 µL, 1 N, 3 5 mmol) y metanol (1 4 mL) se calentó a 50°C durante 3 horas La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua El pH se ajustó a 1 con HCl 1 N La mezcla se extrajo con acetato de etilo Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título como una espuma (63 8 mg, 100 %)

653
652

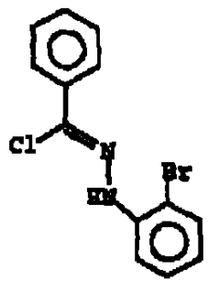
Ejemplo 29



A



Una solución de

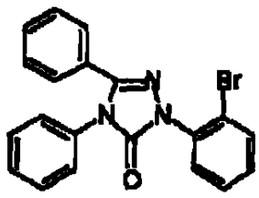


generada en analogía al procedimiento usado en el Ejemplo 28 Parte B (2 g, 6 46 mol) en benceno anhidro (10 mL) se adicionó a una solución de anilina (650 µL, 7 13 mmol) y trietilamina (970 µL,

654
653

6 96 mmol) en benceno anhidro (10 8 mL) a 50°C La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas y se concentró El residuo se diluyó entre agua y acetato de etilo La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano para dar el compuesto del título (1 328 g, 57 %)

B

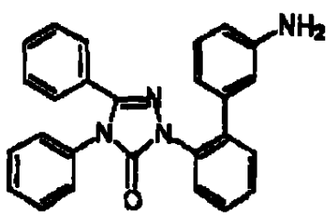


Se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 1 minuto una solución del compuesto de la Parte A (200 mg, 0 55 mmol) y trifósgeno (248 mg, 0 82 mmol) en piridina (600 µL) La reacción se enfrió a temperatura y se dividió entre agua y acetato de etilo La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo

655
654

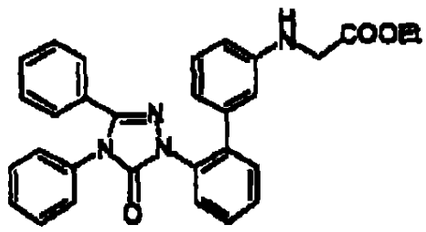
con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar el compuesto del título (203 mg, 94 %)

C.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte D, el acoplamiento entre el compuesto de la Parte B y el ácido 3-amino-fenil-borónico dio el compuesto del título (rendimiento 99 %)

D

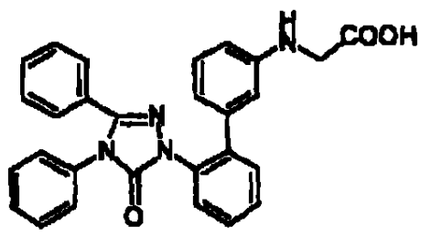


Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte G, la alquilación del compuesto de la parte C con

656
655

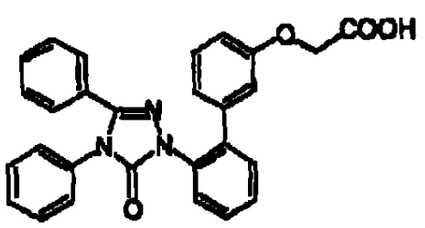
bromoacetato de etilo dio el compuesto del titulo (rendimiento dell 34 %)

E

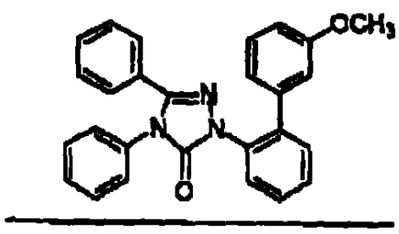


Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte H, la hidrólisis del compuesto de la Parte D dio el compuesto del titulo (rendimiento dell 90 %)

Ejemplo 30

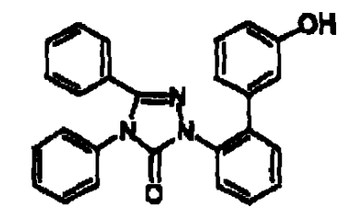


A



Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte D, el acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte B del Ejemplo 29 y el ácido 3-metoxi-fenil-borónico dio el compuesto del titulo (rendimiento del 87 %)

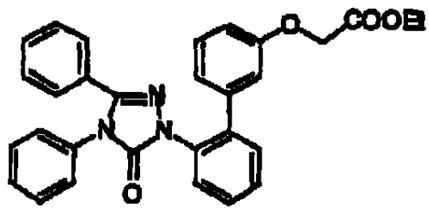
B



Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte E, el compuesto de la Parte A se trató con tribromuro de boro para dar el compuesto del titulo (rendimiento del 73 %)

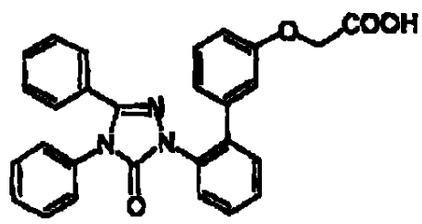
658
657

C



Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte G, la alquilación del compuesto de la Parte B con bromoacetato de etilo dio el compuesto del titulo (rendimiento del 96 %)

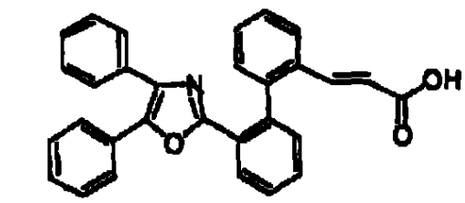
D



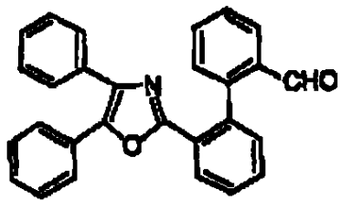
Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte H, la hidrólisis del compuesto de la Parte C dio el compuesto del titulo como un sólido blanco (rendimiento del 98 %)

659
658

Ejemplo 91

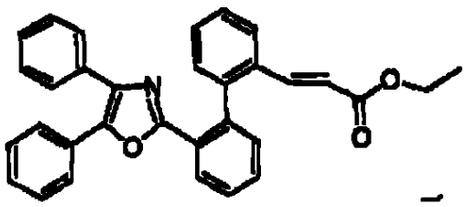


A



Se acopló el compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 con ácido 2-formil-fenil-borónico por procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito en el Ejemplo 1 Parte B para dar el compuesto del titulo en 84 % de rendimiento

B

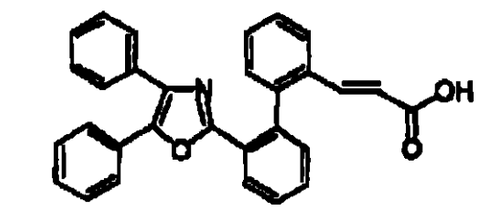


Se adicionó gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0 27 mL, 1 37 mmol) a una suspensión

660
659

agitada de hidruro de sodio (33 mg, 1 37 mmol) en THF (2 mL) La mezcla se agitó durante 1 hora, seguido por la adición gota a gota del compuesto de la Parte B (500 mg, 1 24 mmol) en THF (2 mL) La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche Se adicionó hidruro de sodio adicional (20 mg, 0 83 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora La reacción se diluyó con agua (50 mL) y éter (30 mL) La capa acuosa se extrajo con éter dos veces Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar el compuesto del título (528 mg, 90 %) que se usó sin purificación en el próximo paso .

C

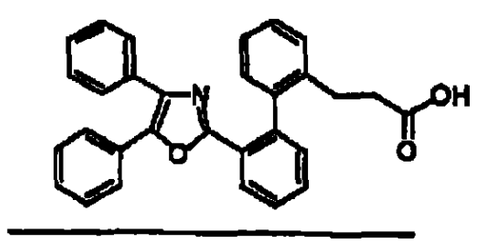


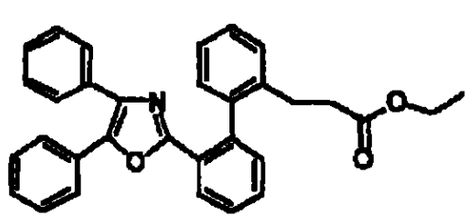
Una mezcla del compuesto de la Parte B (100 mg, 0 212 mmol) en THF (1 mL) se trató con solución de NaOH (0 424 mL, 0 424 mmol) Después del reflujo durante la noche, la mezcla se concentró, y se

diluyó con acetato de etilo/agua La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH de 1 El precipitado amarillo claro resultante se filtró, se lavó con hexano y agua El sólido se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con hexano acetato de etilo 1 1 para dar el compuesto del título (42 mg, 45 %)

Ejemplo 32

A



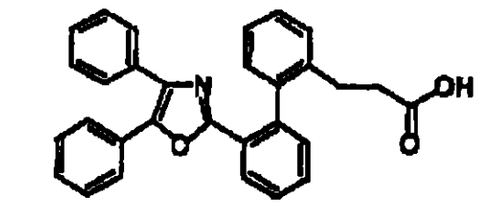


Una suspensión del compuesto de la Parte B del Ejemplo 31 (100 mg, 0 212 mmol) y paladio al 20 % en carbono (20 mg), en metanol se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante la noche La mezcla de reacción se filtró a través de un amarillo de Celita

662
661

545 y el filtrado se concentró El resultado se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con un gradiente gradual de EtOAc al 5 % a 10 % en hexano para dar el compuesto del título (92 mg, 92 %)

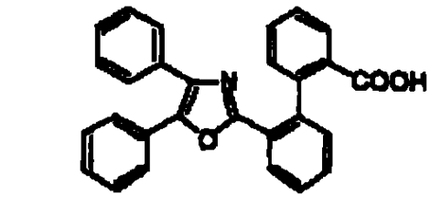
B



Se trató una mezcla del compuesto de la Parte A (90 mg, 0 190 mmol) en THF (0 5 mL) con solución de NaOH 1 N (0 380 mL, 0 380 mmol) Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se eluyó con agua La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH de 1 El precipitado canela se filtró, se lavó con hexano y agua El sólido se secó para dar el compuesto del título (60 mg, 71 %)

~~663~~
662

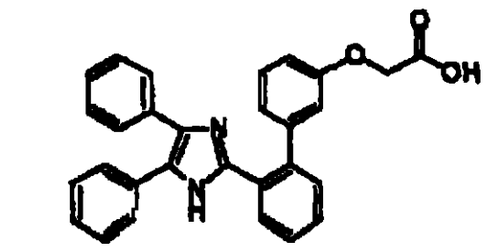
Ejemplo 33



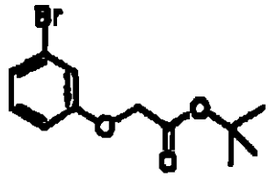
A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 31 (200 mg, 0 49 mmol) en THF (1 5 mL) y agua (0 5 mL) a 0°C se adicionó ácido sulfámico (48 mg, 0 49 mmol) y cloruro de sodio (45 mg, 0 49 mmol) La reacción se agitó durante 1 5 h y se diluyó con éter La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró El material puro se purificó por HPLC de fase invertida, preparativa para dar el compuesto del título (65 mg, 31 %)

664
663

Ejemplo 34



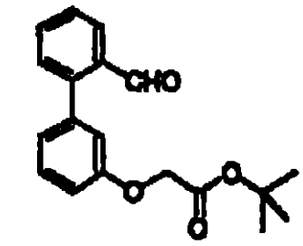
A



Se trató una mezcla de 3-bromofenol (20 g, 116 mmol), K_2CO_3 (31 95 g, 231 2 mmol) y DMF (120 mL) con bromoacetato *ter-butilo* (20 mL, 231 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h La reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de silice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano para dar el compuesto del titulo como un aceite incoloro (30 g, 100 %)

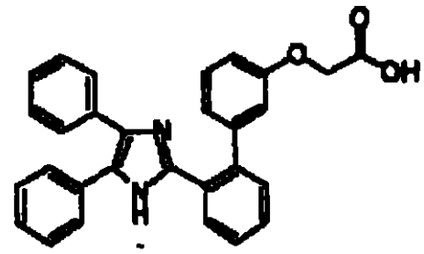
~~665~~
664

B.



El compuesto de la Parte A se acopló con ácido 2-formil-fenil-borónico por el procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito en la Parte C del Ejemplo 5 para dar el compuesto del título en un rendimiento de 69 %

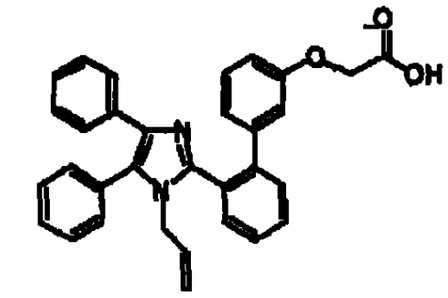
C.



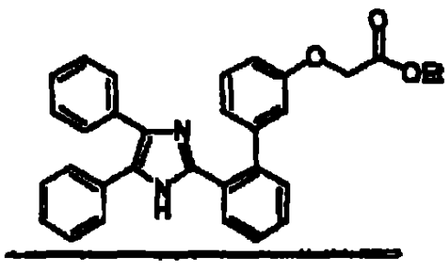
Una mezcla de bencilo (5 5 g, 26 4 mmol) y acetato de amonio (12 94 g, 168 mmol) en ácido acético glacial (120 mL) se trató con el compuesto de la Parte B (7 5 g, 24 0 mmol) y se agitó a 120°C durante 15 horas La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (300 mL) y el precipitado se

filtró El sólido se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto del título como un sólido completamente blanco (12 g, 100 %)

Ejemplo 35



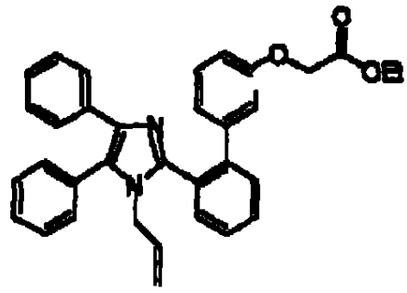
A.



Una solución del compuesto del Ejemplo 34 (11 5 g, 22 8 mmol) en etanol (300 mL) y ácido sulfúrico (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con solución acuosa de carbonato de sodio La capa orgánica se lavó con agua, carbonato de sodio

acuoso, y salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró Lo crudo se trituró con hexano y éter para dar el compuesto del titulo como un sólido amarillo claro (9 13 g, 84 %)

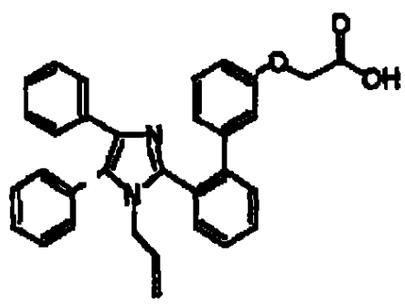
B.



Una mezcla del compuestp de la Parte A (0 100 g, 0 210 mmol), K2CO3 (0 058 g, 0 421 mmol) y DMF (1 mL) se trató con bromuro de arilo (20 µL, 0 231 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas Se adicionó bromuro de alilo (20 µL, 0 023 mmol) adicional La mezcla se agitó durante 2 horas La mezcla se diluyó con cantidades iguales de acetato de etılo y agua La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea con un gradiente gradual de acetato de etilo de 10 % al 20 % en hexano para dar el

compuesto del título como un aceite incoloro (0 095 g, 88 %)

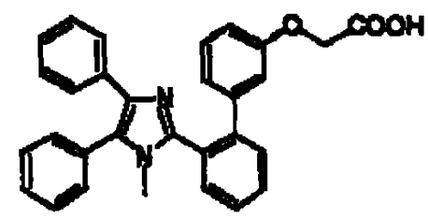
C.



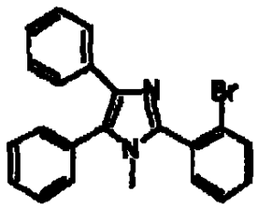
Una mezcla del compuesto de la Parte B (0 095 g, 0 184 mmol) en metanol (0 5 mL) y THF (0 5 mL) se trató con solución de NaOH 1N (0 276 gmL, 0 276 mmol) Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N a pH de 1 Las capas se pusieron en equilibrio y se separaron La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, y se concentró Lo crudo se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano/diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0 032 g, 36 %)

669
668

Ejemplo 36



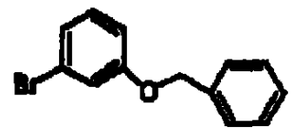
A.



Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (3 75 g, 10 0 mmol) e hidruro de sodio (0 24 g, 10 0 mmol) en 35 mL de THF se agitó a temperatura ambiente, durante 15 minutos El anión se trató lentamente con yoduro de metilo (1 42 g, 10 0 mmol) y se agitó durante la noche La mezcla se diluyó con cantidades iguales de agua y acetato de etilo Las capas se pusieron en equilibrio La fracción orgánica se lavó con agua (2x20 mL), salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró bajo vacio para dar un sólido blanco El sólido se recristalizó a partir de metanol caliente para dar 2 g del producto El licor madre se recristalizó y

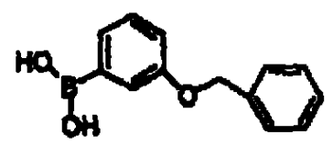
concentró a partir de metanol y una traza de agua para dar 1 g de material adicional El sólido blanco se combinó para dar el compuesto del título (3 g, 77 %)

B.



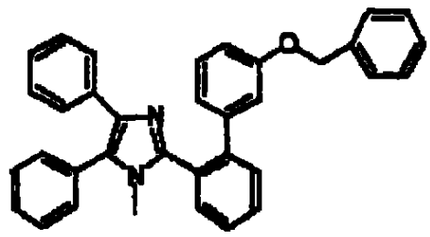
Una mezcla de 3-bromofenol (5 g, 29 0 mmol), carbonato de potasio (4 0 g, 29 0 mmol) y bromuro de bencilo (4 87 g, 28 5 mmol) en 40 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 12 con KOH (sedimentos) y un se formó un sólido blanco El sólido se trituró con agua, se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (7 20 g, 96 %)

C.



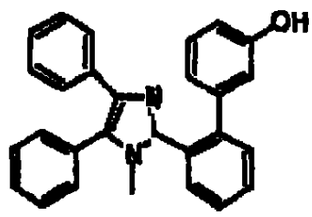
Una mezcla del compuesto de la Parte B (3 20 g, 12 16 mmol) en 24 mL de THF a -78°C se trató con n-butillitio (5 8 mL, 14 6 mmol) Después de 1 hora a -78°C el anión se trató lentamente con un borato de triisopropilo (2 28 g, 12 18 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente La mezcla se diluyó con una solución de ácido acético/agua (60 mL) La mezcla se agitó durante 40 minutos y el sólido que se formó se recolectó El sólido se trituró con un pequeño volumen de acetato de etilo al 5 %/hexano para dar el compuesto del título como un polvo blanco (0 5 g, 18 %)

D.



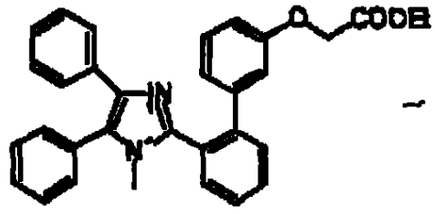
Siguiendo el procedimiento experimental general como en la Parte A del Ejemplo 8, del acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte A y el de la Parte C y el compuesto del título (rendimiento de 60 %)

E.



