00-24081

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24081

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE APZ DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODOS

NUEVO TITULO: COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO BIFENILO INHIBIDORES DE APZ Y METODOS DE TRATAMIENTO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/41, 31/42, 31/425

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

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

00-24081

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-24081

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE aPZ DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODO.

NUEVO TITULO: COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO BIFENILO INHIBIDORES DE APZ Y METODOS DE TRATAMIENTO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

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

DOMICILIO

74. **APODERADO** Ramiro Castro Duque.

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

AS: 82.034

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024081 00000000 Folios: 318
Fecha (AMD): 2000-04-03 16:54:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 24081

DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: Estados Unidos de América

Departamento o Estado: New Jersey

Ciudad: Princeton

Dirección:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Jeffrey A. Robl, Richard B. Sulsky, David R. Magnin

EP 1181014
00059506

Dirección y Domicilio: Newton, Pennsulvania; West Trenton, New Jersey; Hamilton, New Jersey, Estados Unidos de América (Respectivamente).

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: INHIBIDORES DE aP2 DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCICLICOS Y METODO

PRIORIDAD REIVINDICADA BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI [X] NO [ ]

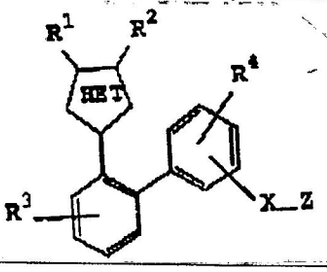
(33) País: US (32) Fecha: 99-04-05 (31) No. Solicitud: 60/127,745

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

Suministrar un compuesto que inhibe aP2 que tiene la fórmula:

I 

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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C Protocolo No.19358	X
Recibo de la tasa respectiva ($608.000) (Recibo No.14416)	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	
aducción oficial	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	
Extracto para resumen o para publicación según formato	
Arte final 12 x 12 cms	

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

Marzo 31, 2000
CPB/hsr.

FIRMA DEL APODERADO

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

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024081 00000000 Folios: 318
Fecha (AMD): 2000-04-03 16:54:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

BANCO POPULAR BOGOTA

BANCO POPULAR BOGOTA

CONSIGNO

TOTAL CONSIGNO

CONSIGNO

CONSIGNO

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

INHIBIDORES DE aP2 DE BIFENILOS QUE CONTIENEN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS Y MÉTODO

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 heterocíclicos que son inhibidores de aP2 y a un método para tratar la diabetes, especialmente la diabetes tipo II, así como la hiperglicemia, hiperinsulinemia, obesidad, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias/inflamatorias, empleando estos bifenilos que contienen compuestos heterocíclicos, 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).

La aP2 (proteína de unión grasa, de adipositos), una proteína citosólica de 14.6 KDa abundante en adipositos, y una de una familia de proteínas 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).

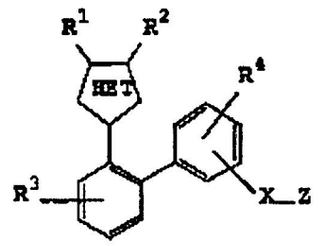
DIALOG ALERT DBDR928 fechado el 2 de enero de 1997, Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder

Information) describe que una compañía de fármacos principales "está usando técnicas de detección virtual para identificar nuevos compuestos 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 heterocíclicos, los cuales tienen la estructura:

I 

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, 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;

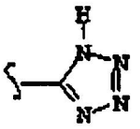
R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, 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 $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $S(CH_2)_n$, NHCO, CH=CH, cicloalquileno o $n(R^5)$ $(CH_2)_n$, (donde n

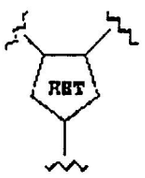
= 0-5 y R^5 es H, alquilo, o alcanoilo);

Z es CO_2H o tetrazol de la fórmula



o su tautómero; y

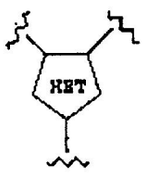
el grupo



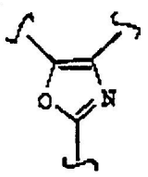
representa un grupo heterocíclico (incluyendo grupos heteroarilo y cicloheteroalquilo) que contienen de manera preferente 5 miembros dentro del anillo que contiene de manera preferente 1-3 heteroátomos dentro del anillo, y que pueden incluir de manera opcional uno o dos sustituyentes que son alquilo, 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, hipertrigliceridemía, síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis y otras

enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias/inflamatorias, 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.

El término "enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunitarias/inflamatorias" referido anteriormente incluye enfermedades inflamatorias del intestino, tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, lupus eritematoso sistémico, y otros estados de enfermedad que comprenden una inflamación desequilibrada inducida por lesión, necrosis y/o infección de tejido, asociada son sobre-estimulación de macrófagos y leucocitos y una liberación excesiva o desregulada de mediadores celulares.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar enfermedades crónicas y autoinmunitarias/inflamatorias incluyendo enfermedades inflamatorias del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva, crónica, enfisema, lupus eritematoso sistémico, y

otros estados de enfermedad que comprenden inflamación desequilibrada inducida por lesión, necrosis y/o infección de tejido, asociada con sobre-estimulación de macrófagos y leucocitos y la liberación excesiva o desregulada de los mediadores celulares, en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de aP2 a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

Además de los compuestos de la fórmula I, otros inhibidores de aP2 útiles en llevar a cabo el método anterior para tratar las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias/inflamatorias se describen en la solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 09/390,275, presentada el 7 de septiembre de 199 (archivo LA24a), que se incorpora en la presente como referencia.

Las condiciones, enfermedades y malignidades referidas colectivamente como "Síndrome X" (también conocidas como Síndrome Metabólico) se detallan en Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997).

Las condiciones, enfermedades y malignidades referidas colectivamente, "complicaciones diabéticas" incluyen retinopatía,

neuropatía y nefropatía y otras complicaciones de diabetes conocidas.

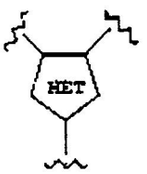
Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas como se define con anterioridad y posteriormente en la presente, así como la obesidad, hipertrigliceridemía, síndrome X, complicaciones diabéticas y otras enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias/inflamatorias, en donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva y una combinación de un compuesto de la estructura I y 1, 2, 3 ó más tipos diferentes de agentes terapéuticos, a un paciente humano en necesidad del tratamiento.

El término "otro tipo de agentes terapéuticos" como se emplea en la presente se refiere a uno o más agentes antidiabéticos (diferente de los inhibidores aP2 de la fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad, uno o más agentes de disminución de lípidos (incluyendo agentes anti-aterosclerosis), uno o más agentes anti-hipertensivos, uno o más agentes anti-plaquetas, y/o uno o más agentes anti-infectivos.