Una mezcla del compuesto de la Parte D (0 50 g, 1 0 mmol) en etanol (7 mL) se desgasificó y trató con 100 mg de Pd al 10 % en carbón La mezcla se puso bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (presión de globo) y se agitó durante la noche La mezcla se filtró y la solución incolora se mezcló con 100 mg de catalizador de Pearlman y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas La reacción se filtró y el filtrado se concentró a un aceite El aceite se usó sin purificación adicional

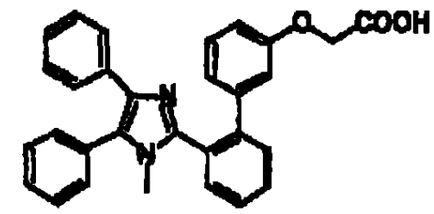
F.



693
672

Una mezcla del compuesto de la Parte E crudo (1 mmol), K2CO3 (0 138 g, 1 0 mmol) y bromoacetato de etilo (0 14 g, 0 8 mmol) en dimetil-formamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche Los contenidos se diluyeron con cantidades iguales de agua y acetato de etilo La fracción orgánica se secó (MgSO4) y se concentró para proporcionar un aceite espeso El aceite se purificó en gel de sílice por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo hexanos al 15 % para dar 0 28 g de material crudo El material se re-cromatografió en sílice con acetato de etilo al 7 %/diclorometano para dar el compuesto del título (0 18 g, 36 %)

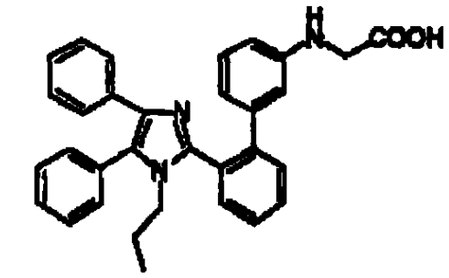
G.



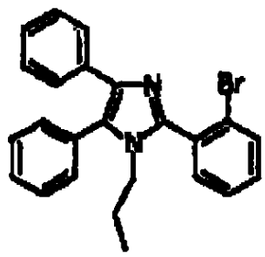
El compuesto de la Parte F (0 18 g, 0 36 mmol) se disolvió en etanol (2 mL) y se trató con NaOH 1N (2 mL, 2 mmol) Después de 18 horas a temperatura ambiente la mezcla se acidificó con

ácido cítrico hasta que se logró un pH de 3 La mezcla se diluyó con volúmenes iguales de acetato de etilo y agua Las capas se pusieron en equilibrio y la fracción orgánica se secó (Na2SO4) y se concentró para dar el compuesto del título como un (0 17 g, 100 %)

Ejemplo 37



A.

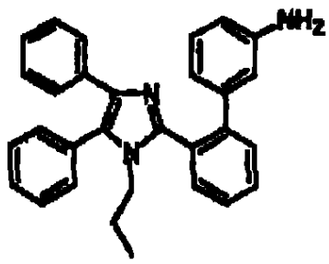


Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0 75 g, 2 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (0 28 g, 2

675
674

mmol) y yoduro de n-propilo (0 3 mL, 3 mmol) La mezcla se agitó durante 18 horas y se vertió en agua La fricción acuosa se decantó del residuo acuoso El residuo se trituró con EtOH/agua y el resto se secó bajo vacio para dar el compuesto del titulo como una espuma blanca (380 mg, 50 %)

B.

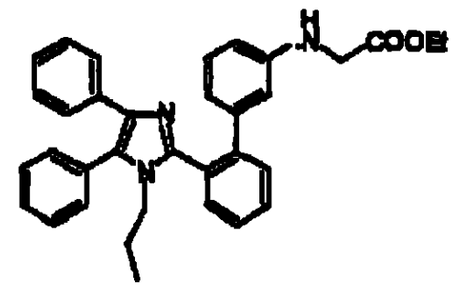


Se burbujeó nitrógeno á través de una solución del compuesto de la Parte A (350 mg, 0 84 mmol), ácido 3-amino-fenıl-borónico (172 mg, 1 26 mmol) y carbonato de sodio acuoso (840 µL, 2M, 1 68 mmol) en tolueno (1 3 mL) y etanol (700 µL) a temperatura ambiente durante 15 minutos Se adicionó tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (50 mg 0 04 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 36 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se

676
675

lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 35 65 para dar el compuesto del título (310 mg, 88 %)

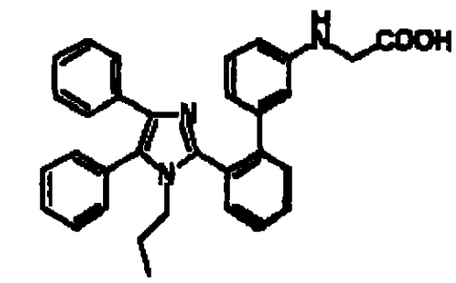
C



A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (680 mg, 1 57 mmol) y carbonato de potasio (420 mg, 3 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (250 mg, 1 50 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se dividió entre éter dietílico y solución acuosa de bicarbonato de sodio La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano 3 7 para dar el compuesto del título

(450 mg, 55 %)

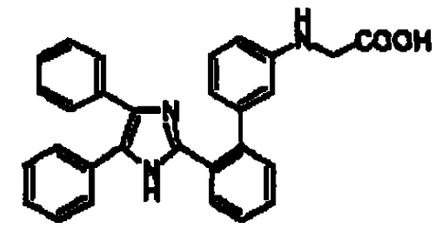
D.



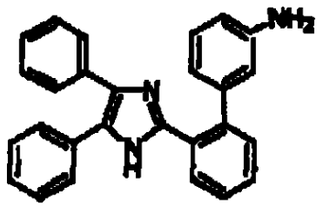
Una mezcla del compuesto de la Parte C (0 35 g, 0 67 mmol) en metanol (3 mL) se trató con solución de NaOH 1M (2 mL, 2 mmol) Después de la agitación durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter y ácido cítrico se adicionó hasta que la fracción acuosa se mantuvo a pH de 3 Las capas se pusieron en equilibrio y se separaron La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto del título (0 33 g, 100 %)

~~678~~
677

Ejemplo 38

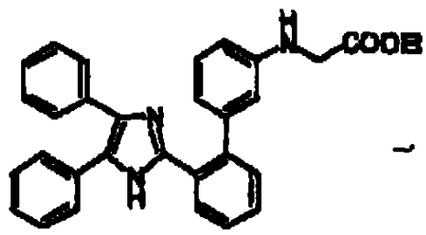


A



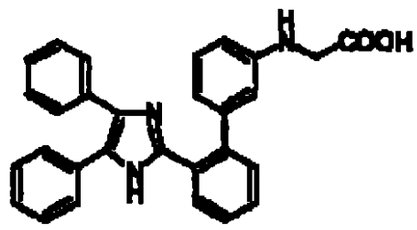
Siguiendo el mismo procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 37 Parte B usando el compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 y ácido 3-amino-fenil-borónico para dar el compuesto del título (rendimiento de 50 %)

B.



El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 37 Parte C empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 55 %)

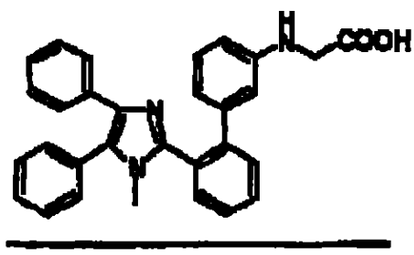
C



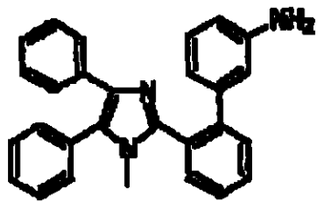
El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 37 Parte D empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento 75 %)

680
679

Ejemplo 39

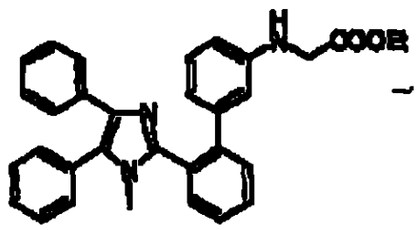


A.



El procedimiento experimental como se expone en la Parte B del Ejemplo 37 se siguió para el acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte A del Ejemplo 36 y el ácido 3-amino-fenil-borónico para dar el compuesto del título (rendimiento de 76 %)

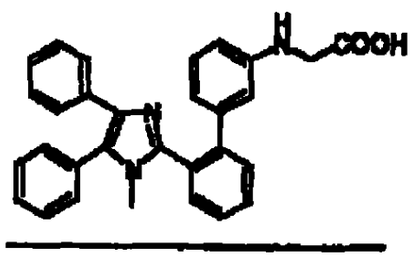
B.



681
680

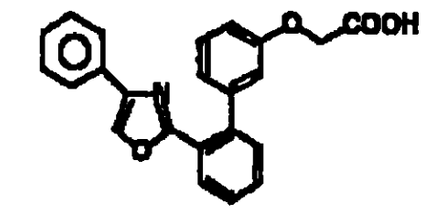
El procedimiento experimental como se expone en la Parte C del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 75 %)

C.

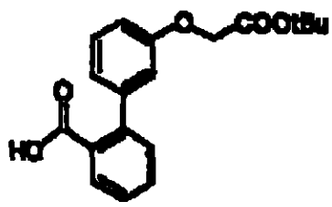


El procedimiento experimental como se expone en la Parte D del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 60 %)

Ejemplo 40

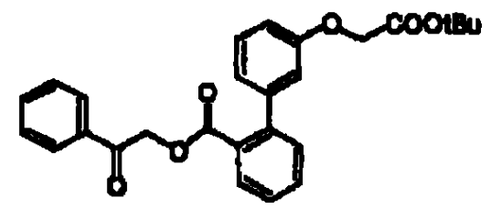


A.



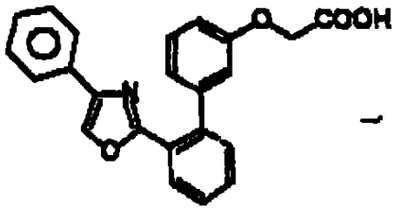
Una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 34 (1 20 g, 3 84 mmol) en 10 mL de una solución de THF agua 3 1 en baño de hielo se trató secuencialmente con ácido sulfámico (1 31 g, 13 6 mmol) y clorito de sodio (1 22 g, 13 6 mmol) Después de 15 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con cantidades iguales de agua y éter Las capas se pusieron en equilibrio y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró para dar el compuesto del título (1 20 g, 95 %)

B.



Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del compuesto de la Parte A (0 53 g, 1 61 mmol), carbonato de potasio (0 23 g, 1 70 mmol) y (α-bromo-acetofenona (0 29 g, 1 70 mmol) en 4 mL de DMF La mezcla se diluyó con cantidades iguales de agua y éter Las capas se pusieron en equilibrio La fracción orgánica se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró bajo vacio El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de silice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 15 85 para dar el compuesto del titulo (590 mg, 82 %)

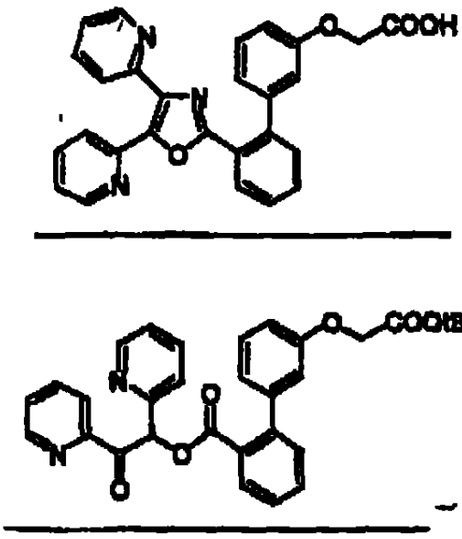
C.



Una mezcla del compuesto de la Parte B (0 59 g, 1 33 mmol) en 4 mL de ácido acético con cloruro de amonio (0 60 g, 7 8 mmol) se calentó a reflujo durante 48 horas La mezcla se diluyó con cantidades iguales de agua y acetato de etilo La fracción orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO4) y se concentró El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con THF diclorometano ácido acético 3.97 0 1 para dar el compuesto del título (70 mg, 14 %)

Ejemplo 41

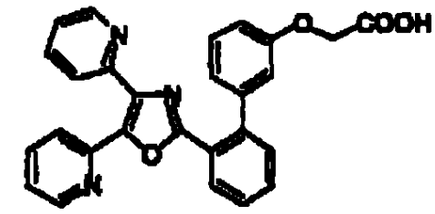
A.



Una solución del compuesto de la Parte A

del Ejemplo 40 (0 32 g, 1 mmol), 4-dimetilamino-piridina (0 04 g, 0 3 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0 23 g, 1 20 mmol) y 2-piridoina (0 21 g, 1 0 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 3 7 para dar el compuesto del título (0 096 g, 20 %)

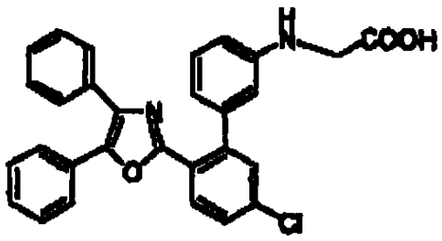
B



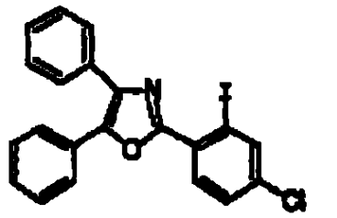
Una mezcla del compuesto de la Parte A (0 096 g, 0 18 mmol) en 2 mL de ácido acético con cloruro de amonio (0 096 g, 1 2 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h La mezcla se purificó bajo presión reducida a un aceite El aceite se purificó en cromatografía en columna de fase invertida Las fracciones puras se combinaron y se concentraron

para dar el compuesto del título (10 mg, 13 %)

Ejemplo 42



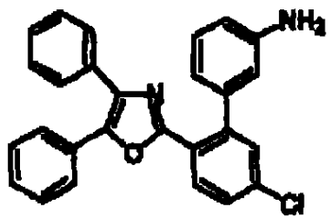
A



Una solución de ácido 2-yodo-4-clorobenzóico (3 5 g, 12 4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1 65 g, 13 5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2 6 g, 13 5 mmol) y benzoina (2 63 g, 12 4 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla de reacción se lavó con HCl (1N), NaOH (0 1 N), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar el cetoéster crudo (5 9 gm, 99 %)

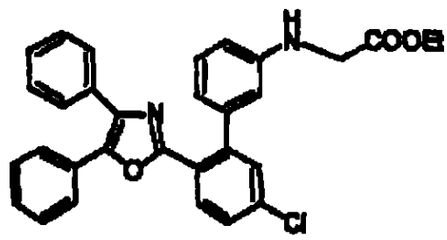
Una mezcla del cetoéster (5 9 g, 12 mmol) y cloruro de amonio (5 50 g, 71 mmol) en ácido acético glacial (45 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas La mezcla de reacción se enfrió y vertió en hielo El sólido tipo brea se digirió con etanol caliente (25 mL) El sólido beige resultante se recolectó para dar el compuesto del título (4 5 g, 88 %)

B.



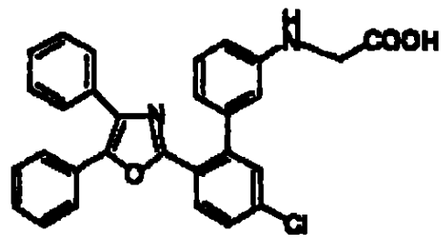
Se siguió el procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 37 Parte B empleando el compuesto de la Parte A anterior, para dar el compuesto del título (rendimiento del 92 %)

C.



Se siguió el procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 37 Parte C, se siguió empleando el compuesto de la Parte B anterior, para dar el compuesto del título (rendimiento de 80 %)

D.

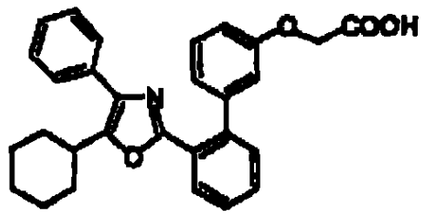


El compuesto de la Parte C (0 48 g, 0 94 mmol) se diluyó con etanol (8 mL) y se trató con NaOH (0 40 g, 10 mmol) y 3 mL de agua Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido cítrico a pH 3 La mezcla se diluyó con volumen iguales de acetato de etilo y

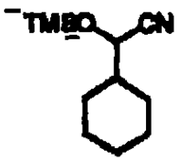
689
688

agua Las capas se pusieron en equilibrio y la fracción orgánica se secó (Na2SO4) y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase invertida, preparativa El material aislado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice con elución gradiente de etanol al 4 % en diclorometano a etanol al 10 % en diclorometano con una traza de ácido acético para dar el compuesto del título (90 mg, 20 %)

Ejemplo 43



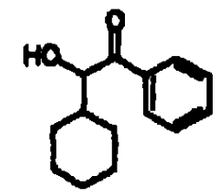
A.



Una mezcla de ciclohexano-carboxialdehído (2 800 gm, 25 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2 475 gm, 25 mmol) se trató con yoduro de zinc (2

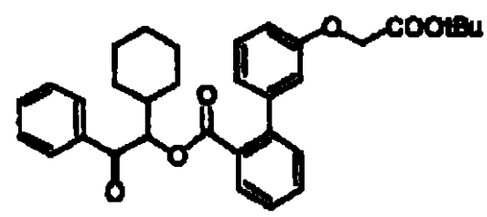
mg, 0 006 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas El compuesto del título se usó sin purificación adicional, rendimiento del 100 %

B.



Una mezcla del compuesto de la Parte A (2 00 g, 9 45 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se trató con cloruro de fenilmagnesio (3M en THF, 6 6 mL, 20 mmol) La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente luego se calentó a reflujo durante 4 horas La mezcla de reacción se enfrió y se agitó con un exceso de solución de HCl 1N durante 18 horas La mezcla se eluyó entre éter y agua Los orgánicos se secaron sobre MgSO4, se concentraron, y el resıduo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice dıluyendo con un gradiente gradual de acetato de etil/hexano 1 9 a 3 7 para dar el compuesto del título (750 mg, 34 %)

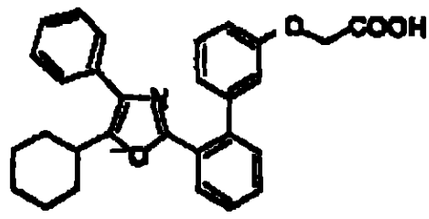
C



Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 40 (330 mg, 1 0 mmol), 4-dimetilamino pırıdına (40 mg, 0 3 mmol), clcrhidrato de 1-(3-dımetilaminopropıl) -3-etilcarbodiimida (230 mg, 1 2 mmol) y un compuesto de la Parte B (220 mg, 1 0 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla de reacción se lavó con agua (2x50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 5 95 a 10 90 para dar el compuesto del título (400 mg, 75 %)

692
691

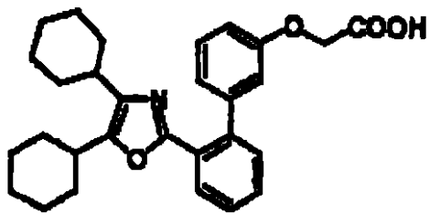
D



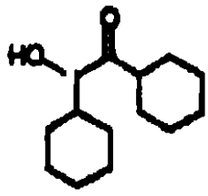
Una mezcla del compuesto de la Parte C (400 mg, 0 75 mmol) y acetato de amonio (580 mg, 3 1 mmol) en ácido acético glacial (4 mL) se agitó a reflujo durante 18 horas La mezcla de reacción se enfrió y se concentró El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de silice eluyendo con metanol/diclorometano/ácido acético 3 97 0 5 para dar el compuesto del título (270 mg, 78 %)

693
692

Ejemplo 44



A

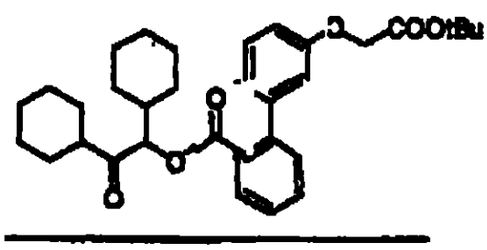


Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 43 (2 11 g, 10 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se trató con cloruro de ciclohexilmagnesio (2M en éter, 8 mL, 16 mmol) La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente luego se calentó a reflujo durante 3 horas La mezcla de reacción se enfrió y agitó con un exceso de solución de HCl 1N durante 4 horas La mezcla se dividió entre éter y agua Los productos orgánicos se secaron sobre MgSO4, se concentraron y el residuo e purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 1 9 a 4 6 para dar el

694
693

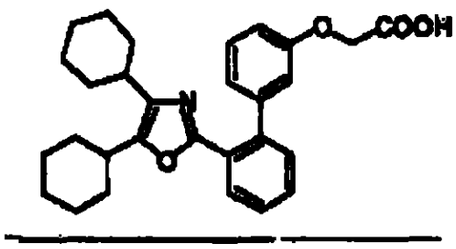
compuesto del título como una espumas (750 mg, 33 %)

B



Se acopló el compuesto de la Parte A con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 40 empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 43 Parte C para obtener el compuesto del título en 18 % de rendimiento

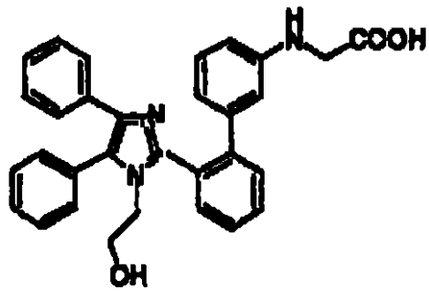
C.



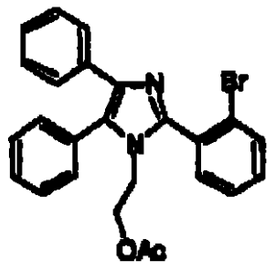
Se agitó a reflujo durante 24 horas una mezcla del compuesto de la Parte B (240 mg, 0 45 mmol) y cloruro de amonio (240 mg, 3 1 mmol) en ácido acético glacial (4 mL) La mezcla de reacción

se enfrió vertiendo en agua y se filtró El sólido beige crudo se trituró con agua para obtener el compuesto del título (180 mg, 87 %)

Ejemplo 45



A.

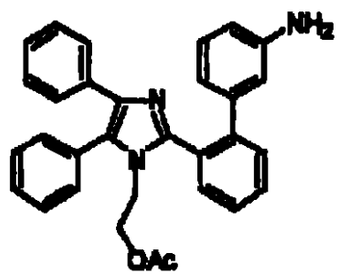


Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0 75 g, 2 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (0 28 g, 2 mmol) y acetato de bromoetilo (1 mL, 6 mmol) La mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado agitado durante 72 horas La mezcla se enfrió a temperatura

696
695

ambiente y se vertió en agua Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron El residuo se purificó en cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo/hexano 15 85 para dar el compuesto del título (0 40 g, 46 %)

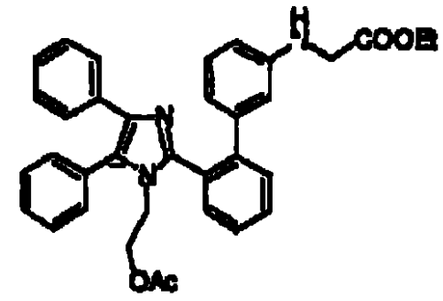
B.



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (300 mg, 0 69 mmol), ácido 3-aminofenil-borónico (158 mg, 1 00 mmol) y carbonato de sodio acuoso (1 mL, 2M, 2 mmol) en tolueno (2 mL) y etanol (1 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos Se adicionó tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (550 mg, 0 04 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 36 horas bajo argón La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 4 6 para dar el compuesto del título (150 mg, 46 %)

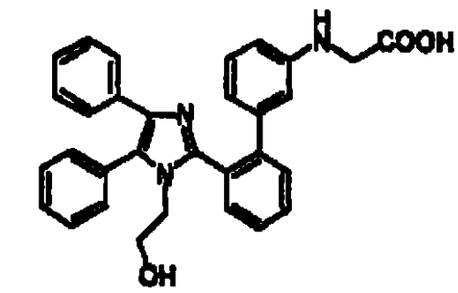
C



A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (120 mg, 0 28 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0 28 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (50 mg, 0 28 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se dividió entre éter dietílico y solución acuosa de bicarbonato de sodio La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo/hexano 3 7 para dar el compuesto del título

(95 mg, 60 %)

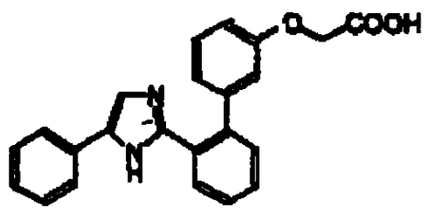
D.



Una mezcla del compuesto de la Parte C (90 mg, 0 16 mmol) en metanol (3 mL) se trató con solución de NaOH 1M (1 mL, 1 mmol) Después de la agitación durante 3 horas a reflujo, la mezcla se enfrió y se diluyó con éter Se adicionó ácido cítrico hasta que la fracción acuosa se mantuvo a pH de 3 Las capas se pusieron en equilibrio y se separaron La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto del título (80 mg, 100 %)

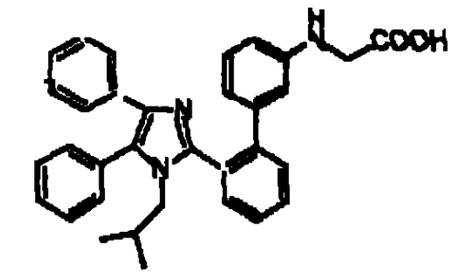
699
698

Ejemplo 46

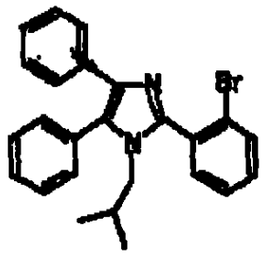


Una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 40 (0 59 g, 1 33 mmol) en 4 mL de ácido acético con cloruro de amonio (0 60 g, 7 8 mmol) se calentó a reflujo durante 48 horas La mezcla se diluyó con cantidades iguales de agua y acetato de etilo La fracción orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró El resto se purificó en sílice por cromatografía instantánea con THF diclorometano ácido acético 3 97 0 1 para dar 15 mg (3 %) de compuesto del título

Ejemplo 47



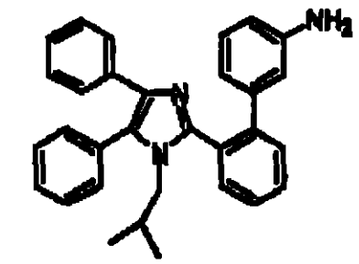
A.



Se trató una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0 75 g, 2 mmol) en DFM (5 mL) se trató con K2CO3 (420 mg, 4 mmol) y yoduro de isobutilo (740 mg, 4 mmol) La mezcla se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 18 horas El tubo se enfrió, y los contenidos se diluyeron con cantidades iguales de agua y éter La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a un aceite espeso El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano

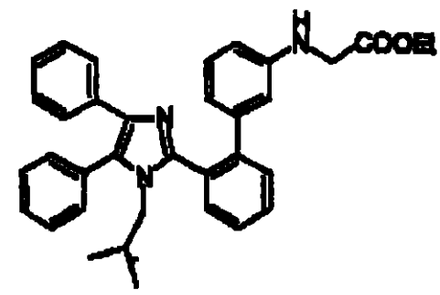
de 2 98 a 7 93, para dar el compuesto del título (250 mg, 30 %)

B



El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 37 Parte B empleando el compuesto de la Parte A anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 62 %)

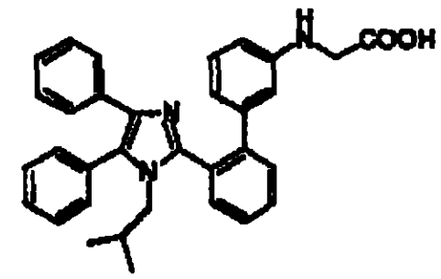
C.



El procedimiento experimental como se expone en la Parte C del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar

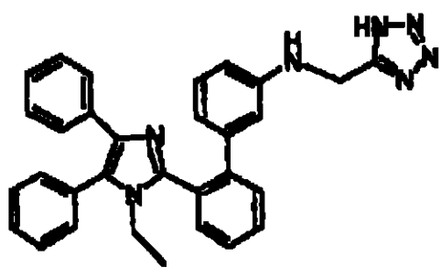
el compuesto del titulo (rendimiento del 72 %)

D

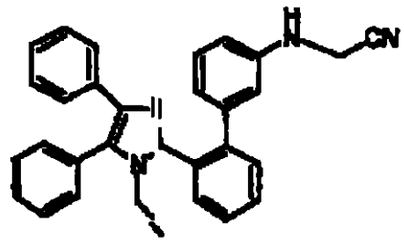


El procedimiento experimental como se expone en la Parte B del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte C anterior se siguió para dar el compuesto del titulo (rendimiento del 61 %)

Ejemplo 48

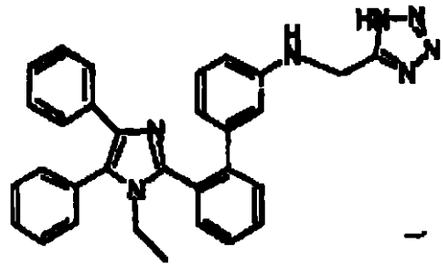


A



Se trató una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 6 (0 49 g, 1 18 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (0 28 g, 2 mmol) y bromoacetonitrilo (0 14 g, 1 20 mmol) La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó a 60°C durante 4 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua El sólido se recolectó y se secó durante la noche para dar el compuesto del título (0 45 g, 85 %)

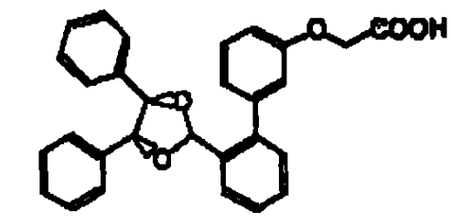
B.



Se trató una solución del compuesto de la

Parte A (0 40 g, 0 88 mmol) en xileno (2 mL) se trató con azidotrimetilestaño (0 23 g, 1 14 mmol) y la mezcla se calentó bajo N2 durante 18 horas a 135°C La reacción se enfrió rápidamente en metanol y la mezcla se concentró a un aceite El aceite se purificó por cromatografía instantánea en sílice con un gradiente gradual usando acetato de etilo/hexano 15/85 luego metanol/diclorometano 5/95 para dar 0 30 g del compuesto del título como una espuma blanca (68 %)

Ejemplo 49



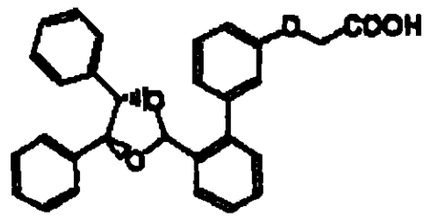
Una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 34 (0 20 g, 0 64 mmol), *p*-toluensulfonato de piridinio (40 mg), y meso-1,2-dihidroxi-1,2-difeniletano (0 14 g, 0 64 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80°C durante 36 horas y luego se puso a reflujo durante 3 horas La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato

705
704

de etilo Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se llevaron al próximo paso sin caracterización adicional

El éster crudo (~ 0 64 mmol) en metanol (4 mL) se trató con NaOH 1M (1 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel SP207 con un gradiente gradual a partir de agua a metanol al 80 %/agua en incrementos del 20 % (porciones de 70 mL) Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto puro como un producto liofilizado blanco (130 mg, 45 %)

Ejemplo 50

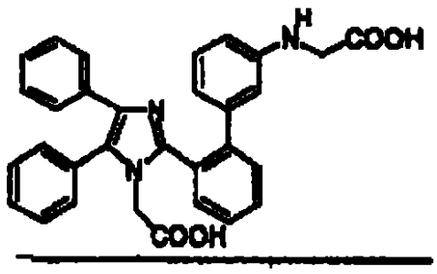


Una muestra del compuesto de la Parte B del Ejemplo 34 (0 20 g, 0 64 mmol), *p*-tolueñosulfonato de piridinio (40 mg), y (R,R)-1,2-dihidroxi-1,2-difeniletano (0 14 g, 0 64 mmol) en tolueno (5 ml)

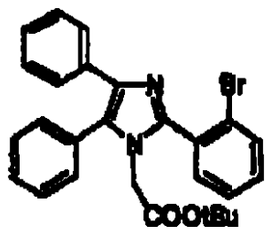
se calentó a 80°C durante 36 horas y luego se puso a reflujo durante 3 horas La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo Los productos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se llevaron al próximo paso sin caracterización adicional

El éster crudo (~ 0 64 mmol) en metanol (4 mL) se trató con NaOH 1N (1 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel SP207 con un gradiente gradual de agua a metanol al 80 %/agua en incrementos de 20 % (porciones de 70 mL) Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título como un producto liofilizado blanco (200 mg, 65 %)

Ejemplo 51

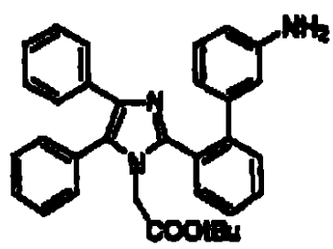


A



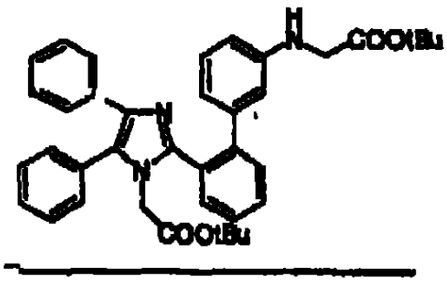
El procedimiento experimental como se expone en la Parte A del Ejemplo 37 usando bromoacetato de *ter-bútilo* como el agente de alquilación se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 92 %)

B.



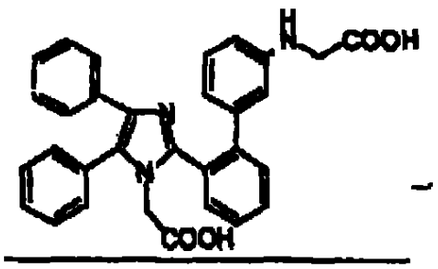
El procedimiento experimental como se expone en la Parte B del Ejemplo 37 y empleando el compuesto de la Parte A anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 76 %)

C.



El procedimiento experimental como se expone en la Parte C del Ejemplo 37 y empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió usando como acetato de *ter-butilo* para dar el compuesto del título (rendimiento de 75 %)

D.



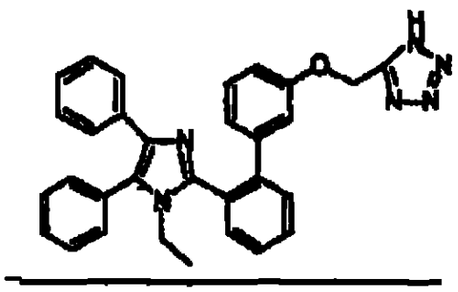
El compuesto de la Parte C (0 16 g, 0 26

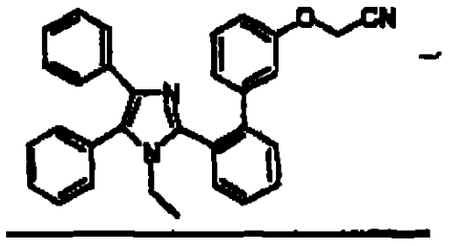
709
708

mmol) en una mezcla de 1 1 de ácido trifluorácetico/diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche La mezcla se concentró y el residuo se ajustó a pH 13 con solución de NaOH 1N La solución se purificó por cromatografía en gel SP207 con un gradiente gradual de agua a metanol al 60 %/agua en incrementos de 20 % (porciones de 80 mL) Las fracciones puras se combinaron, el pH de las fracciones combinadas se ajustó a pH 6 5 con NaOH 0 1 N que se liofilizaron para dar 83 mg (62 %) del compuesto del título como un producto liofilizaado blanco

Ejemplo 52

A.

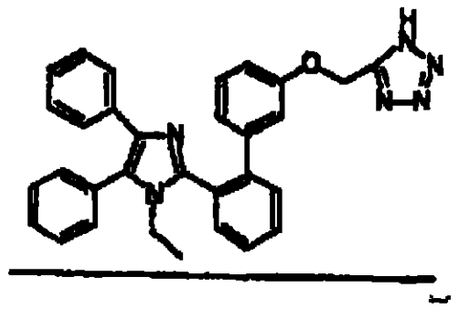




710
709

Se trató una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 8 (0 25 g, 0 6 mmol), K2CO3 (0 12 g, 0 9 mmol) y DMF (3 mL) se trató con bromoacetonitrilo (0 11 g, 0 9 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas La TLC indicó que la reacción no estaba completa y se adicionó bromoacetonitrilo (0 11 g, 0 9 mmol) y K2CO3 (0 12 g, 0 9 mmol) adicional La mezcla se agitó durante 18 horas La mezcla se diluyó en cantidades iguales de acetato de etilo y agua La fracción orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO4) y se concentró El resto se purificó por cromatografía en columna instantánea en acetato de etilo al 20 % en hexano para dar 0 22 g (80 %) del compuesto del titulo

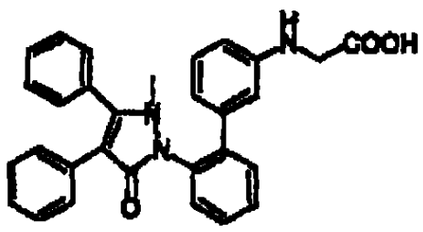
B.



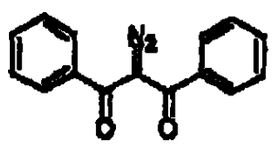
Se trató una mezcla del compuesto de la Parte A (0 20 g, 0 44 mmol) en xileno (2 mL) con

azidotrimetilestaño (0 11 g, 0 53 mmol) y se calentó a 135°C (temperatura del baño) durante 18 horas La mezcla se concentró y agitó con metanol durante 45 minutos La solución de metanol se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea con una elución de gradiente gradual usando diclorometano (80 mL), metanol al 1 %/diclorometano (200 mL) y metanol al 2%/diclorometano (200 mL) para dar 36 mg (16 %) del compuesto del título

Ejemplo 53



A.



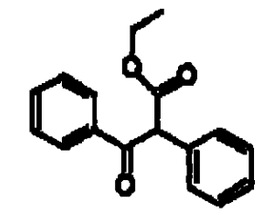
Se mezcló una solución de 1,3-difenil-1,3-propanodiona (4 50 g, 20 mmol) en 150 mL de diclorometano con trietilamina (2 07 g, 20 mmol) y

711

se enfrió a -5°C (temperatura interna) La mezcla luego se trató con 4-aetamidobencensulfonil-azida (4 80 g, 21 mmol) La reacción se mantuvo a -4°C durante 4 horas y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche La mezcla se diluyó con agua y la fracción orgánica se lavó con solución de NaOH 1 N (4 x 125 mL), agua (2 X 50 mL) se secó (Na2SO4) y se concentró a un aceite El aceite se diluyó con un pequeño volumen (15 mL) de metanol y 3 gotas de agua El sólido resultante se recolectó y se secó para dar 1 50 g (30 %) del compuesto del titulo

(Reference Meier, H Chem Ver 119, 3382-3393, 1986)

B.