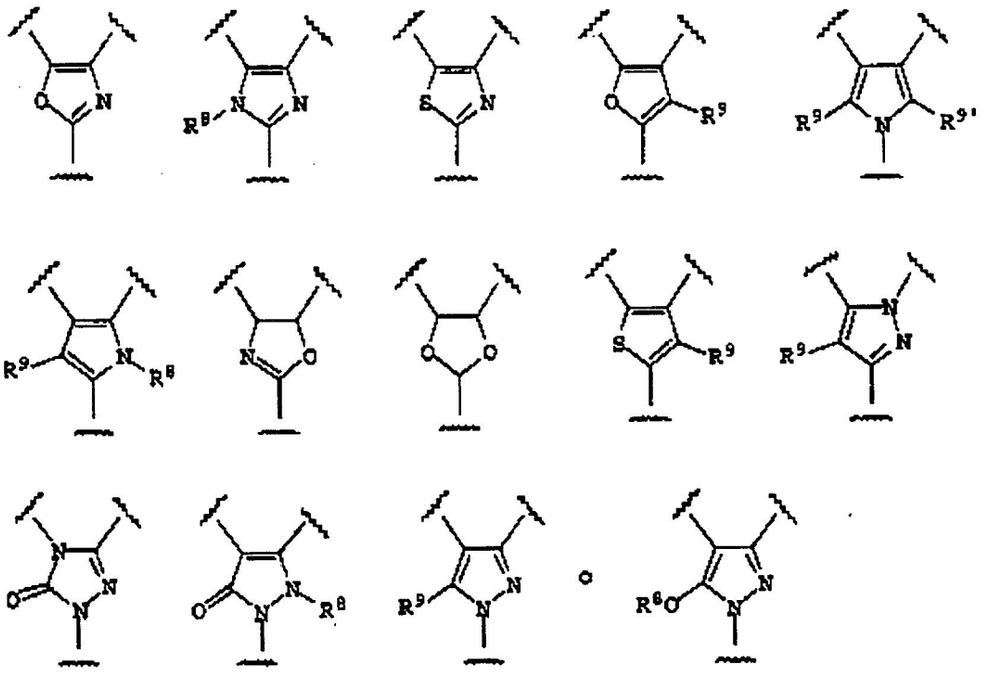
En el método anterior de la invención, el

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 presente e incluyen de manera preferente lo siguiente:

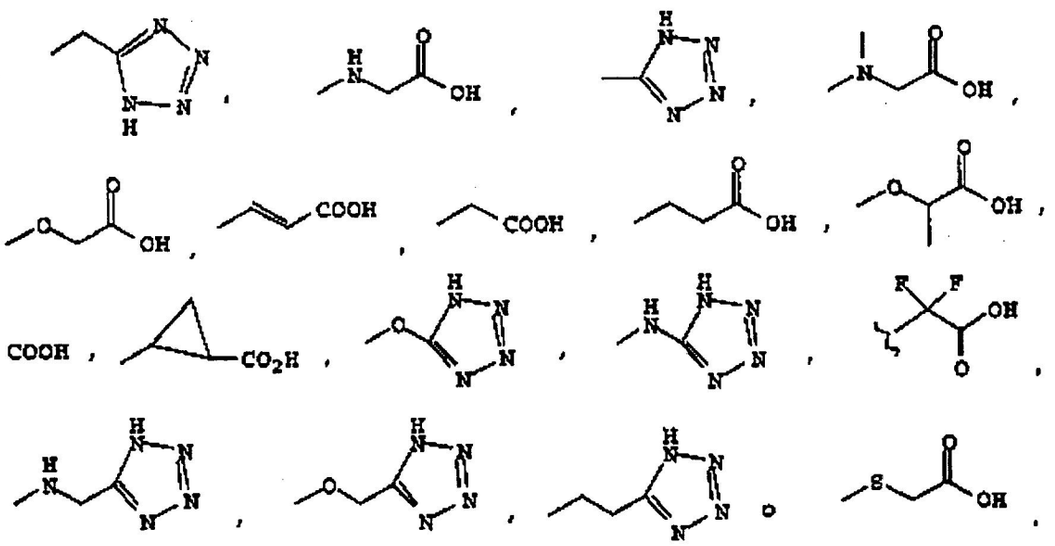


donde R^8 se selecciona a partir de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o alquenilo, y

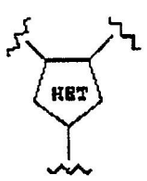
R^9 y $R^{9'}$ son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo, alcoxi, alquenilo, formilo, CO_2H, CO_2(alquilo inferior), hidroxialquilo, alcoxialquilo, CO(alquilo), carboxialquilo, haloalquilo, alquenilo o cicloalquilo.

Con respecto a los grupos R^8, R^9 y $R^{9'}$, alquilo por sí mismo o como parte de otro grupo contendrá de manera preferente de 1 a 6 átomos de carbono.

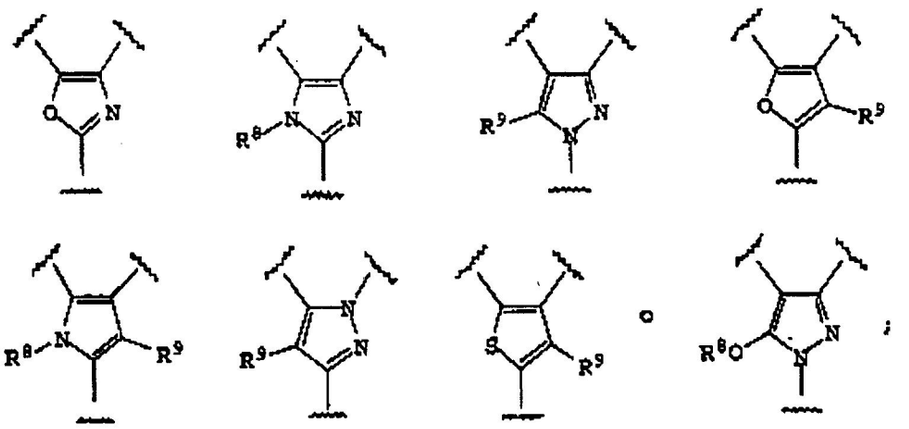
Los ejemplos de las porciones X-Z incluyen (pero no se limitan a)



Son los compuestos preferidos de la Fórmula I donde:



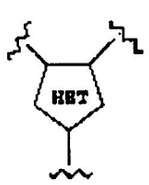
es



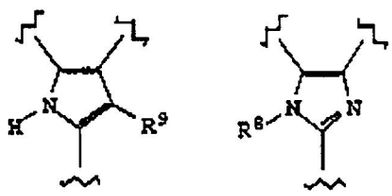
(donde R^8 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo o alcoxialquilo, y donde R^9 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi o hidroxialquilo).