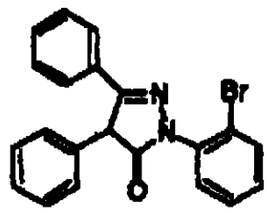


Se sometió a reflujo durante 18 horas una mezcla del compuesto de la Parte A (1 5 g, 6 mmol) en 50 mL de etanol El etanol se extrajo bajo

713
712

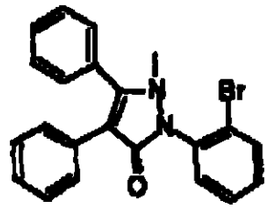
presión reducida para dejar un aceite espeso El aceite se solidificó por mezclado con hexano (10 mL) y concentración bajo presión reducida Después del secado se obtuvieron 1 6 g (100 %) del compuesto del título como un sólido beige

C



Una mezcla del compuesto de la Parte B (0 1 g, 0 37 mmol) en 3 mL de etanol se trató con clorhidrato de 2-bromofenilhidrazina (84 mg, 0 37 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche El etanol se removió y el resto se purificó en gel de sílice por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo hexano 65 35 para dar 90 mg (62 %) del compuesto del título

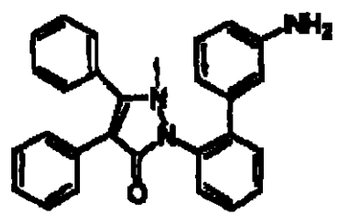
D.



714
713

Una mezcla del compuesto de la Parte C (0 13 g, 0 33 mmol), K_2CO_3 (0 10 g, 0 73 mmol) y DMF (3 mL) se trató con yoduro de metilo (0 10 g, 070 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas La mezcla se diluyó con cantidades iguales de acetato de etilo y agua La fracción orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró El resto se purificó por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 10% en hexano para dar 80 mg (60 %) del compuesto del título

E.

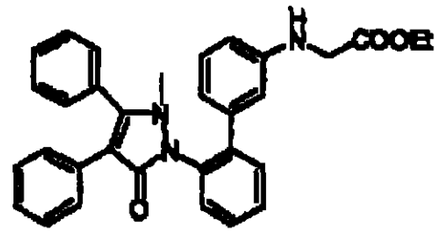


Una mezcla del compuesto de la Parte D (80 mg, 0 19 mmol), tolueno (1 mL), etanol (0 5 mL), ácido 3-aminofenil-borónico (35 mg, 0 25 mmol), y solución de Na2CO3 2 N (0 125 µL, 0 25 mmol) se desgasificó en un flujo de N2 suave durante 10 minutos La mezcla se trató con tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (10 mg) y la mezcla se

715
714

calentó a 80°C durante 18 horas La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con porciones iguales de agua y acetato de etilo La reacción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró El resto se purificó en gel de silice por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo.hexano 65 35 como una fase móvil para dar 66 mg (80 %) del compuesto del titulo

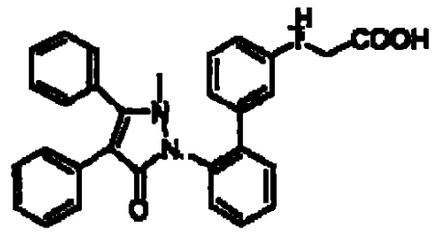
F



Una mezcla de DMF (0 5 mL), carbonato de potasio (30 mg, 0 21 mmol) y el compuesto de la Parte E (60 mg, 0 15 mmol) se trató con bromoacetato de etilo (17 µL, 0 15 mmol) La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó con porciones iguales de acetato de etilo y agua Las capas se pusieron en equilibrio, la fracción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró El residuo se purificó en gel de sílice por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo hexano 20 80 como una fase móvil

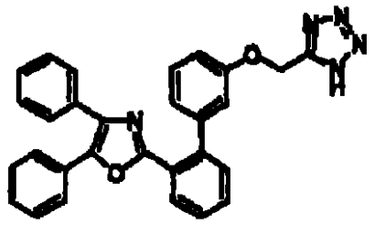
para dar 60 mg (80 %) del compuesto del título

G.



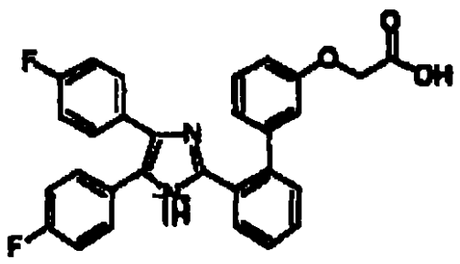
Una solución del compuesto de la Parte F (60 mg, 0 12 mmol) y metanol (3 mL) se trató con solución de NaOH 1 N (1 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche La mezcla se acidificó con ácido cítrico hasta que se mantuvo un pH de 3 La suspensión espesa resultante se diluyó en porciones iguales de acetato de etilo y agua y las capas se pusieron en equilibrio La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró El bombeo durante la noche dio 50 mg (88 %) del compuesto del título

Ejemplo 54



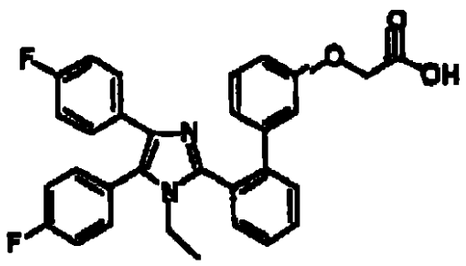
El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 empezando con el Compuesto A del Ejemplo 13

Ejemplo 55



El compuesto del título se generó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 utilizando 4,4'-diflurobencilo

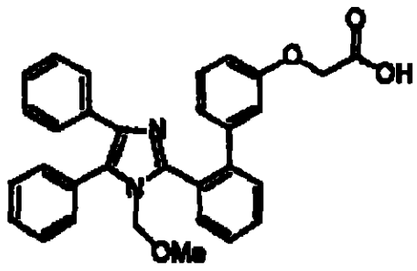
Ejemplo 56



718
717

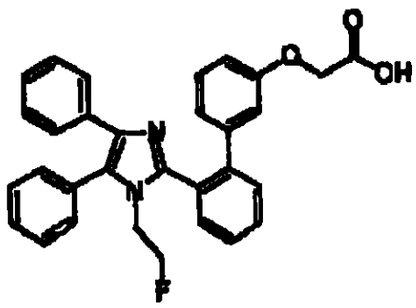
El compuesto del título se generó a partir del Ejemplo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 35

Ejemplo 57



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 35, se alquiló el Compuesto A del Ejemplo 35 con el éter metílico de clorometilo y se hidrolizó para dar el compuesto del título

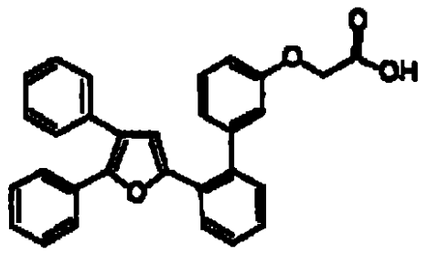
Ejemplo 58



Siguiendo el procedimiento descrito en el

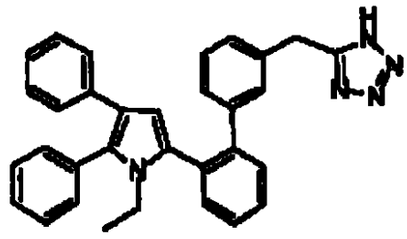
Ejemplo 35, se alquilo el Compuesto A del Ejemplo 35 con 1-bromo-2-fluoroetano y se hidrolizó para dar el compuesto del titulo

Ejemplo 59



El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto de la Parte E del Ejemplo 19

Ejemplo 60

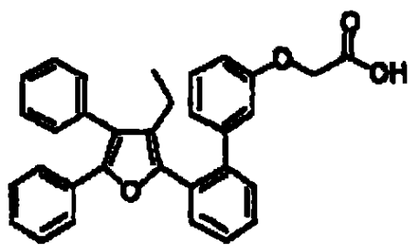


El compuesto del título se generó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23,

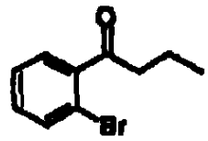
720
719

iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21

Ejemplo 61



A.

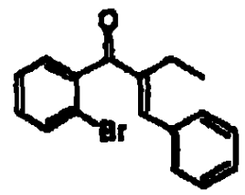


A una solución agitada de cloruro de 2-bromobenzoilo (1 31 mL, 10 0 mmol) en THF (10 mL) bajo argón a -22°C se adicionó tributilfosfina (2.74 mL, 11 0 mmol) durante 10 minutos La temperatura no se dejó aumentar por arriba de -15°C Después de 20 minutos, se adicionó una solución de cloruro de n-propilmagnesio (5 0 mL, 10 0 mmol, 2 M en éter) en una porción La temperatura de reacción aumentó casi de una vez a 34°C y decayó a -20°C durante 10 minutos Después de 10 minutos adicionales, se

720

adicionó HCl acuoso 1 M (18 mL) y la mezcla se extrajo con éter (100 mL) El extracto de éter se lavó una vez con salmuera, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna 5x25 cm, CH_2Cl_2/hexanos 38 62) dio un compuesto del título como un aceite amarillo, 2 28 g, 100 % de rendimiento

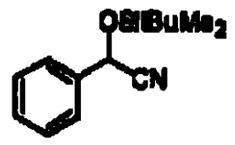
B



A una solución agitada de hidróxido de potasio (1 23 g, 22 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó el compuesto de la Parte A (1 00 g, 4 40 mmol) Después de cinco minutos, se adicionó benzaldehido (1 34 mL, 13 2 mmol) en una porción Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con HCl acuoso 1 M para poner la solución a pH 7 5 y luego se evaporó a < 30°C El residuo se dividió entre CH_2Cl y salmuera La fase acuosa se

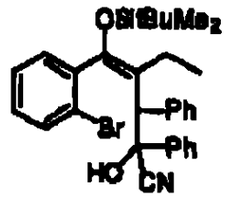
extrajo dos veces en CH_2Cl_2, y los extractos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 5x15 cm, CH_2Cl_2/hexanos 2 3) dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro, 1 29 g, 95 % de rendimiento

C.



Una suspensión espesa agitada de benzaldehído (5 1 mL, 50 0 mmol), cianuro de potasio (13 g, 200 mmol), y cloruro de t-butildimetilsililo (9 0 g, 60 mmol) en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó yoduro de zinc (250 mg, 0 8 mmol) Después de 14 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó El evaporado se convirtió en suspensión espesa en hexanos durante 1 hora bajo nitrógeno, se volvió a filtrar y se evaporó El residuo aceitoso se destiló (80-83°C, 0 8 torr) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, 7 68 g, 62 % de rendimiento

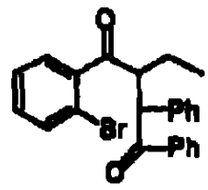
D.



Se preparó una solución de diisopropilamida de litio a 0°C bajo argón a partir de diisopropilamina (1 2 mL, 8 1 mmol) y n-butillitio (3 2 mL, 8 0 mmol, 2 5 M en hexanos) en éter (20 ml) A esta solución a -72° C se adicionó una solución del compuesto de la Parte C (1 80 g 7 30 mmol) en éter (5 mL) La temperatura no se dejó alcanzar arriba de -67° C Después de una hora, se adicionó durante el transcurso de 10 minutos una solución del compuesto de la Parte B (2 30 g, 7 30 mmol) La reacción se agitó a -78° C durante 2 horas y luego se almacenó a -40° C durante 14 horas La reacción luego se calentó a 0° C durante 30 minutos y luego se enfrió rápidamente con solución saturada con cloruro de amonio La mezcla de reacción se extrajo con éter (100 mL) El extracto se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 5 x 5 cm, CH_2Cl_2/hexanos) dio el compuesto del título como un sólido amorfo blanco, 1 88 g, 46 % de

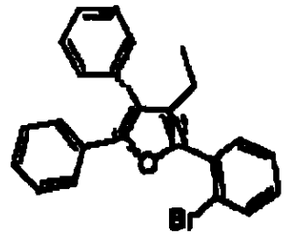
rendimiento

E



A una solución del compuesto de la Parte D (1 65 g, 2 93 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3 6 mL, 3 6 mmol, 1M en THF) Después de 1 hora la reacción se enfrió rápidamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (50 ml) Los extractos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 5 x 25, CH_2Cl_2/hexanos 1 1) dio un compuesto del título (como una mezcla de diastereómeros) como un aceite incoloro, 1 05 g, 85 % de rendimiento

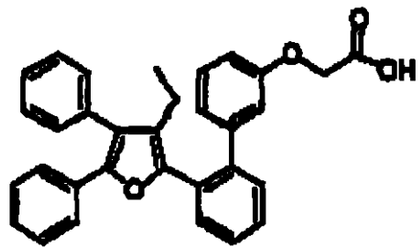
F



724

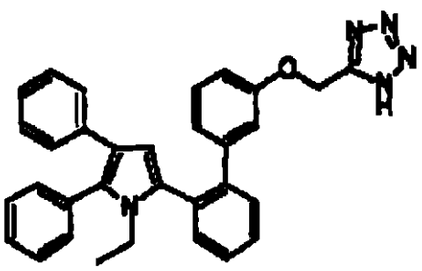
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19 Parte C, el compuesto E (600 mg, 1 42 mmol) dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 557 mg, 97 % de rendimiento

Q



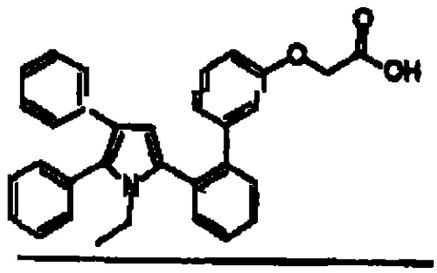
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte F dio el compuesto del título

Ejemplo 62



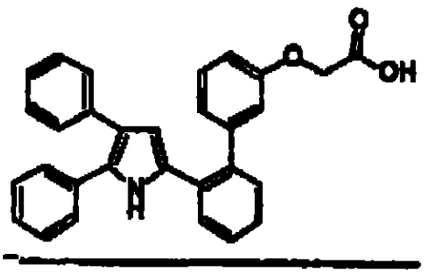
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21 dio el compuesto del título

Ejemplo 63



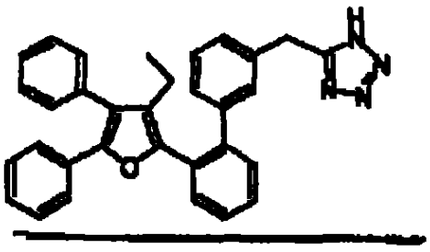
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21 dio el compuesto del título

Ejemplo 64



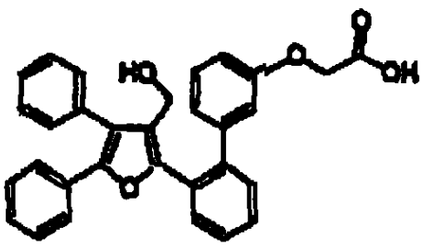
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 20 dio el compuesto del título

Ejemplo 65

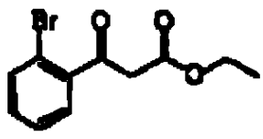


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 23, el compuesto de la Parte F del Ejemplo 61 dio el compuesto del título

Ejemplo 66



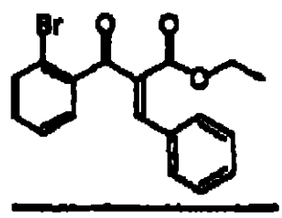
A.



A una suspensión espesa agitada de NaH (dispersión en aceite al 60%, 10 0 g, 250 mmol) en carbonato de dietilo (40 mL) y tolueno (15 mL) a temperatura ambiente bajo argón, se adicionó etanol

puro (150 µl) y luego una solución de 2-bromoacetofenona (24 88 g, 125 mmol) en tolueno (20 mL) durante 20 minutos La mezcla de reacción aumentó autógenamente a 80°C y luego se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó ácido acético (15 mL) El sólido voluminoso resultante se trató con agua enfriada con hielo (100 mL) y luego se extrajo con éter (250 mL) Los extractos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar el cetoéster crudo como un aceite amarillo, 29 75 g La purificación en la porción del producto crudo (10 g) por cromatografía en columna en gel de sílice (columna 5 x 25 cm, CH_2Cl_2/hexanos 9 1) dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro, 7 83 g, 70 % de rendimiento calculado

B.

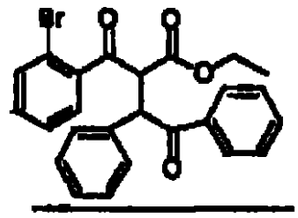


Se calentó a reflujo durante una hora usando una trampa de Dean-Stark una solución del compuesto de la Parte A (5 42 g, 20 0 mmol), benzaldehido (2 24 mL, 22 mmol), ácido 6-

729
728

aminocaproico (100 mg, 0 76 mmol) y ácido acético (3 ml) en benceno (10 mL) La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuatro veces con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que los lavados fueron de pH 8 La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 5 x 25 cm, Ch_2Cl_2/hexanos 7 3) dio el compuesto del título (mezcla 55 45 de isómeros geométricos) como un sólido amorfo blanco 4 38 g, 61 % de rendimiento

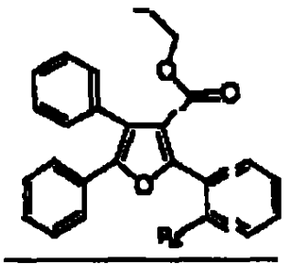
C



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Parte B, el compuesto de la Parte B se usó para preparar el compuesto del título

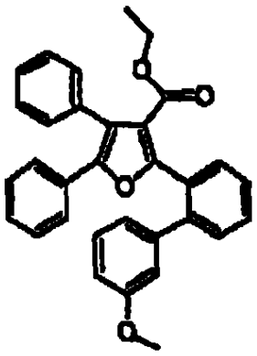
730
729

D



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Parte C, el compuesto de la Parte C se usó para preparar el compuesto del título

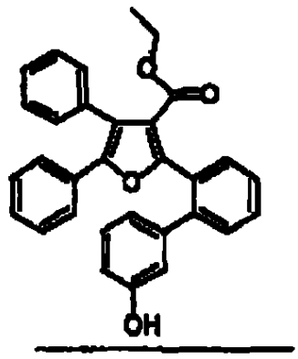
E



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte A, el compuesto de la Parte D se usó para preparar el compuesto del título

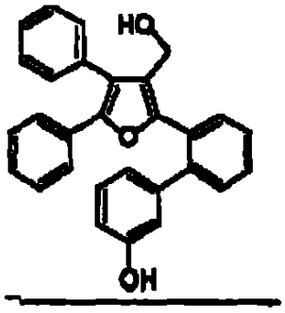
730

F



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte B, el compuesto de la Parte E se usó para preparar el compuesto del titulo

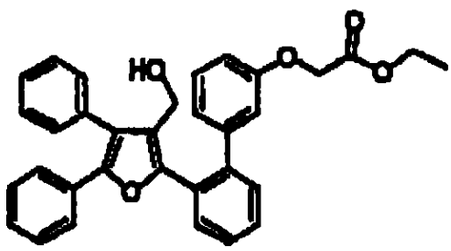
G.



Una solución agitada del compuesto de la Parte F del Ejemplo 66 (497 mg, 1 08 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó una solución de hidruro de aluminio y litio (1 5 mL, 1 5 mmol, 1 M en THF) durante 30 segundos La solución amarillo clara resultante se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se formó una mezcla gelatinosa Esto se enfrió rápidamente de manera

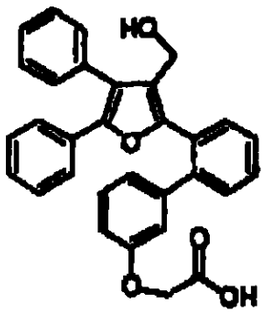
cuidadosa con solución de sulfato ácido de potasio al 5 % y se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mL) Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un sólido rosa claro, 440 mg, 97 % de rendimiento

H.



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte C, el compuesto de la Parte G se usó para preparar el compuesto del título

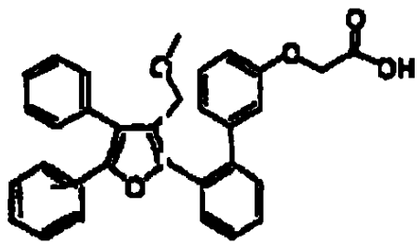
I.



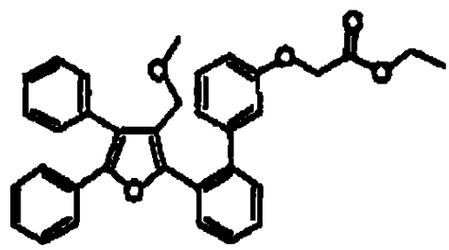
Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte D, el compuesto de la Parte H se usó para preparar el compuesto del título

~~233~~
732

Ejemplo 67

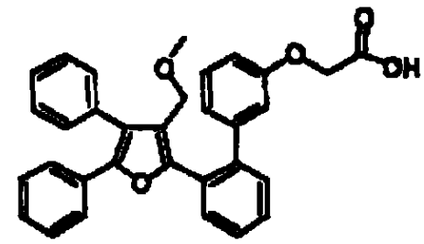


A.



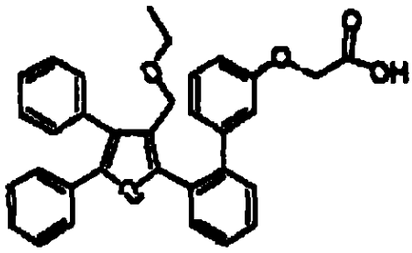
A una solución agitada del compuesto de la Parte H del Ejemplo 66 (112 mg, 0 222 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) La mezcla se calentó en un tubo sellado a 100° C durante 9 horas La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución saturada de bicarbonato de sodio y se evaporó a sequedad El residuo se disolvió en CH_2Cl_2, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, 98 mg, 88 % de rendimiento

B



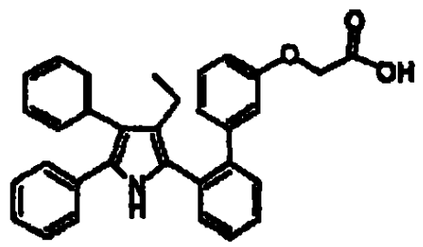
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte D, el compuesto de la Parte A se usó para preparar el compuesto del título

Ejemplo 68

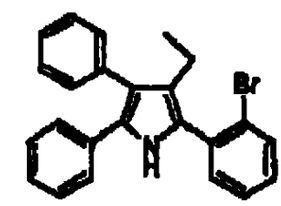


Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 67, se usó el compuesto de la Parte H del Ejemplo 66 para preparar el compuesto del título, sustituyendo etanol por metanol en el procedimiento

Ejemplo 69

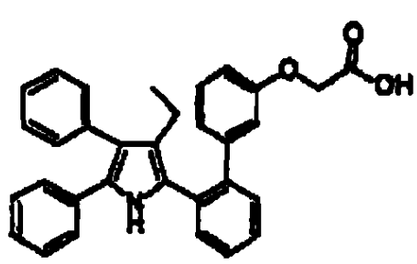


A.



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 20, el compuesto de la Parte E del Ejemplo 61 se usó para preparar el compuesto del título

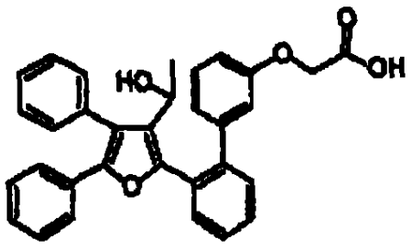
B.



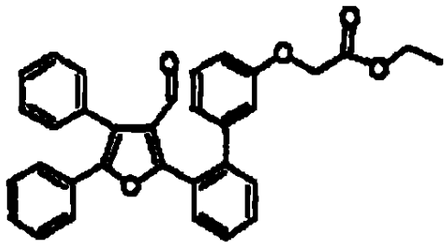
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 69 se usó para preparar el compuesto del título

~~736~~
735

Ejemplo 70



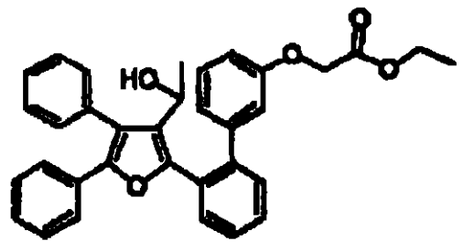
A.



Una corriente estable de aire seco se burbujeó en la suspensión espesa que consiste del compuesto de la Parte H del Ejemplo 66 (504 mg, 1 0 mmol), tamices moleculares 4 Å en polvo (200 mg) y perrutenato de tetrapropilamonio (30 mg, 0 085 mmol) en tolueno (3 5 mL) conforme la reacción se calentó a 65° C Después de 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de gel de silice (aproximadamente 20 g) La evaporación dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 490 mg, 97%)

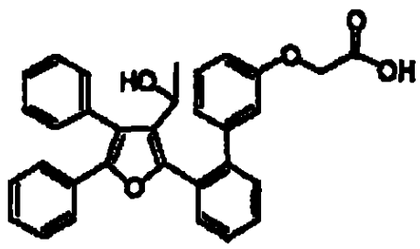
737
736

B



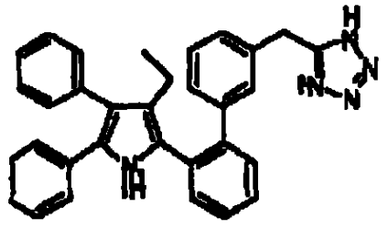
A una solución del compuesto de la Parte A (125 mg, 0 25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente bajo argón, se adicionó una solución de trimetilaluminio (0 25 mmol, 0 5 mmol, 2M en CH_2Cl_2), gota a gota durante 5 minutos Después de una hora, la reacción se enfrió rápidamente de manera cuidadosa con solución de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con una vez con CH_2Cl_2 La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de silice (columna de 2 5 x 15 cm, éter/CH_2Cl_2 3 97) dio el compuesto del titulo como un aceite incoloro, 124 mg, 96 % de rendimiento

C



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte D, el compuesto de la Parte B se usó para preparar el compuesto del título

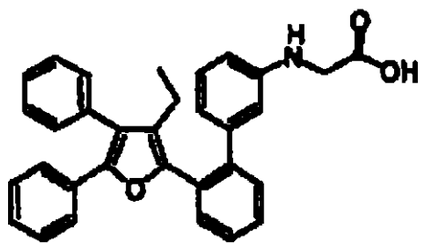
Ejemplo 71



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 23, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 69 se usó para preparar el compuesto del título

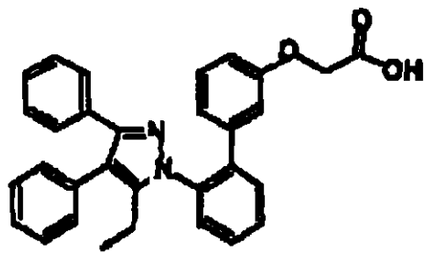
~~739~~
738

Ejemplo 72

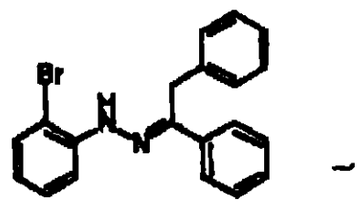


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 3, el compuesto de la Parte F del Ejemplo 61 se usó para preparar el compuesto del título

Ejemplo 73



A.

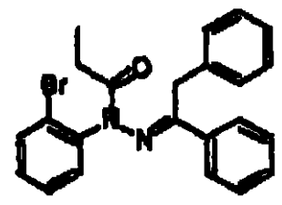


A una suspensión espesa de clorhidrato de

740
739

2-bromofenilhidrazina (31 02 g, 0 139 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno en etanol al 95 % (500 mL) se adicionó acetato de sodio trihidratado (18 87 g, 0 139 mol) y desoxibenzoina (30 96 g, 0 139 mol) La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió y evaporó parcialmente El residuo se convirtió en suspensión espesa en solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), se filtró, se lavó con agua, secó *in vacuo* a 60° C durante 16 horas Los sólidos resultantes se trituraron en metanol caliente (200 mL), se filtraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título (mezcla 96 4 de isómeros Z/E) como un sólido blanco, p f 126-128° C, 36 84 g, 76 % de rendimiento

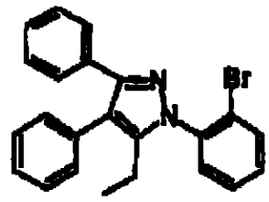
B.



A una suspensión espesa agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 1 43 g, 35 8 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP, 25 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se adicionó una solución

del compuesto de la Parte A (10 0 g, 27 4 mmol) en NMP (15 mL) durante 5 minutos La temperatura aumentó autógenamente a 54° C conforme se metió el gas y se formó una solución rojo profundo La mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente A esta solución se adicionó anhidrido propiónico recientemente destilado (4 6 mL, 35 9 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por abajo de 35° C La mezcla de reacción se agitó 2h, luego se enfrió rápidamente con solución de sulfato ácido de potasio al 5 % y se extrajo 4 veces con éter (100 mL) Los extractos de éter se combinaron, se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite naranja, 12 9 g La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 12 x 30 cm, acetato de etilo/hexanos 1 4) dio el compuesto del título como un aceite amarillo claro, 8 15 g, 71 % de rendimiento

C.

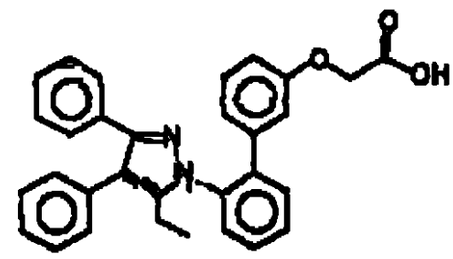


Una solución del compuesto de la Parte B (2 33 g, 5 53 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 550 mg, 13 8 mmol) en varias porciones durante un minuto La reacción se calentó autógenamente a 38°C y se calentó adicionalmente a 50° C durante 20 minutos La mezcla de reacción rojo profundo se enfrió en un baño de hielo con agua y se enfrió rápidamente al adicionar solución de sulfato ácido de potasio al 5 % (10 mL) gota a gota durante 10 minutos La mezcla luego se acidificó con ácido clorhídrico 1N para poner la mezcla a pH 2 y luego se extrajo tres veces con éter (50 mL) Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron una vez ($MgSO_4$) y se evaporaron La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna 5 x 25 cm, acetato de etilo/hexano 1 3) dio el compuesto del título como un sólido amorfo, amarillo claro, 1 63 g, 73 % de

743
742

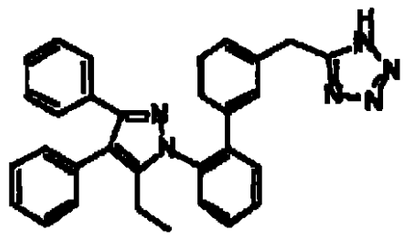
rendimiento

D.



El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto C del Ejemplo 73

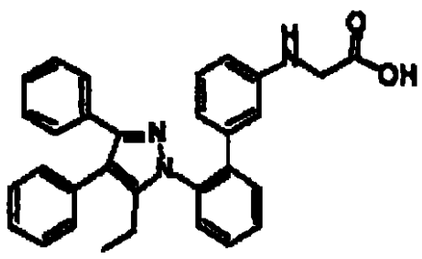
Ejemplo 74



EL compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 iniciando con el compuesto de la Parte C del Ejemplo 73

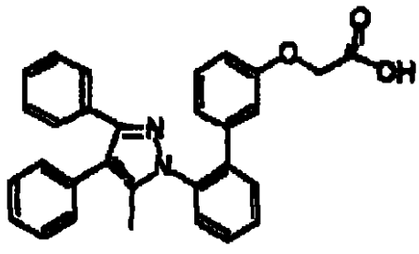
244
743

Ejemplo 75

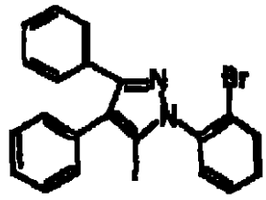


El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 iniciando con el compuesto de la Parte C del Ejemplo 73

Ejemplo 76



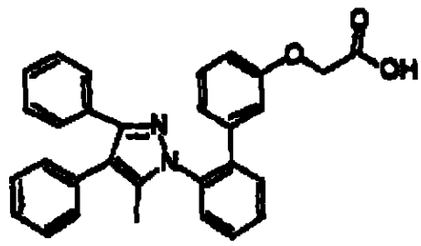
A.



Una suspensión espesa agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 1 64 g, 41.1 mmol) en N-

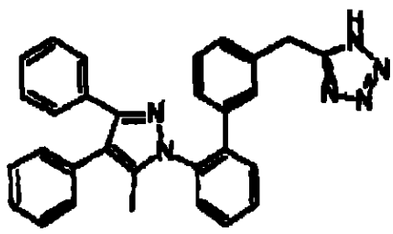
metilpirrolidona (NMP, 13 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se calentó a 40°C durante 30 minutos A esta mezcla se adicionó el compuesto de la Parte A del Ejemplo 73 (5 00 g, 13 7 mmol) en NMP (30 mL) en una porción La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente A esta solución se adicionó cloruro de acetilo recientemente destilado (4 3 mL, 57 5 mmol) en NMP (5 mL) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por abajo de los 50°C La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se enfrió rápidamente con agua (300 mL), se extrajo dos veces con éter (100 mL) y dos veces con acetato de etilo Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna de 5x20 cm, hexanos/CH_2Cl_2 1 2) dio el compuesto del título como un sólido amorfo blanco, 1 20 g, 23 % de rendimiento

B.



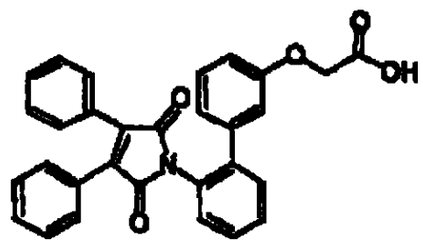
El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto de la Parte A

Ejemplo 77

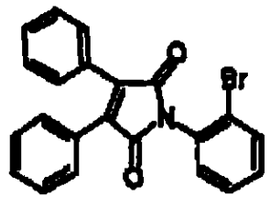


El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 76

Ejemplo 78



A

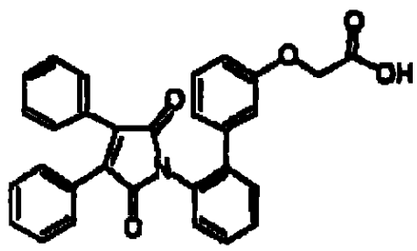


Una mezcla de 2-bromoanilina (2 18 g, 12 7 mmol) y de anhidrido 2,3-difenilmaleico (3 17 g, (12 7 mmol) se agitaron y calentaron bajo argón a 200°C durante 6 horas La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea en gel de sílice (columna 5x25 cm, 2L de hexanos/CH_2Cl_2 3 7, luego CH_2Cl_2) dio la primera 4-(2-bromoanilina)-2,3-difenil 4-hidroxibutirolactona (2 16 g, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo, p f 162-164°C y luego el compuesto del

748
747

título como un sólido amarillo brilloso, p f 178-180°C, 2 00 g, 39 % de rendimiento

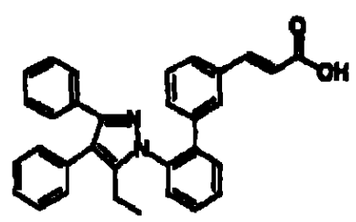
B



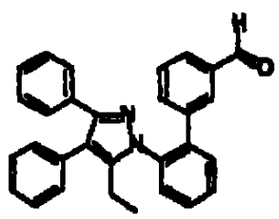
5

EL compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 78

10 Ejemplo 79



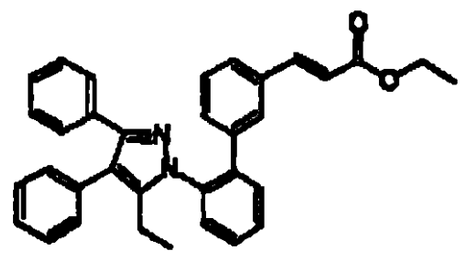
A



749
748

Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 Parte A, se usó el compuesto de la Parte C del Ejemplo 73 para preparar el compuesto del título

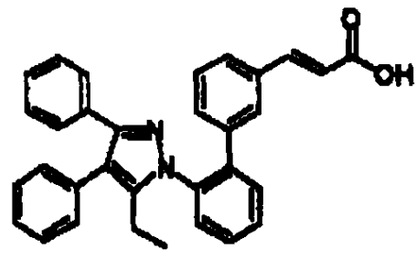
B



A una solución agitada de trietilfosfonoacetato (0 50 mL, 2 5 mmol) en THF (2 5 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 100 mg, 2 5 mmol) Después de 10 minutos, la reacción se calentó a 50°C Después de 20 minutos adicionales, se adicionó una solución del compuesto de la Parte C del Ejemplo 73 (775 mg, 1 80 mmol) en THF (2 mL) como una porción La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y solución de sulfato ácido de potasio al 5 % La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó La purificación del producto crudo por cromatografía

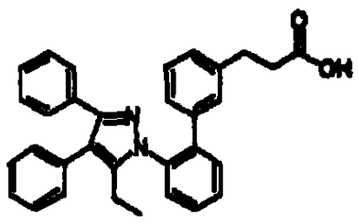
instantánea en gel de sílice (columna de 5x15 cm, éter/CH_2Cl_2 1 49) dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 785 mg, 88% de rendimiento

C.