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

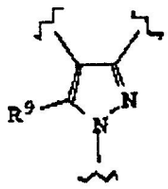


es



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

o



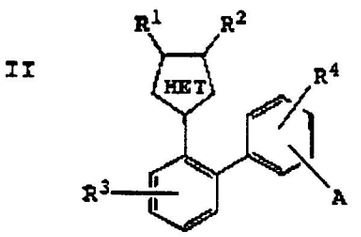
(donde R^9 es hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo o alcoxi)

;

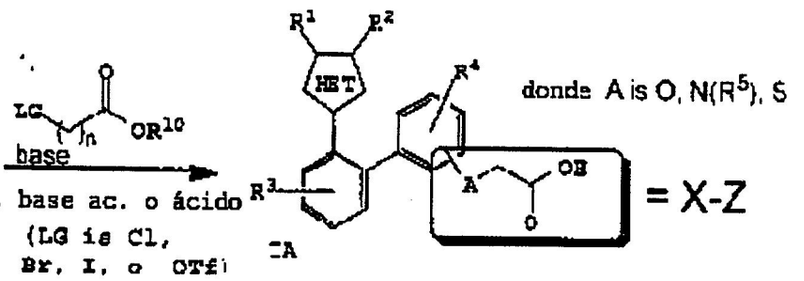
R^1 y R^2 son cada uno fenilo; R^3 y R^4 son cada uno H; X es OCH_2, CH_2 o $NHCH_2$; y Z es CO_2H o tetrazol.

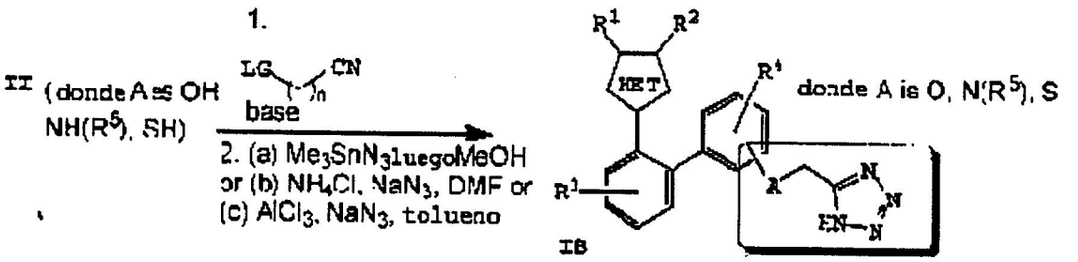
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

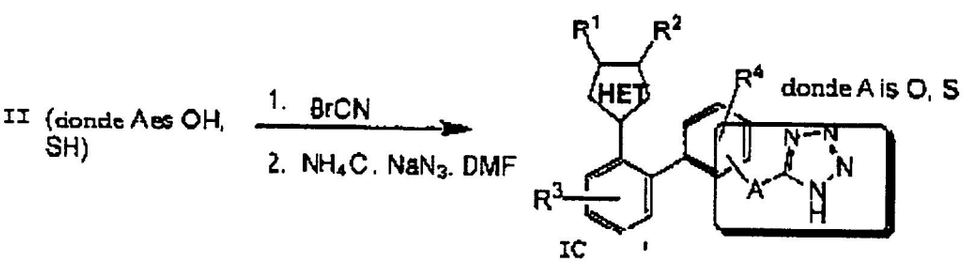
Los compuestos de la invención de la Fórmula General I se pueden sintetizar a partir del compuesto intermedio II como se muestra en los esquemas expuestos a continuación. Los grupos R^1, R^2, R^3 y R^4 en el compuesto intermedio II, son los mismos como se describe con anterioridad con respecto a los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

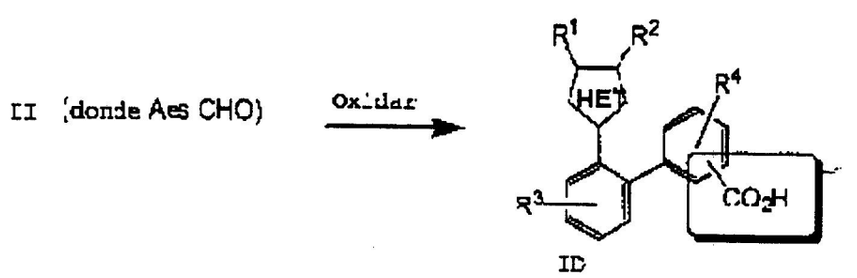


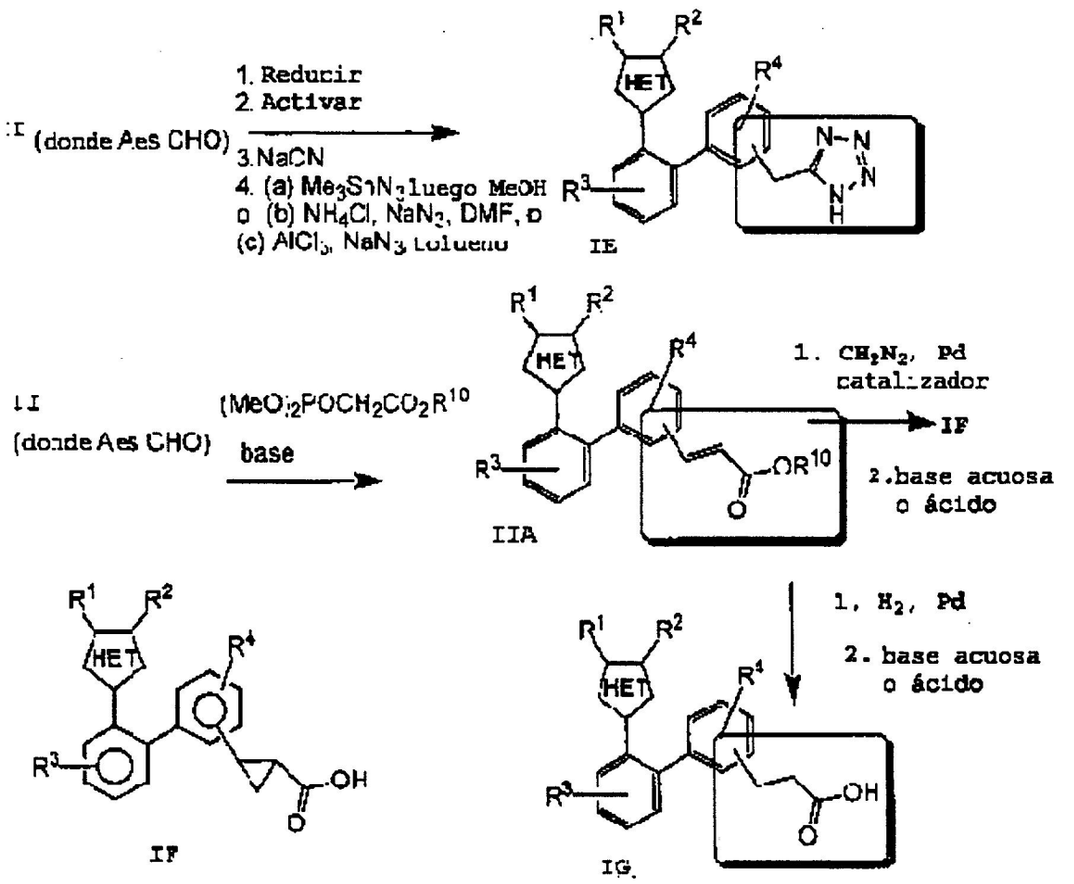
II


II (donde A es OH, NH(R5), SH)
base
2. base ac. o ácido
(LG is Cl, Br, I, o OTf)
donde A is O, N(R5), S
= X-Z
IA


II (donde A es OH NH(R5), SH)
1.
base
2. (a) Me3SnN3 luego MeOH
or (b) NH4Cl, NaN3, DMF or
(c) AlCl3, NaN3, tolueno
donde A is O, N(R5), S
IB

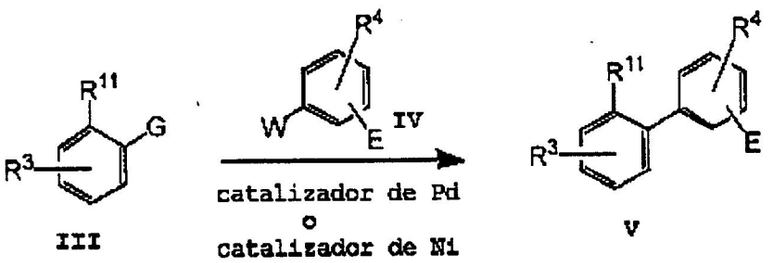

II (donde A es OH, SH)
1. BrCN
2. NH4C, NaN3, DMF
donde A is O, S
IC


II (donde A es CHO)
Oxidar
ID



donde R^{10} es alquilo inferior o bencilo.

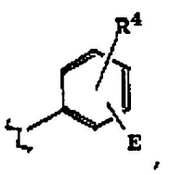
La porción bifenilo de la molécula se puede preparar por la reacción del compuesto III con arilo IV substituido vía el acoplamiento tipo Stille o Suzuki para dar los compuestos del tipo V.



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 $-CONH-N=CH(R^2)$.

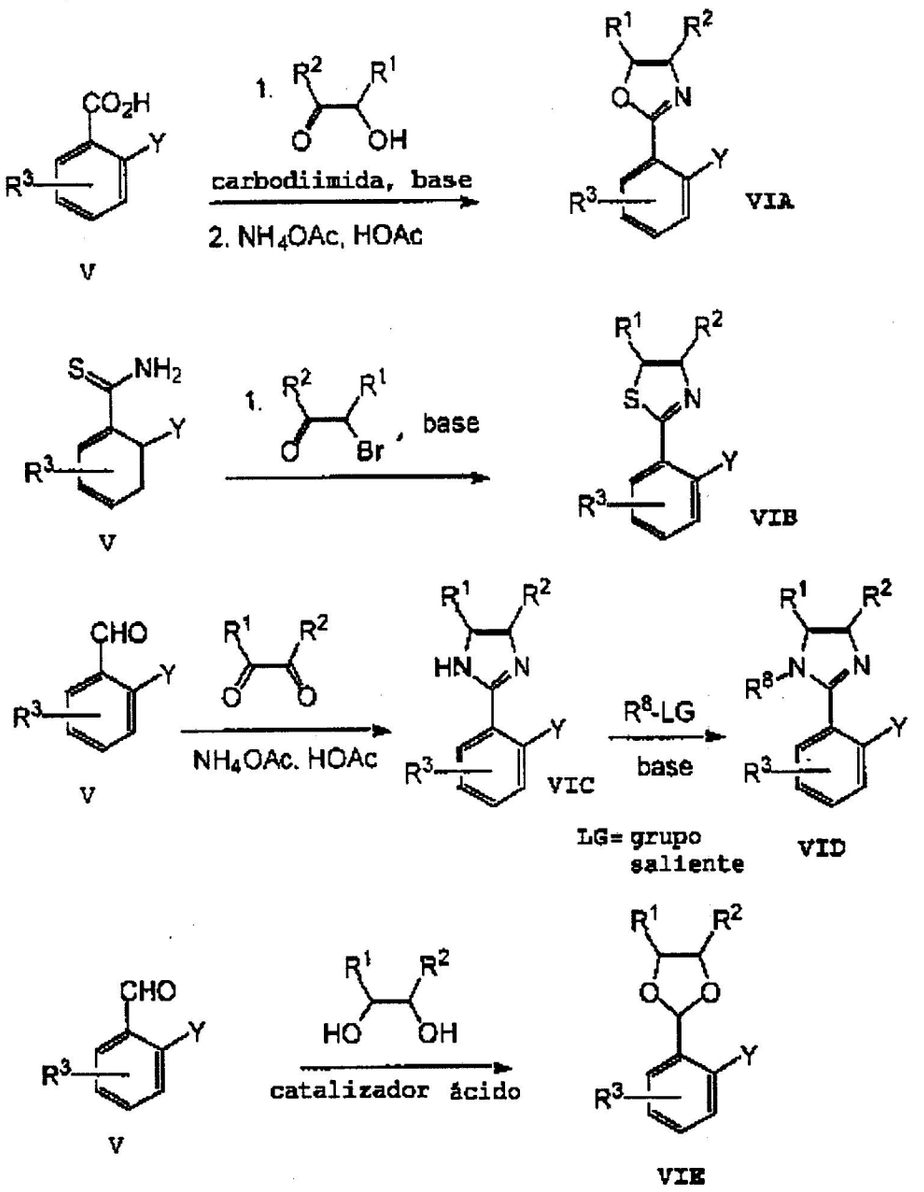
con la condición que cuando W o G sea ZnBr o ZnCl, E o R^{11} no pueden ser un grupo reactivo tal como CHO.

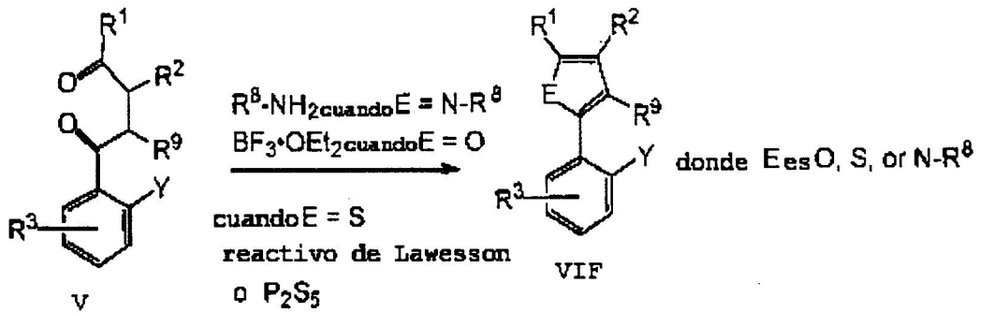
El compuesto V, representado posteriormente donde Y es