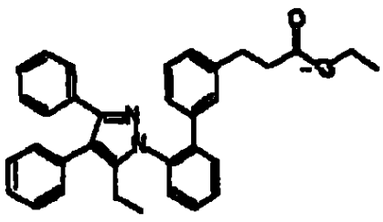


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 Parte D, se usó el compuesto de la Parte B para preparar el compuesto del título

Ejemplo 80



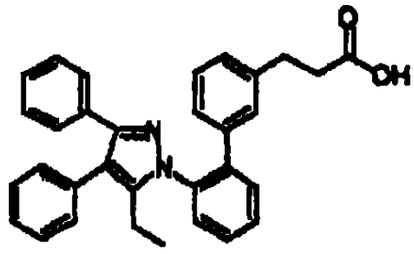
A



751
750

La hidrogenación del compuesto de la Parte B del Ejemplo 79 (765 mg, 1 53 mmol) se realizó a temperatura ambiente y presión atmosférica en metanol (10 mL) usando paladio al 10 %/carbón (100 mg) Después de 4 horas, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se filtró (filtro de nylon de 0 45 µ) y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 770 mg, 100 % de rendimiento

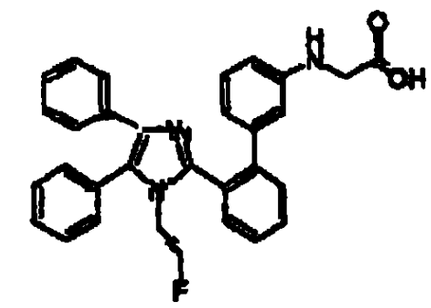
B



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 Parte D, se usó el compuesto de la Parte A para preparar el compuesto del título

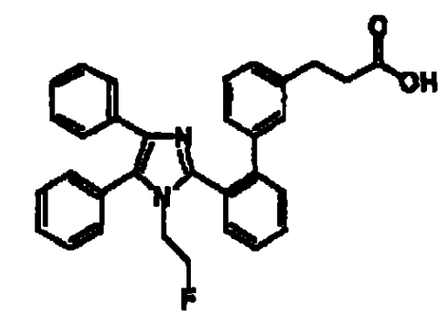
~~752~~
751

Ejemplo 81



El compuesto del título se generó en analogía a los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 9, y 11

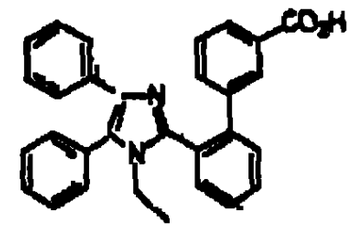
Ejemplo 82



El compuesto del título se generó en analogía a los procedimientos descritos en los Ejemplos 5 y 6

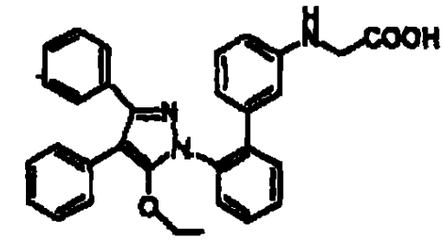
752

Ejemplo 83

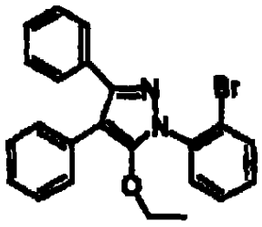


En analogía el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, la oxidación del compuesto de la Parte C del Ejemplo 5 dio el compuesto del título

Ejemplo 84



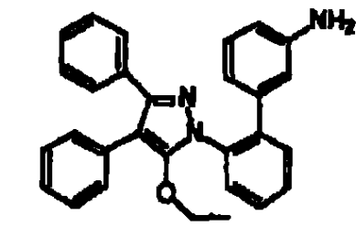
A.



754
753

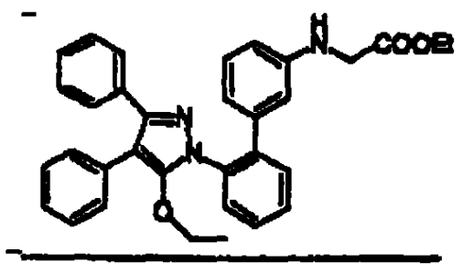
Se trató una mezcla del compuesto de la Parte C del Ejemplo 53 (50 mg, 0 13 mmol), K_2CO_3 (26 mg, 0 19 mmol) y DMF (3 mL) con yoduro de etilo (60 mg, 0 38 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas La mezcla se diluyó con cantidades iguales de acetato de etilo y agua La fracción orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró El resto se purificó por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo al 20 % en hexano para dar 48 mg (94 %) del compuesto del título

B



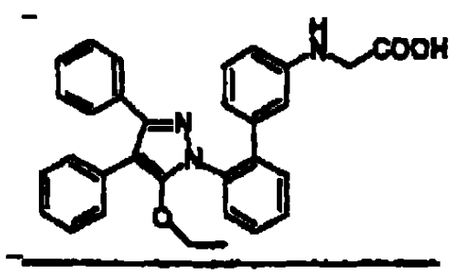
El procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 53 Parte E se siguió para el acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte A anterior y el ácido 3-aminofenil borónico para dar el compuesto del título (rendimiento del 91 %)

C.



El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 53 Parte F se siguió empleando el compuesto de la Parte B anterior para dar el compuesto del titulo (rendimiento del 68 %)

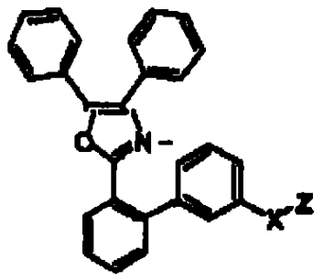
D.



El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 53 Parte G se siguió empleando el compuesto de la Parte C anterior para dar el compuesto del titulo (rendimiento del 92 %)

El peso molecular y el análisis de espectro de masas de cada uno de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 84 se exponen en las siguientes tabla

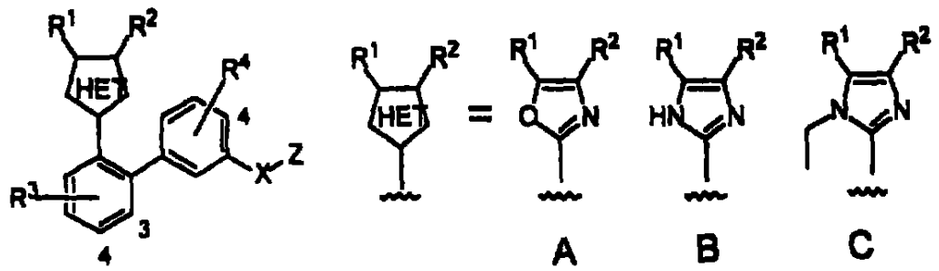
Tabla 1 Variaciones de los enlazadores en las series de oxazol



751
756

Ej	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
13	-OCH(Me)-	CO_2H	461 52	462
54	$-OCH_2-$	tetrazol	471 52	472
16	-CH=CH-	CO_2H	443 51	441
17	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	445 52	446
3	$-NHCH_2-$	CO_2H	446 51	447
4	-NHCO-	CO_2H	460 49	461
18	ciclopropil	CO_2H	457 53	458
25	$-N(Me)CH_2-$	CO_2H	460 54	461
15	unión	CO_2H	417 47	418
14	$-CH_2-$	CO_2H	431 5	432
2	unión	tetrazol	441 5	442
1	$-CH_2-$	tetrazol	455 52	456

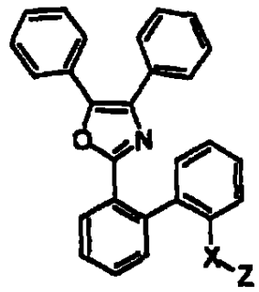
Tabla 2 **Substitución de anillos**



Ej	HET	R^1	R^2	R^3	R^4
26	A	fenil	fenil	3-Me	H
27	A	fenil	fenil	H	4'-Me
24	A	fenil	fenil	3-Me	H
42	A	fenil	fenil	4-Cl	H
41	A	2-piridil	2-piridil	H	H
44	A	c-C_6H_{11}	c-C_6H_{11}	H	H
40	A	H	fenil	H	H
43	A	c-C_6H_{11}	fenil	H	H
46	B	Ph	H	H	H
55	B	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H
56	C	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H

Ej	X-A	MW	MS observado $(M+H)^+$
26	$-NHCH_2CO_2H$	460 54	461
27	$-NHCH_2CO_2H$	460 54	461
24	$-OCH_2CO_2H$	461 52	462
42	$-NHCH_2CO_2H$	480 96	481
41	$-OCH_2CO_2H$	449 47	449 $(M)^+$
44	$-OCH_2CO_2H$	459 59	460
40	$-OCH_2CO_2H$	371 4	372
43	$-OCH_2CO_2H$	453 54	454
46	$-OCH_2CO_2H$	370 41	371
55	$-OCH_2CO_2H$	482 49	483
56	$-OCH_2CO_2H$	510 54	511

Tabla 3 variación X-Z en la posición orto



Ej	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
31	-CH=CH-	CO_2H	443 51	444
32	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	445 5	446
33	unión	CO_2H	417 47	418
12	unión	tetrazol	441 5	442

759
758

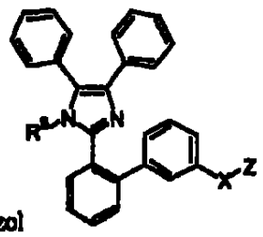
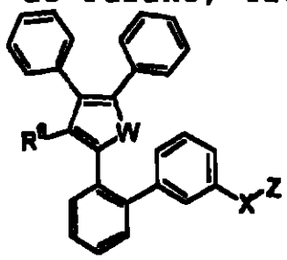


Tabla 4 análogos basados en Imidazol

Ej	R^8	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
36	Me	$-OCH_2-$	CO_2H	460 54	461
38	H	$-NHCH_2-$	CO_2H	445 53	446
39	Me	$-NHCH_2-$	CO_2H	459 55	460
6	Et	$-NHCH_2-$	CO_2H	473 58	474
37	Propil	$-NHCH_2-$	CO_2H	487 61	488
45	$-CH_2CH_2OH$	$-NHCH_2-$	CO_2H	489 58	490
9	Et	-CH=CH-	CO_2H	470 58	471
47	$-CH_2CH(Me)_2$	$-NHCH_2-$	CO_2H	501 63	502
48	Et	$-NHCH_2-$	tetrazol	497 61	498
11	Et	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	472 59	473
7	Et	unión	tetrazol	468 57	469
8	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	474 56	475
51	CH_2CO_2H	$-NHCH_2-$	CO_2H	503 56	504
5	Et	$-CH_2-$	tetrazol	482 59	483
10	Et	$-CH_2-$	CO_2H	458 57	459
83	Et	unión	CO_2H	444 54	445
52	Et	$-OCH_2-$	tetrazol	498 59	499
34	H	$-OCH_2-$	CO_2H	446 51	447
35	alil	$-OCH_2-$	CO_2H	486 58	487
57	$-CH_2OMe$	$-OCH_2-$	CO_2H	490 56	491
58	$-CH_2CH_2F$	$-OCH_2-$	CO_2H	492 55	493
81	$-CH_2CH_2F$	$-NHCH_2-$	CO_2H	491 57	492
82	$-CH_2CH_2F$	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	490 58	491

~~760~~
759

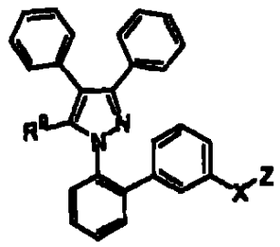
Tabla 5 Derivados de Furano, tiofeno y pirrol



Ej	W	R'	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
23	O	H	$-CH_2-$	tetrazol	454 54	455
21	N-Et	H	$-NHCH_2-$	tetrazol	496 62	497
22	S	H	$-NHCH_2-$	CO_2H	461 59	462
20	NH	H	-CH2-	tetrazol	453 55	454
19	O	H	$-OCH_2-$	tetrazol	470 54	471
59	O	H	$-OCH_2-$	CO_2H	446 51	447
60	N-Et	H	$-CH_2-$	tetrazol	481 61	482
61	O	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	474 56	475
62	N-Et	H	$-OCH_2-$	tetrazol	497 6	498
63	N-Et	H	$-OCH_2-$	CO_2H	473 58	474
64	NH	H	$-OCH_2-$	CO_2H	445 52	446
65	O	Et	$-CH_2-$	tetrazol	482 59	483
66	O	$-CH_2OH$	$-OCH_2-$	CO_2H	476 53	477
68	O	$-CH_2OEt$	$-OCH_2-$	CO_2H	504 59	505
69	NH	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	473 58	474
70	O	-CH(OH)Me	$-OCH_2-$	CO_2H	490 56	491
67	O	$-CH_2OMe$	$-OCH_2-$	CO_2H	490 56	491
71	NH	Et	$-CH_2-$	tetrazol	481 61	482
72	O	Et	$-NHCH_2-$	CO_2H	473 58	474

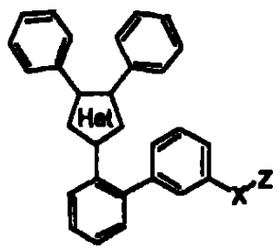
761
760

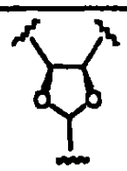
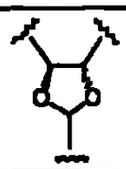
Tabla 6 Análogos basados en Pirazol



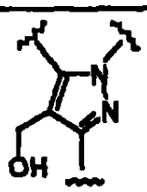
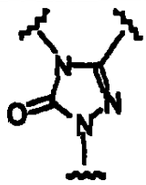
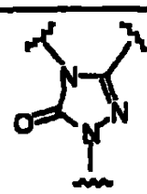
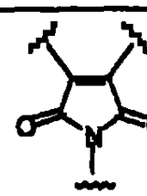
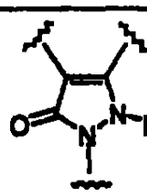
EJ	R'	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
73	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	474 56	475
74	Et	$-CH_2-$	tetrazol	482 59	483
84	OEt	$-NHCH_2-$	CO_2H	489 58	490
75	Et	$-NHCH_2-$	CO_2H	473 58	474
76	Me	$-OCH_2-$	CO_2H	460 54	461
77	Me	$-CH_2-$	tetrazol	468 57	469
80	Et	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	472.59	473
79	Et	-CH=CH-	CO_2H	470 58	471

Tabla 7 varios análogos basados en heterociclicos



EJ	Het	X-Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
49		$-OCH_2CO_2H$	452 51	475 $(M+Na)^+$
50		$-OCH_2CO_2H$	452 51	475 $(M+Na)^+$

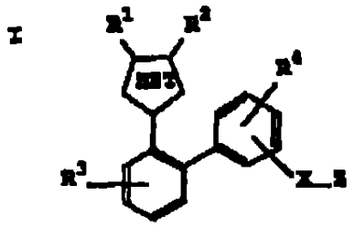
~~762~~
761

28		-OCH_2CO_2H	476 54	477
30		-OCH_2CO_2H	463 5	464
29		-$NHCH_2CO_2H$	462 51	463
78		-OCH_2CO_2H	475 51	476
53		-$NHCH_2CO_2H$	475 55	476

~~763~~
762

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto que tiene la estructura



en donde

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aralquilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilalquilo;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, alquilcarbonilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, alcanoilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,

764
763

alquilaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, todos opcionalmente substituidos mediante átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino substituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfinilo, sulfonamido o sulfonilo,

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, policicloalquenilo,

policicloalquenilalquilo, policicloalquinilo, policicloalquinilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, alcanoilo, aroilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, todos opcionalmente substituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, arilazo, heteroariloxo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroariloxi, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino substituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, acilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfinilo, aminosulfonilo, arilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilsulfinilo, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, sulfonamido o sulfonilo,

X es un enlace o un grupo enlazador seleccionado a partir de $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, cicloalquileno, $N(R^5)$ $(CH_2)_n$, NCHO, o CH=CH donde n = 0-5 y R^5 es H, alquilo, o alcanoilo,

Z es CO_2H o tetrazol de la fórmula 

o su tautómero, y



el grupo ~~~ representa un grupo heteroarilo o un grupo cicloheteroalquilo el cual puede adicionalmente ser sustituido de manera opcional con uno o más grupos, los cuales pueden ser los mismos o diferentes y son independientemente seleccionados a

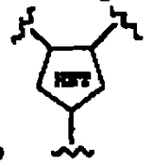
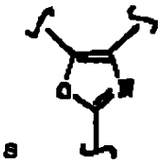
partir de alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, seto, carboxialquilo, carboxi, cicloalquilo, alcoxi, formilo, alcanoilo, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo,

que incluyen todos esteróisómeros del mismo,

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster profármaco del mismo,

con las condiciones que

(1) $n \neq 0$ cuando Z es CO_2H y X es $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$ o $N(R^5)(CH_2)_n$, y

(2) cuando  es  , entonces X-Z no pueden ser O-alquileno inferior-CO_2H o -O-alquileno inferior-CO_2-alquilo, cuando R^1 y R^2 son ambos arilo o arilo substituido y R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno,

2 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, CF_3, ciano, hidroxi, o nitro

767

3 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en dnde  incluye de 1 a 3 heteroátomos

4 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde



es un grupo heteroarilo de 5 miembros o un grupo cicloheteroalquilo de 5 miembros

5 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde



es un grupo heteroarilo

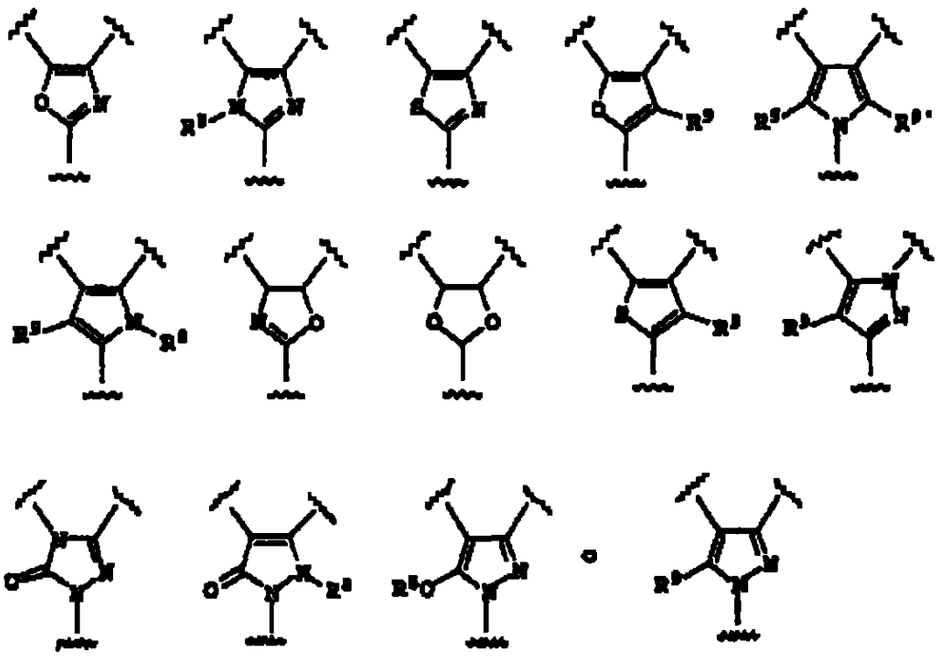
6 El compuesto como se define en la

~~769~~
768

reivindicación 1, en donde



es

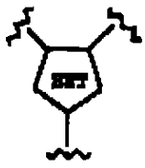


donde R^8 se selecciona a partir de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o alquenilo, y

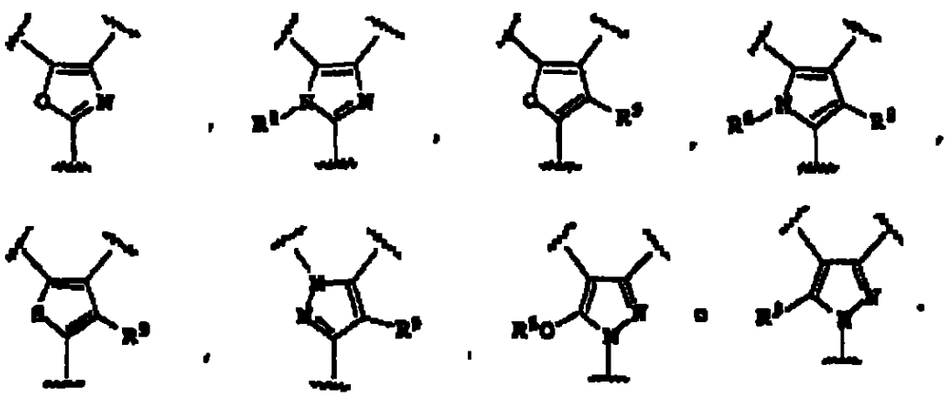
R^9 se selecciona a partir de H, alquilo, alquenilo, alcoxi, formilo, CO_2(alquilo inferior),

hidroxialquilo, alcoxialquilo, CO(alquilo), carboxialquilo, haloalquilo, alquenilo o cicloalquilo