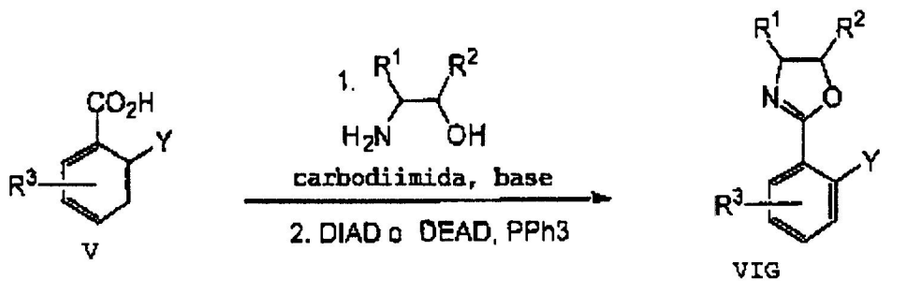


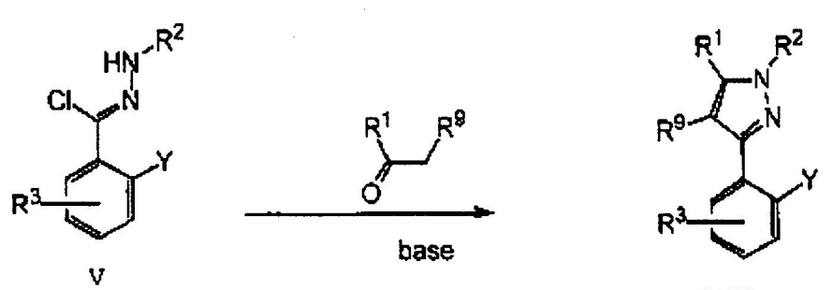
,

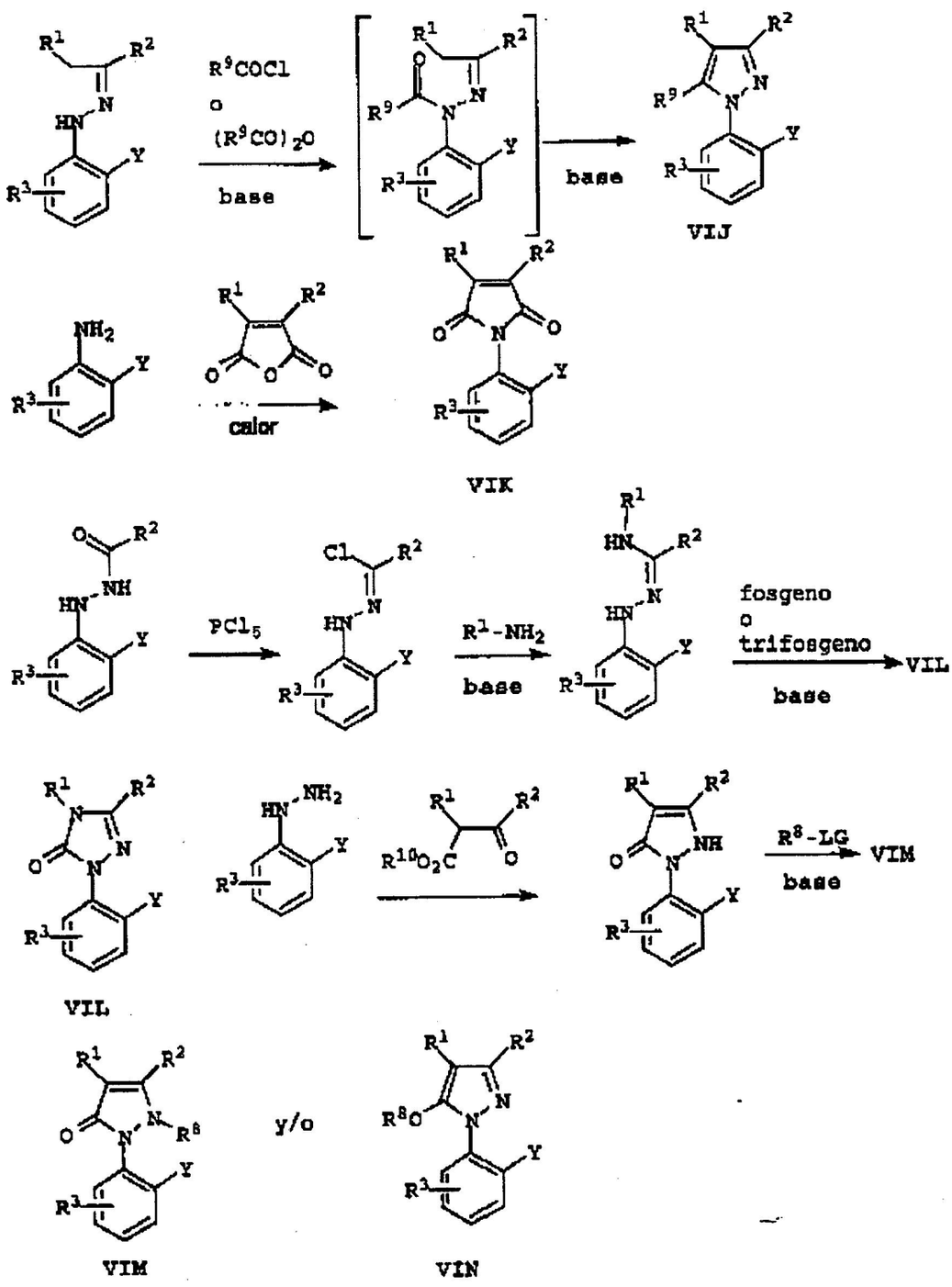
se puede utilizar para hacer heterociclos del tipo VIA- VIN, por métodos normales descritos en la literatura, por ejemplo, como se muestra a continuación:


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


R1
R2
O
O
R9
Y
R3
V
R8-NH2cuandoE = N-R8
BF3•OEt2cuandoE = O
cuando E = S
reactivo de Lawesson
o P2S5
E
VIF
donde E es O, S, or N-R8

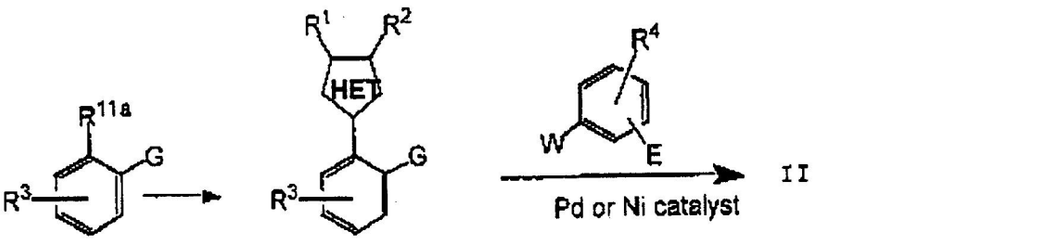

CO2H
Y
R3
V
1.
H2N
OH
carbodiimida, base
2. DIAD o DEAD, PPh3
N
O
VIG


HN
R2
Cl
N
Y
R3
V
base
R9
N
VIH



De manera alternativa, unos casos de manera

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}, $OSi(R^{10})_3$, $N(R^5)H$, NO_2, SR^{10}, o preferentemente X-Z o una variante protegida del mismo

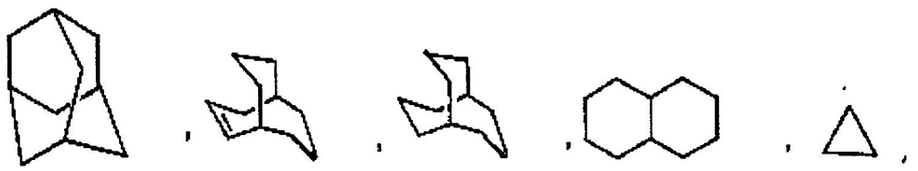
con la condición que cuando W es ZnCl o ZnBr, E no puede ser un grupo reactivo tal como CHO.