7 El compuesto como se define en la reivindicación 6, en donde



es

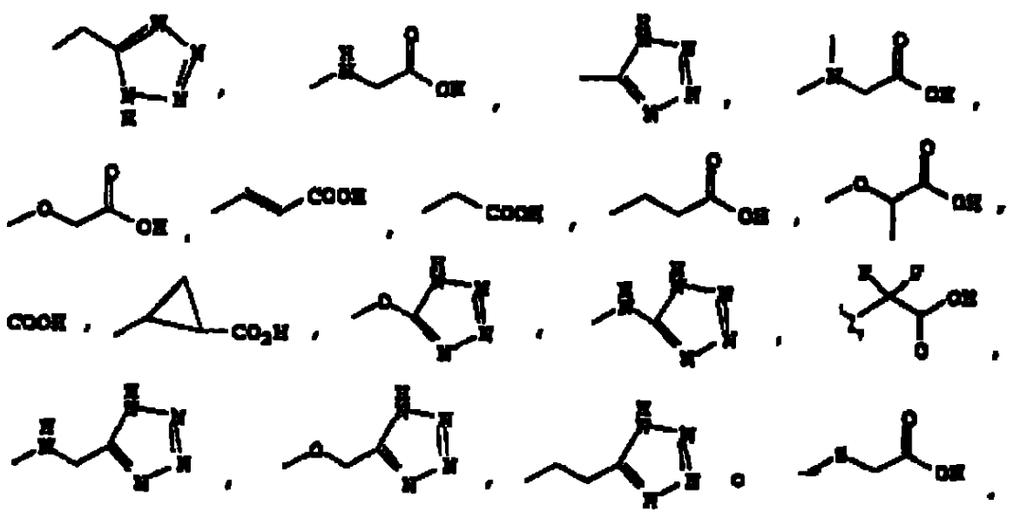


8 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o hidrógeno

9 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de fenilo, ciclohexilo, hidrógeno o pirido

10 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo y halógeno

11 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde -X-Z es

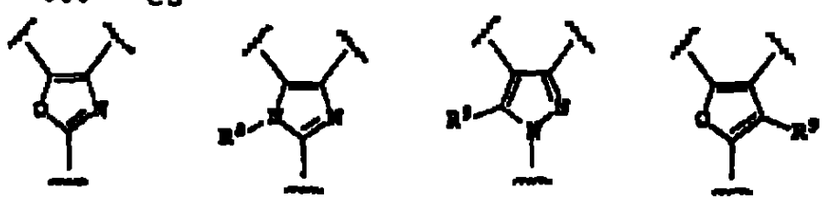


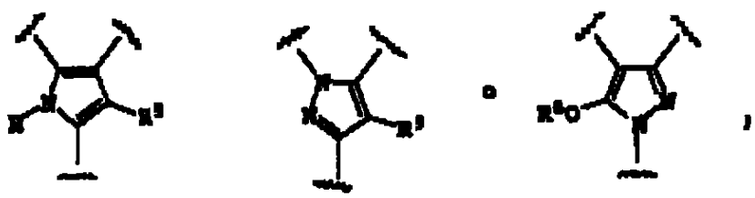
12 El compuesto como se define en la

reivindicación 1, en donde



es





donde R^8 es H, alquilo inferior, fluoroalquilo, o alcoxialquil, y R^9 es H, alquilo inferior, fluoroalquilo, alcoxi o hidroxialquilo,

R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de fenilo, fenilo sustituido,

R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir H, halo, alquilo o alcoxi,

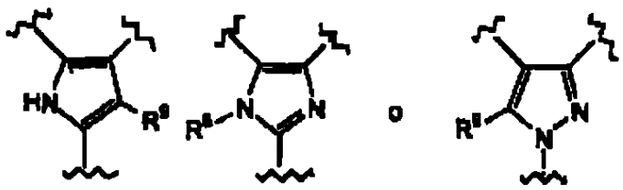
X es OCH_2, $NHCH_2$, CH_2 o CH_2CH_2, y

Z es CO_2H o tetrazol

13 El compuesto como se define en la reivindicación 1, donde



es



donde R^8 es H, alquilo inferior o fluoroalquilo, y R^9 es H, alquilo inferior, fluoroalquilo o alcoxi;

R^1 y R^2 son cada uno fenilo,

R^3 y R^4 son cada uno H,

X es OCH_2, CH_2 o $NHCH_2$, y

Z es CO_2H o tetrazol

14 El compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

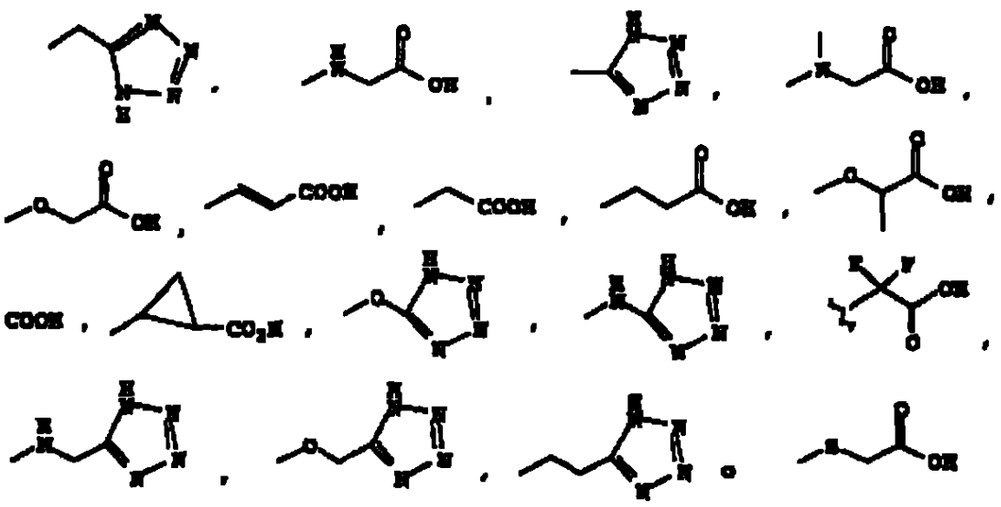
R^1 es 

R^2 es 

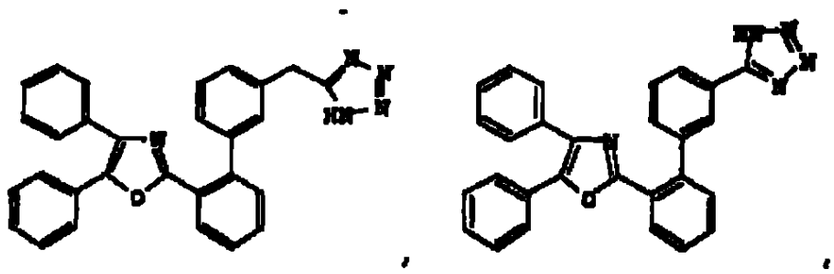
R^3 es H

R^4 es H

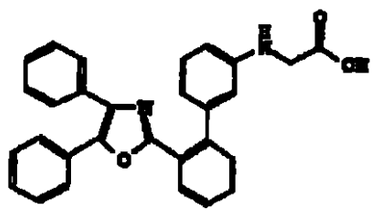
y -X-Z es

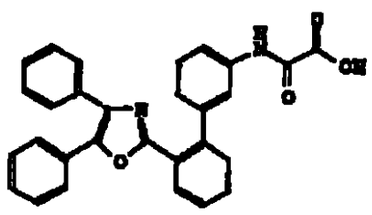


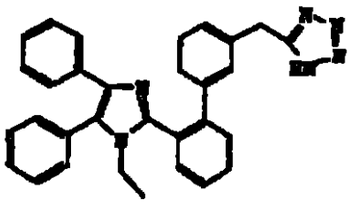
15 El compuesto como se define en la reivindicación 1, que es

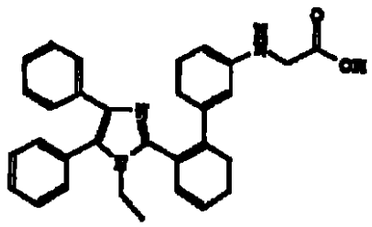


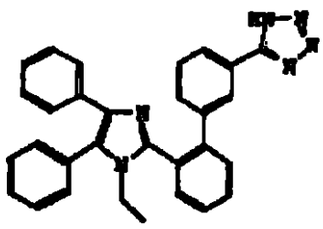
~~775~~
774

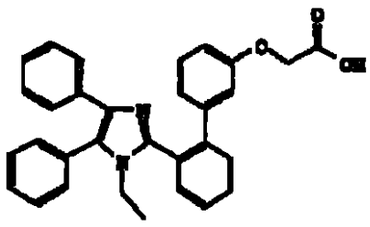


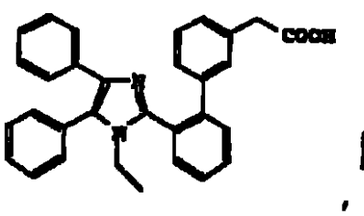


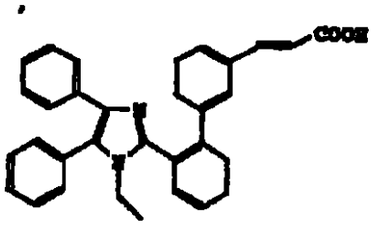


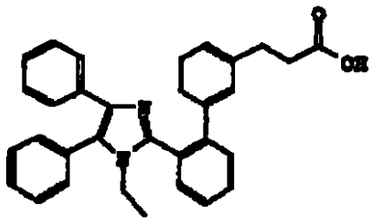


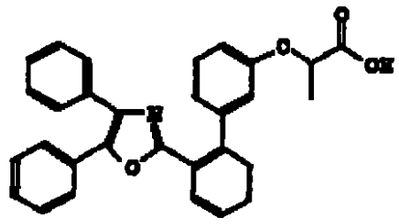


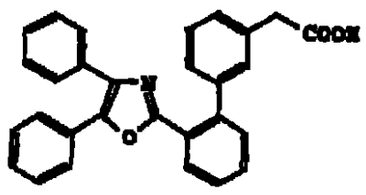


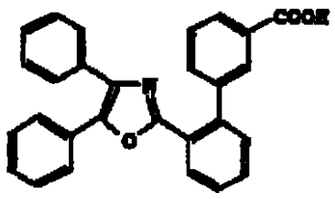


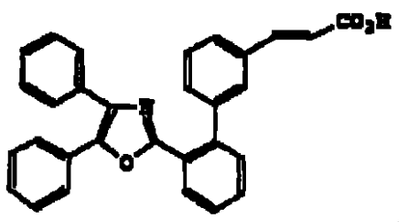


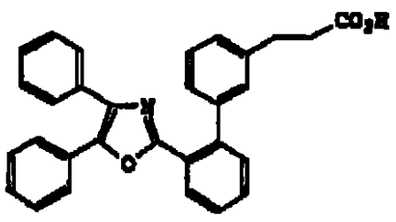


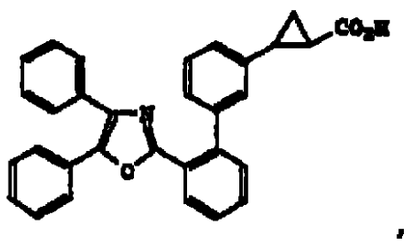


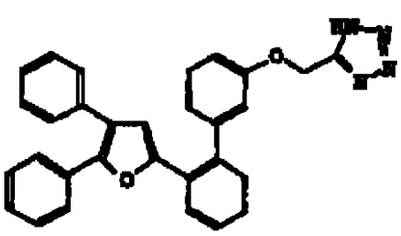


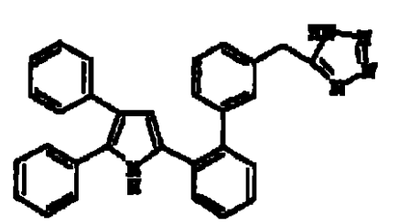


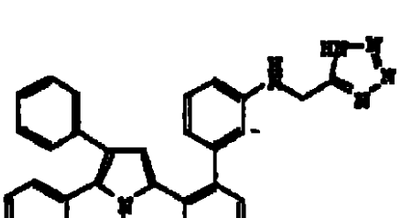


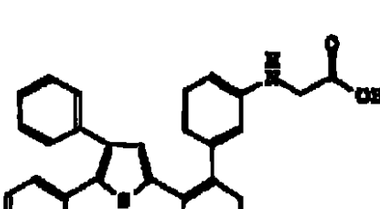


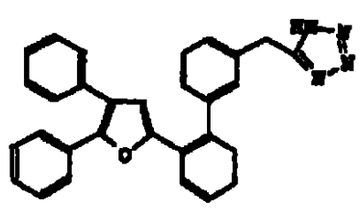


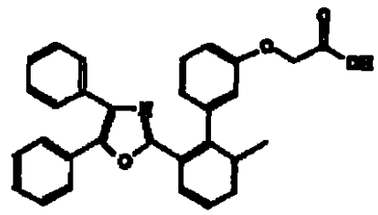


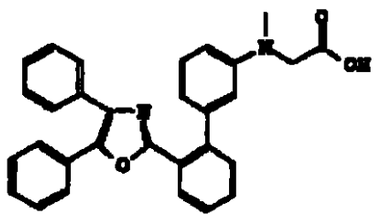


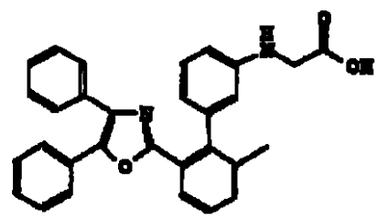


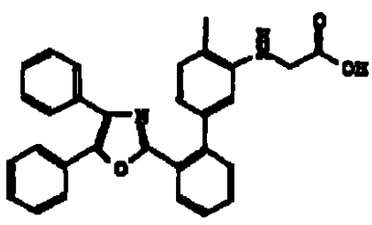


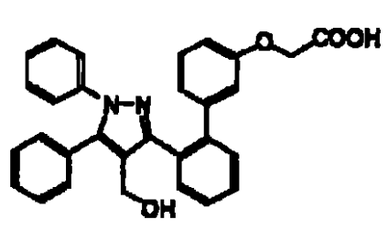


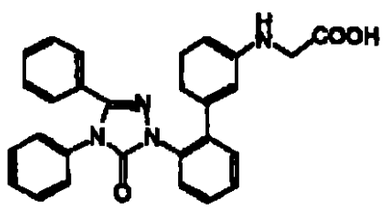


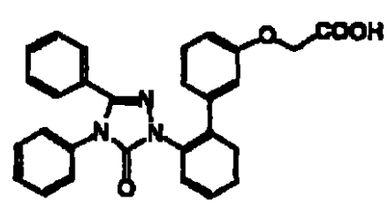


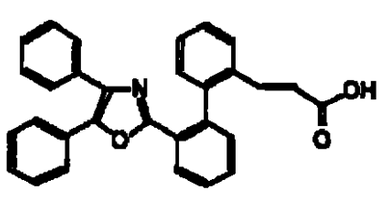


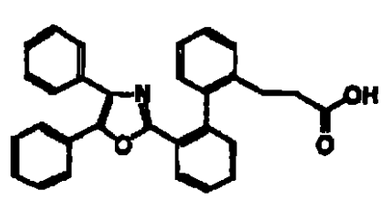


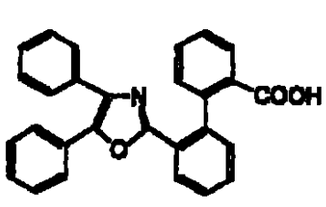

COOH
OH

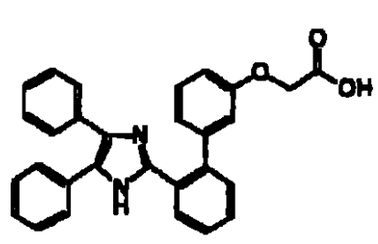

COOH


COOH

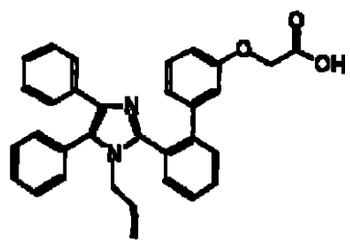

OH

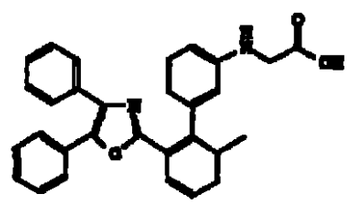

OH

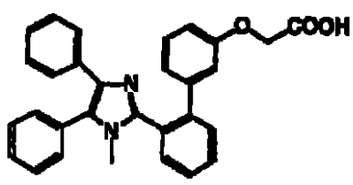

COOH

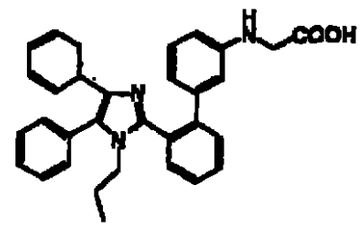

OH

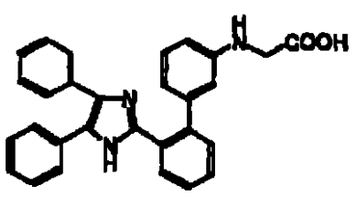
LA27 (NP)