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,

isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los varios isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, 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, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxilalquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquiera 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 monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contiene un total de 3 a 20 átomos de carbono que forman los anillos, en forma

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,

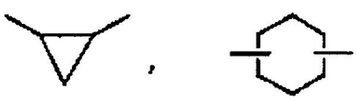


cualquiera de estos grupos que puede estar opcionalmente substituido con 1 a 4 sustituyentes tal como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los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

cicloоctenilo, 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

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, específicamente 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 sí 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, específicamente, 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.

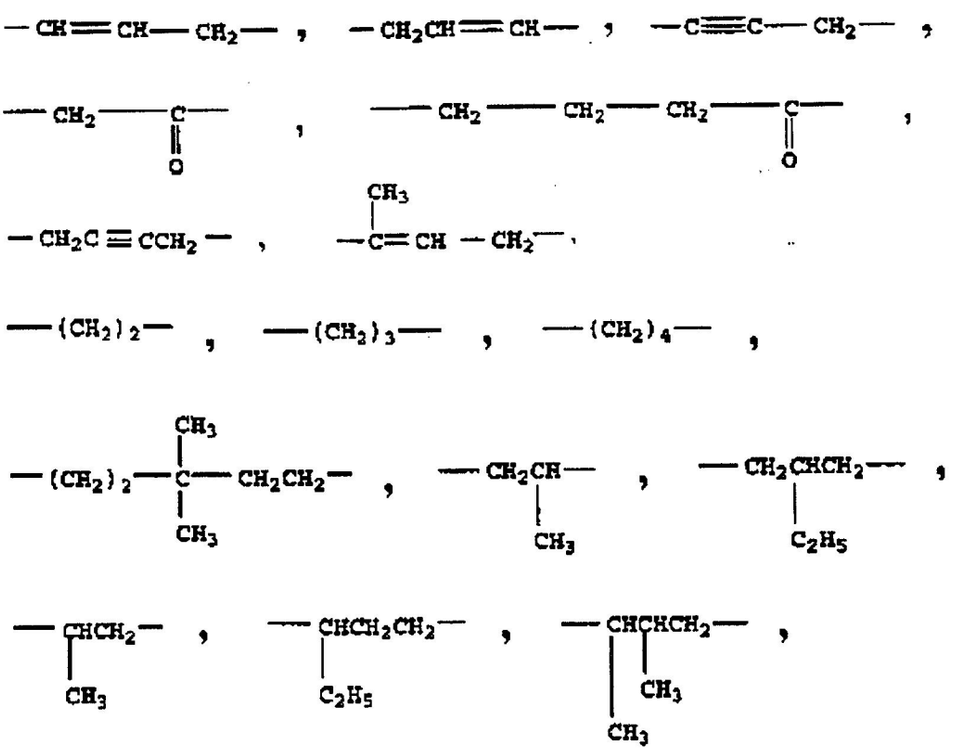
Donde los grupos alquilo como se describen con anterioridad tienen enlaces individuales para la unión a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono, se llaman grupos "alquileno" y pueden estar opcionalmente substituidos como se describe con anterioridad para "alquilo".

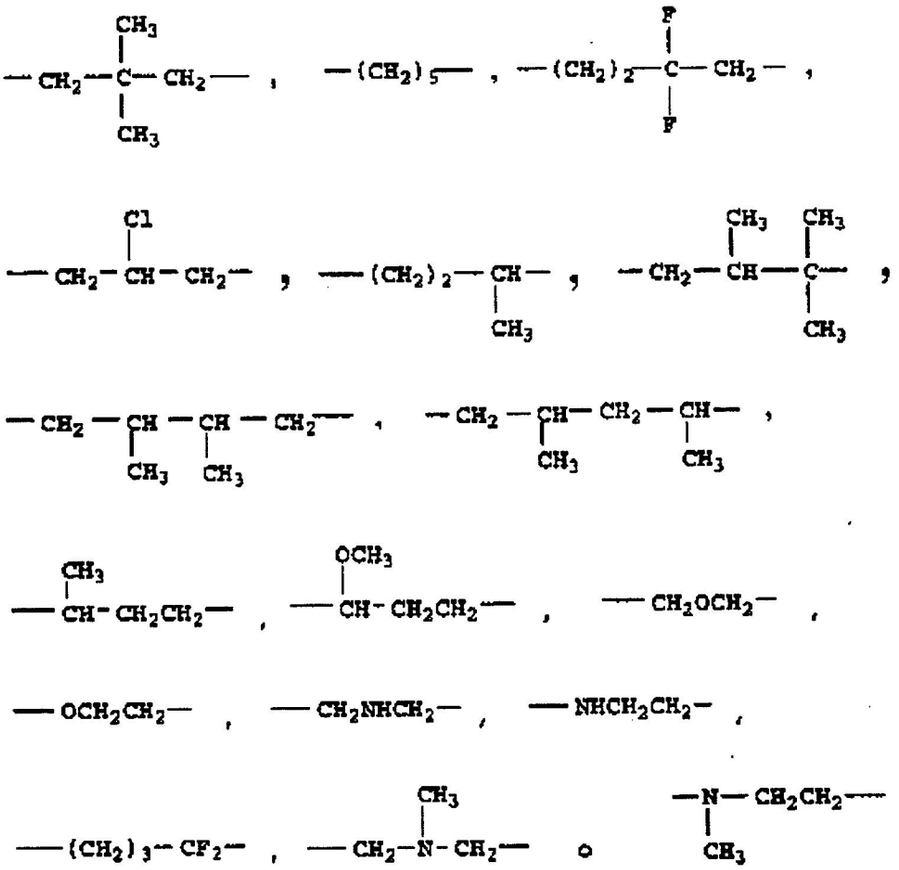
Donde grupos alquenilo como se define con anterioridad y grupos alquinilo como se define con anterioridad, respectivamente, tienen enlaces individuales para la unión en dos átomos de carbono

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:



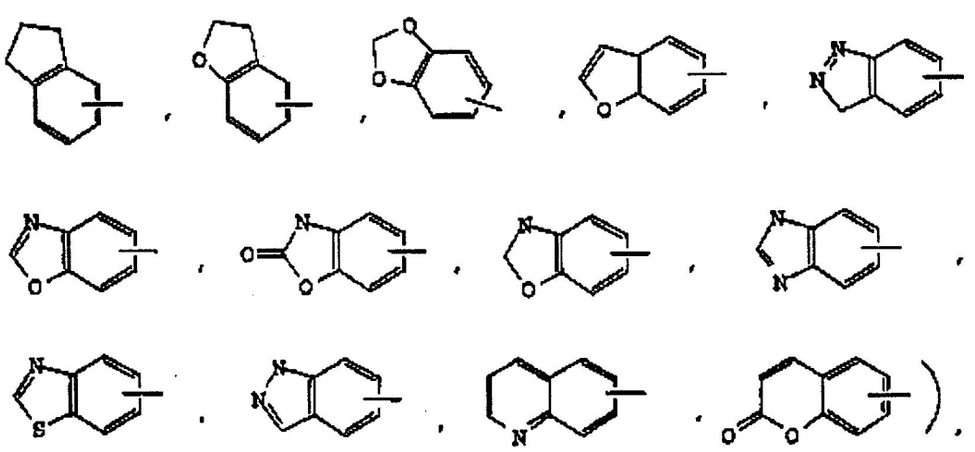


El término "halógeno" o "halo" como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo así como a CF_3, con cloro y flúor que son los preferidos.

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, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino substituido en donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arilos mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfon-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 "aralcoxi" 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 oxígeno.

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

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

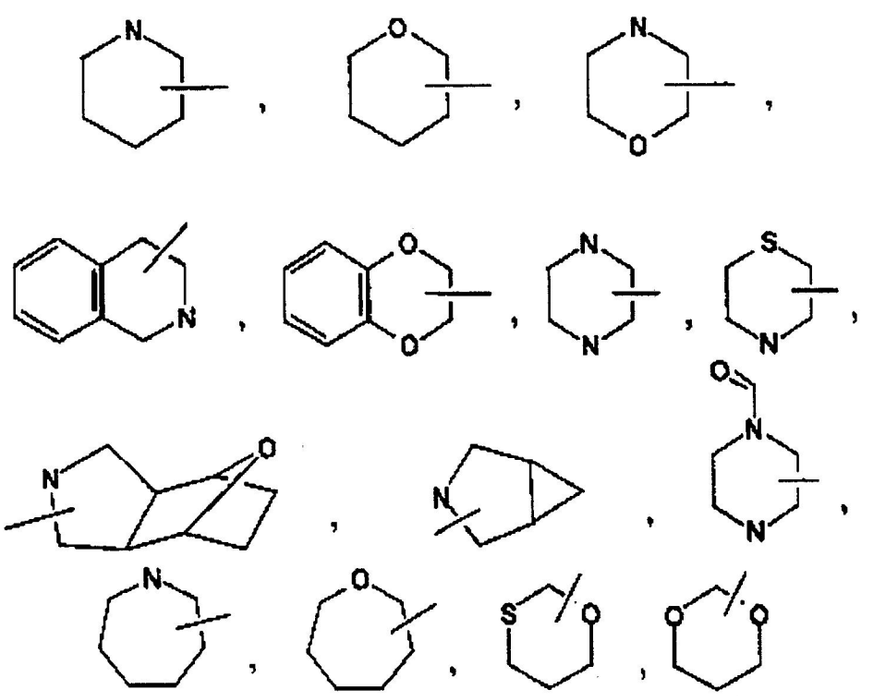
A menos que se indique de otra manera, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino", o "arilalquilamino" como se emplea en la presente solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores enlazados a un átomo de nitrógeno.

A menos que se indique de otro modo, el término "acilo" como se emplea en la presente por sí 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

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



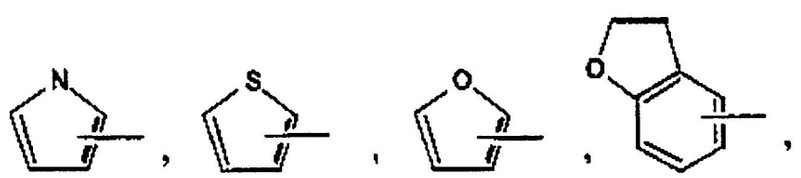
y similares. Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes tal como alquilo, halo, oxo y/o cualquiera de los grupos R^4, o los sustituyentes R^4 expuestos en la presente. Además, cualquiera de los anillos de cicloheteroalquilo se pueden fusionar a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo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

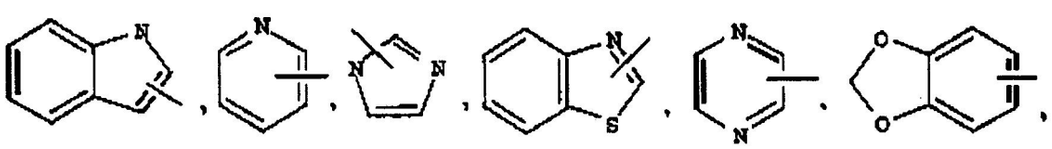
A menos que se indique de otro modo, el

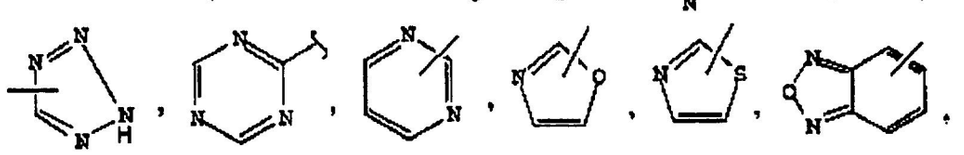
42

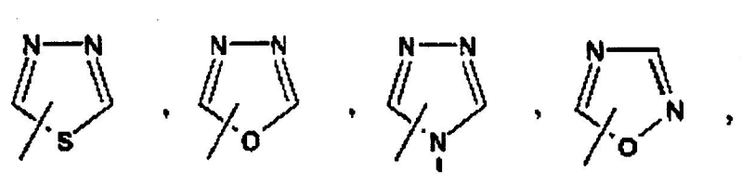
41

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, oxígeno 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 $CF_3CF_2CH_2$.

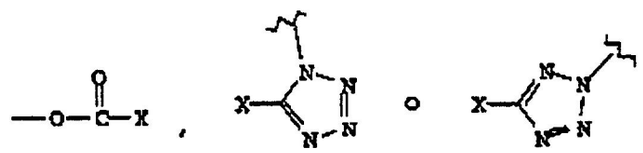
El término "polihaloalquiloxi" como se usa en la presente se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se define anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tal como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2O, CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

44
43

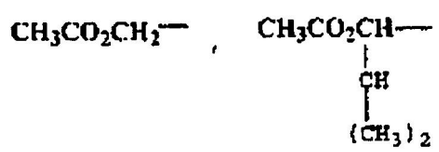
El término "ésteres de profármaco" como se emplea en la presente incluye ésteres de profármaco que se conocen en la técnica para ácidos carboxílicos tal como ésteres de ácido carboxílico similares tal como metilo, etilo, bencilo y similares. Otros ejemplos incluyen los siguientes grupos: (1-alcanoiloxi)alquilo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

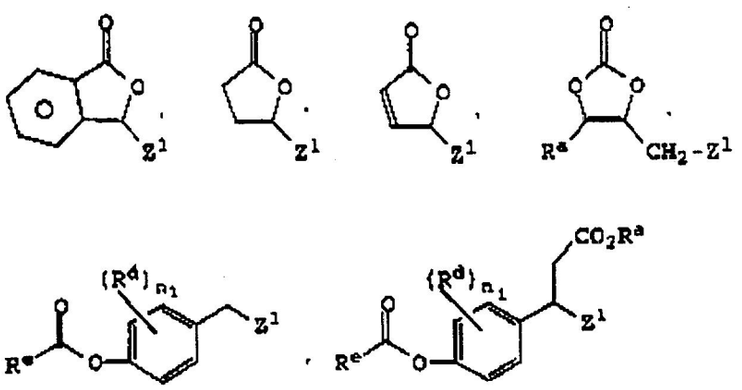


44

$t\text{-}C_4H_4CO_2CH_2\text{-}$, o



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

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 desee, los compuestos de la estructura I se pueden usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar de manera oral en la misma forma de dosis, en una forma de dosis oral separada o por inyección.