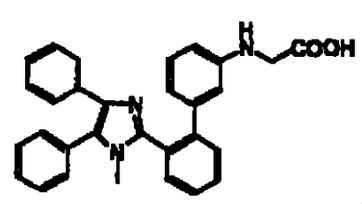


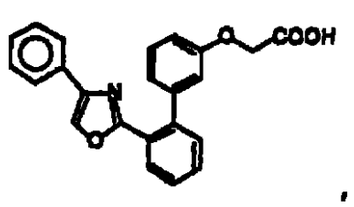


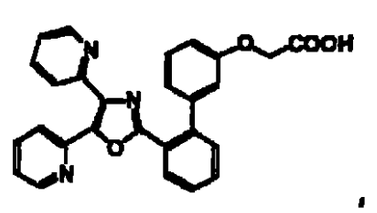


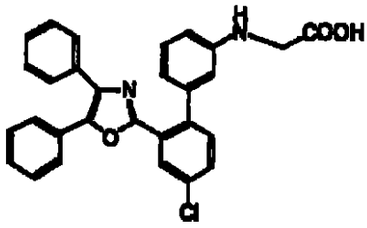


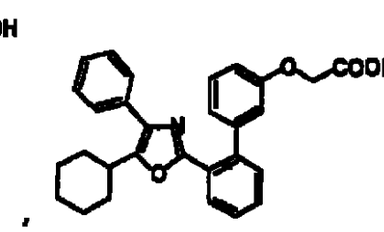


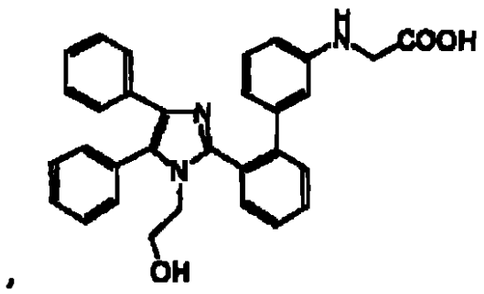


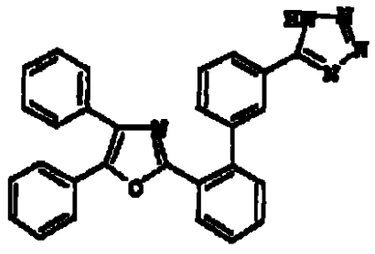


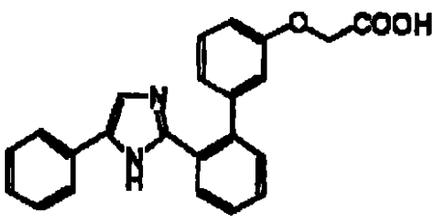


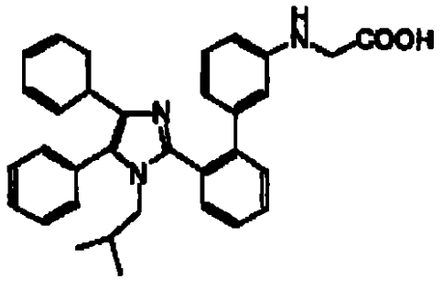


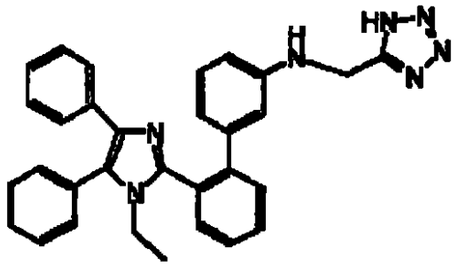


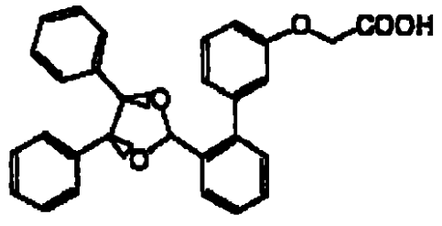

COOH
OH

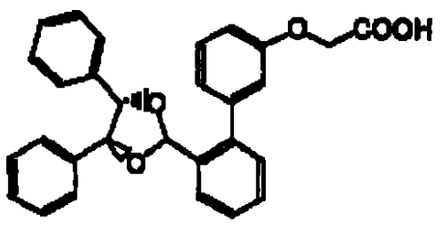


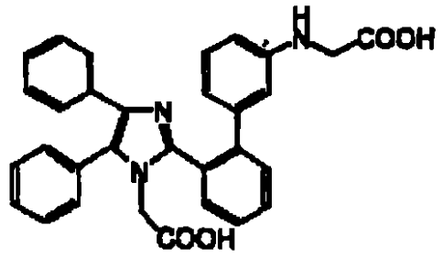

COOH

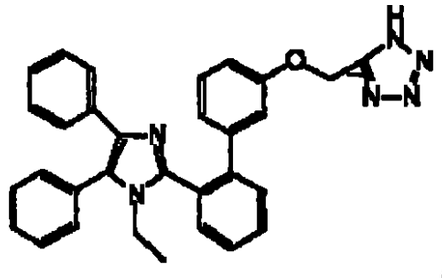

COOH

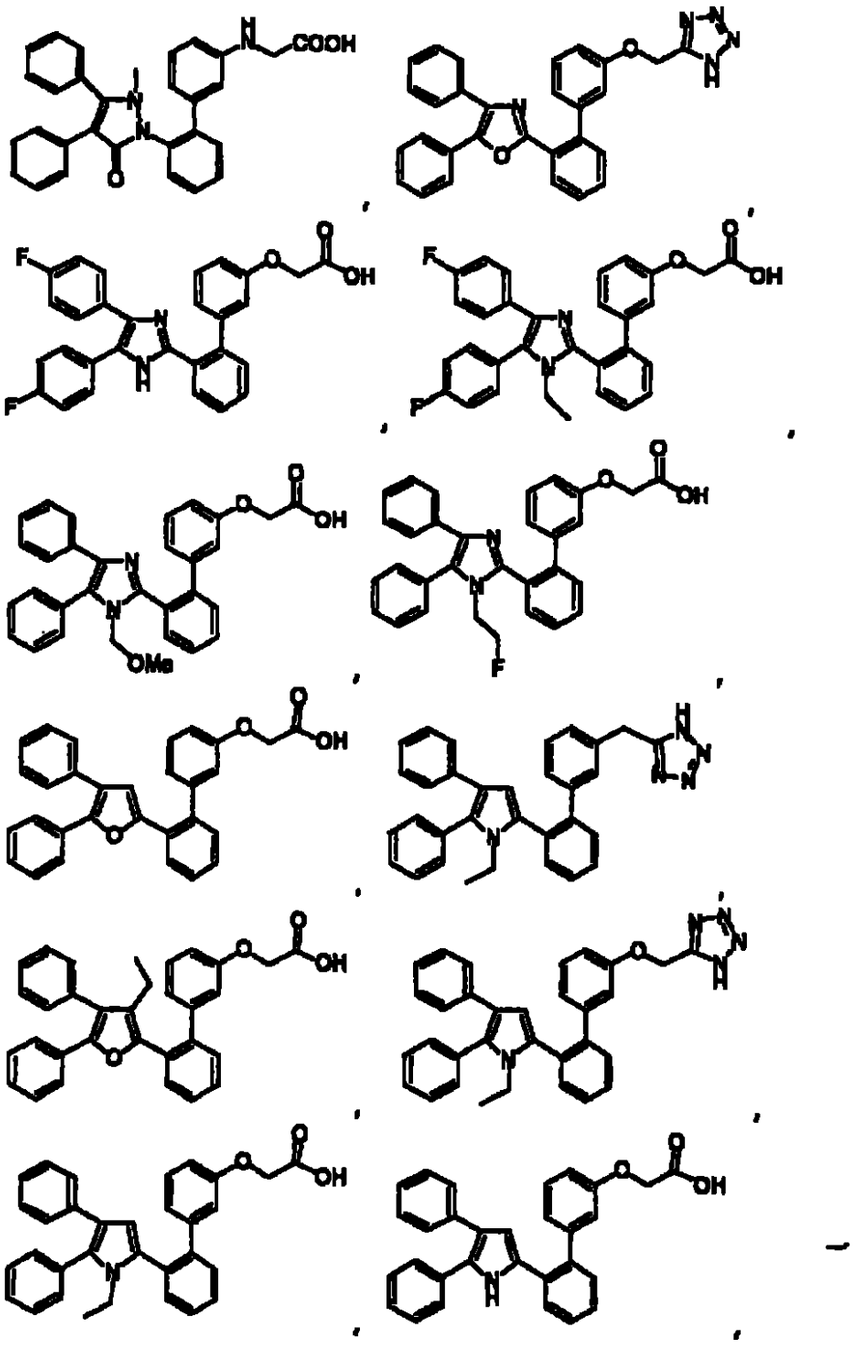

HN-N

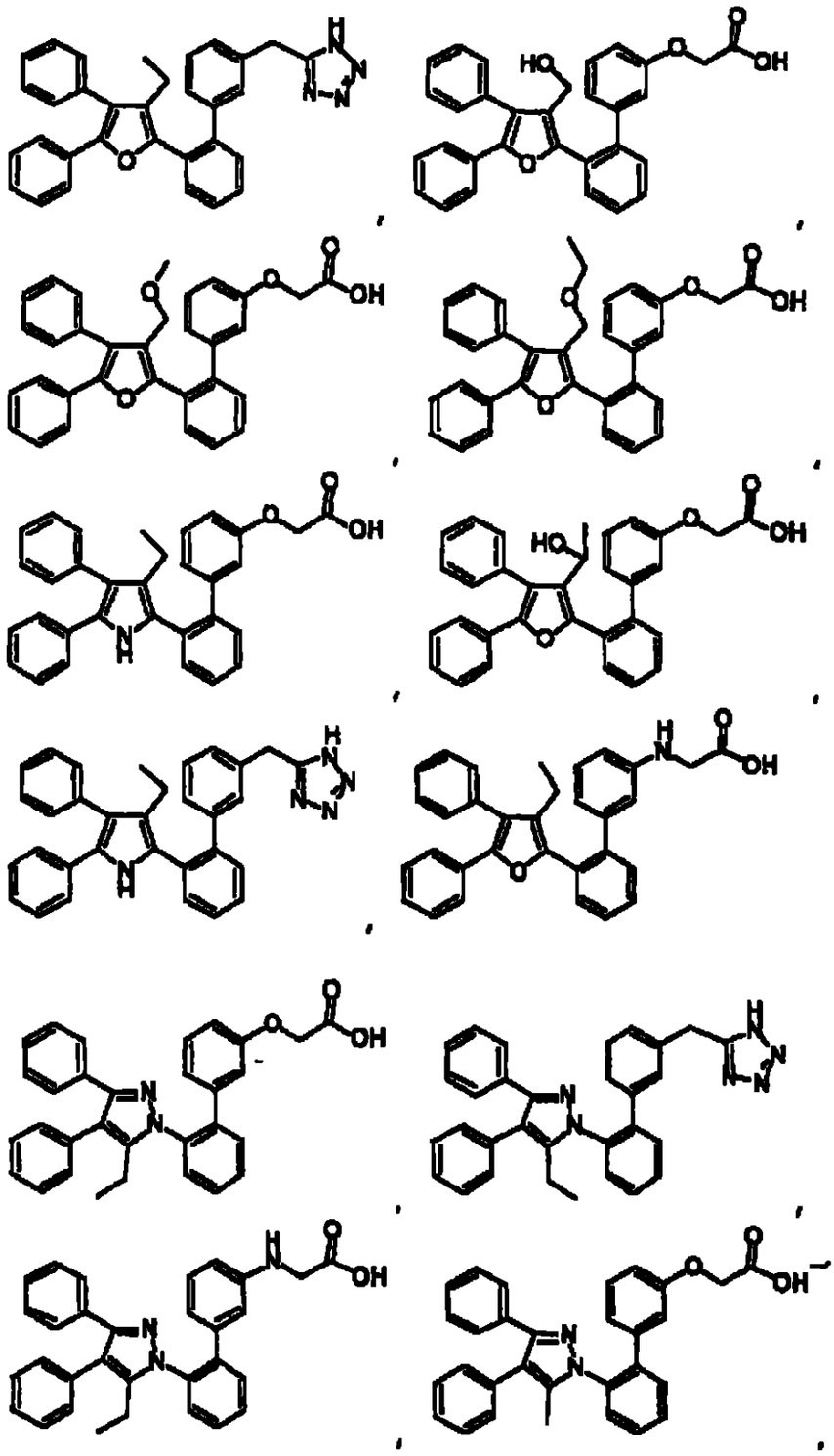

COOH


COOH

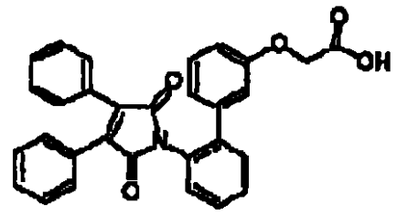

COOH
COOH

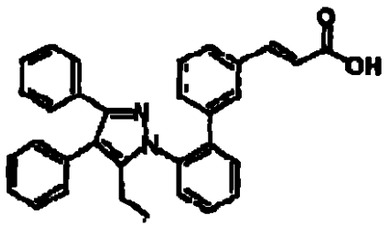

N-N

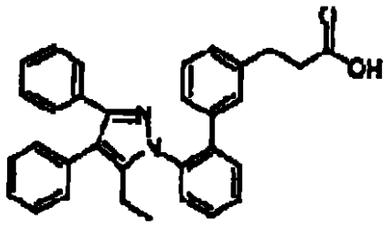


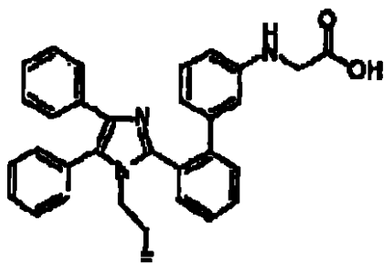


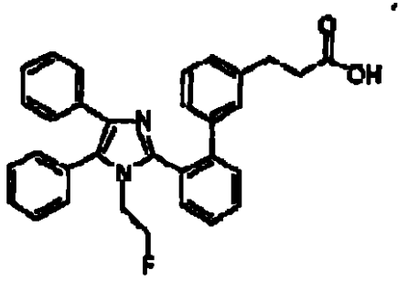
781

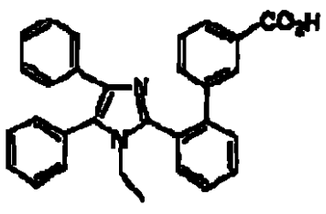


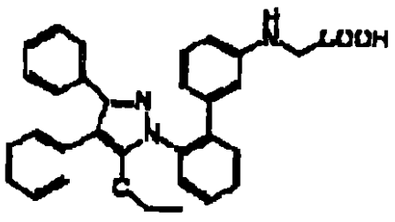




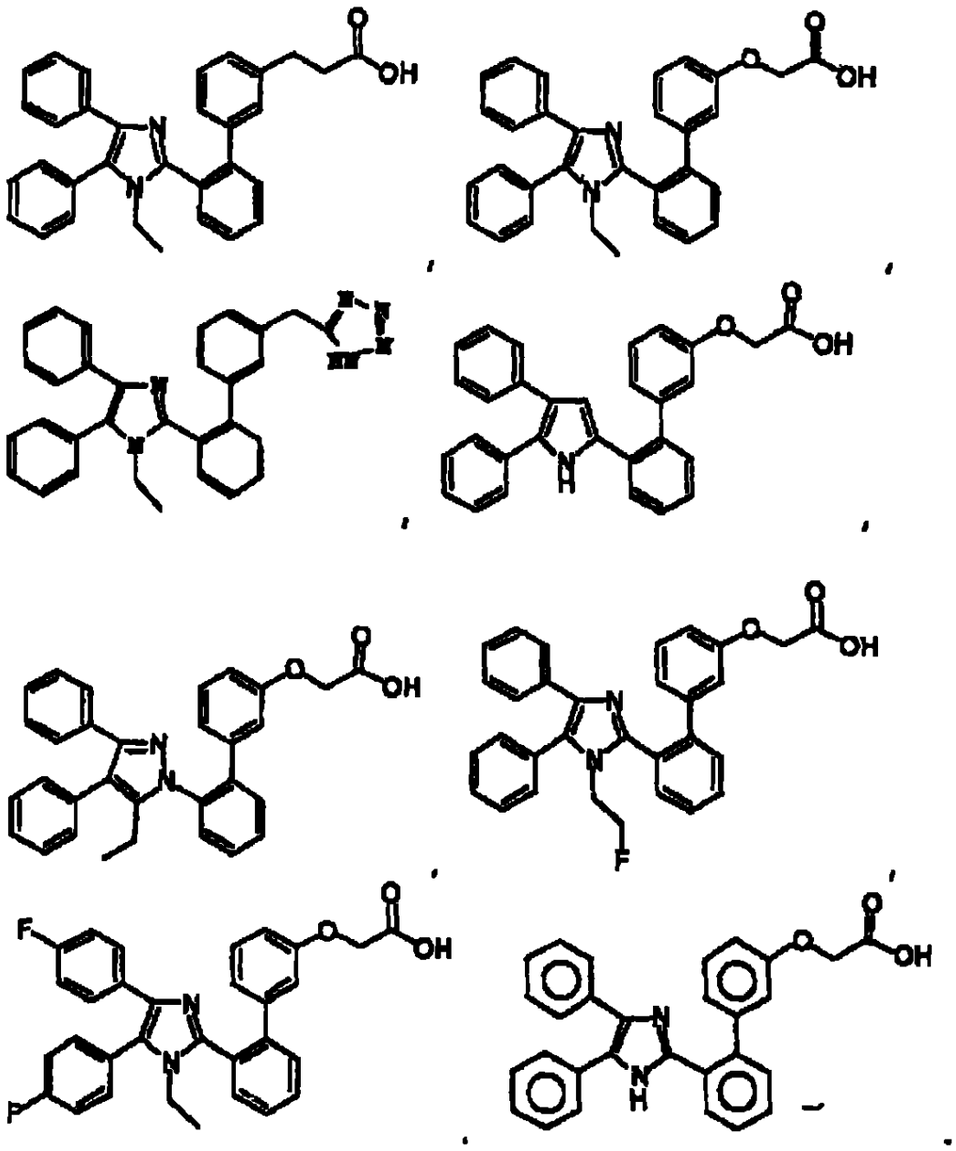








16 El compuesto como se define en la reivindicación 1, que es



5

17 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable de la misma

18 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un agente antidiabético

19 La combinación como se define en la reivindicación 18, en donde el agente antidiabético es una biguanida, una sulfonil urea, un inhibidor dee glucosidasa, una tiazolidinadiona, un sintetizador de insulina, un péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) o insulina

20 La combinación como se define en la reivindicación 19, en donde el agente antidiabético es metformina, glibúrido, glipemirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, troglitazona, rosiglitazona, y/o insulina

21 La combinación como se define en la reivindicación 18, en donde el compuesto se presenta en una relación en peso al agente antidiabético

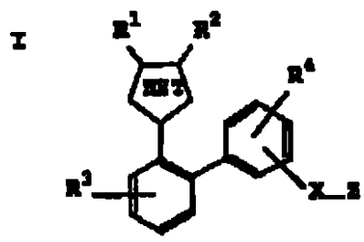
dentro del intervalo de aproximadamente 0 01 hasta aproximadamente 100 1

22 Un método para tratar la resistencia a insulina, hiperinsulinemia, o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia o aterosclerosis, que comprende administrar a una especie de mamifero en necesidad del tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17

786
785

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona un compuesto que inhibe aP2 que tiene la fórmula



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X-X y



son como se describen en la presente

También se proporciona un método para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas, especialmente diabetes tipo II, que emplean estos inhibidores de aP2 o una combinación de este inhibidor de aP2 y otro agente antidiabético tal como metformina, glibúrido, troglitazona y/o insulina

PODER DE ABOGADO
PARA SOLICITUD PROVISIONAL

No de abogado/Documento LA27*

Jeffrey A. Robl, Richard B Sulsky, David R. Magnin, nombrado(s) inventor(es) de la solicitud provisional para la patente de los Estados Unidos de América para

☒ una copia de la cual se anexa en la presente

☐ tiene el No de solicitud _____ presentada el __, 1999

por la presente nombro a Burton Rodney, Reg No 22,076, Stephen B Davis, Reg No. 26,693, Suzanne E. Babajko, Reg No 32,880, Frank P Hoffman, Reg . No 26,468, y Barry J Marenberg, Reg No 40,715 Oficina Postal Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000, todos de Bristol-Myers Squibb Company, mis agentes y/o abogados para proseguir esta solicitud y negociar cualquie asunto en la Oficina de Patentes y Marcas relacionados con la presente.

Dirijase toda la Correspondencia a

Burton Rodney

Bristol-Myers Squibb Company

P O Box 4000

Princeton, N J 08543-4000

LLAMADAS TELEFÓNICAS DIRECTAS A (609) 252-4336

Fecha 31 de Marzo de 1999

Jeffrey A Robl

Nombre escrito o impreso del inventor

(rúbrica)

Firma del inventor

7 Tulip Dive

Dirección de la Oficina Postal

Newton, PA 18940

☐ Pagina(s) adicionada(s) para firma(s) de inventor(es) nombrado(s) adicionalmente