El otro tipo de agente terapéutico que se

46

puede emplear de manera opcional en combinación con el inhibidor aP2 de la Fórmula I puede ser 1, 2, 3 ó más agentes antidiabéticos o agentes anti-hiperglicémicos incluyendo secretagogos de insulina o sintetizadores de insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen preferentemente un mecanismo de acción diferente de la inhibición de aP2 y pueden incluir biguanidas, sulfonil-ureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR-γ, tal como tiazolidinadionas, inhibidores de SGLT2, agonistas duales de PPAR α/γ, inhibidores de dipeptidil-petidasa IV (DP4), y/o meglitinidas, así como la insulina y/o péptido-1 tipo glucagon (GLP-1).

Se cree que el uso de los compuestos de la estructura I en combinación con 1, 2, 3 ó más agentes antidiabéticos diferentes produce resultados anti-hiperglicémicos mayores en lo que son posibles de cada uno de estos medicamentos solos y mayores 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, preferentemente metformina-HCl.

47

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 0.1:1 a aproximadamente 5:1.

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, que se pueden administrar en la misma forma de dosis o en la forma de dosis oral separada.

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 agonista de PPAR-γ tal como 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 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, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

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 0.2:1 a aproximadamente 10:1.

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, así como AC2993 (Amylen) y LY-315902 (Lilly), que se pueden administrar vía dispositivos de inyección, intranasal o por dispositivos transdérmicos o bucales.

Donde estén presentes, la metformina, las sulfonil-ureas, tal como gliburido, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y

54
50

los inhibidores de glucosidasa, acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) se pueden emplear en formulaciones como se describe con anterioridad y en cantidades de dosis como se indica en la Physician's Desk Reference (PDR).

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

Donde esté presente, la tiazolidinadiona del agente antidiabético, se puede emplear en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2000 mg/día que se puede administrar en dosis individuales o divididas una a cuatro veces al día.

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

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

El otro agente antidiabético también puede ser un agonista dual de PPAR α/γ tal como AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Welcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como aquellos descritos por Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Colingand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effecto on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), y en la solicitud provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/155,400, presentada el 22 de septiembre de 1999 (archivo de abogado LA29) la descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia, empleando dosis como se expone en la presente, compuestos que se designan como preferidos son los preferidos para el uso en la presente.

El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como se describe en la solicitud provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/158,773, presentada el 12 de octubre de 1999 (archivo de abogado LA49), que emplea dosis como se expone en la presente. Preferidos son los

52

compuestos designados como preferidos de la solicitud anterior.

El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor de DP4 tal como se describe en WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridina-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferido) como se describe por Hughes et al., Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (descrita por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas como se describe por Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) empleando dosis como se expone en las referencias anteriores.

La meglitinida que se puede emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la Fórmula I de la invención puede ser rapaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), con la rapaglinida que se prefiere).

El inhibidor de aP2 de la Fórmula I que empleará en una relación en peso a la meglitinida,

agonista de PPAR-γ, agonista dual de PPAR α/γ, inhibidor de SGLT2 ó inhibidor de DP4 dentro del intervalo de aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 100:1, en forma preferente de aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 10:1.

El agente hipolipidémico o el agente de disminución de lípidos que se puede emplear de manera opcional o en combinación con los compuestos de la Fórmula I de la invención pueden incluir 1, 2, 3, ó más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de escualeno-sintasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores del co-transportador de ácido biliar/Na^+, ileal, reguladores ascendentes de la actividad del receptor LDL, secuestrantes del ácido biliar, y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP empleados en la presente incluyen inhibidores de MTP descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,595,872, Patente de los Estados Unidos No. 5,739,135, Patente de los Estados Unidos No. 5,712,279, Patente de los Estados Unidos No. 5,760,246, Patente de los Estados Unidos No. 5,827,875, Patente de los Estados Unidos No.

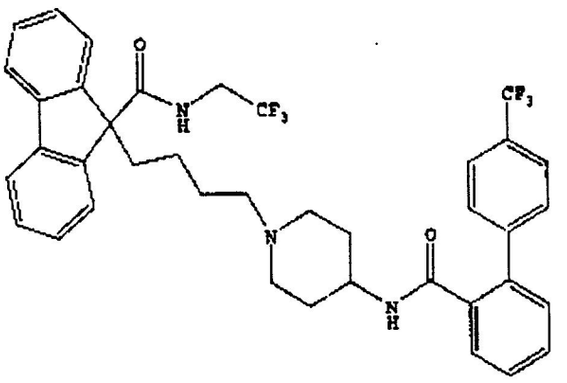
54

5,885,983 y Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 09/175,180 presentada el 20 de octubre de 1998, ahora Patente de los Estados Unidos No. 5,962,440. Preferidos son cada uno de los inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Todas las patentes y solicitudes de Patente de los Estados Unidos se incorporan en la presente como referencia.

Los inhibidores de MTP más preferidos que se van a emplear de acuerdo con la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos como se expone en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,739,135 y 5,712,279, y la Patente de los Estados Unidos No. 5,760,246.

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



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de HMG-CoA-reductasa que incluye, pero no se limita a, mevastatina y compuestos relacionados como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,983,140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,231,938, pravastatina y compuestos relacionados tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,346,227, simvastatina y compuestos relacionados como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,448,784 y 4,450,171. Otros inhibidores de AHMG-CoA-reductasa que se pueden emplear en la presente incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5,354,772, cerivastatina descrita en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,006,530 y 5,177,080, atorvastatina descrita en las Patentes de los

Estados Unidos Nos. 4,681,893, 5,372,995, 5,385,929 y 5,686,104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5,011,930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5,260,440 y compuestos de estatina relacionados descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,753,675, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,613,610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol substituido-1-il)-alquil)piran-2-onas y derivados de las mismas como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,647,576, SC-45355 de Searle (un derivado de ácido pentanedioico 3-substituido), dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se describe en la solicitud de PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se describe en la Patente Francesa No. 2,596,393, pirrol 2,3-disustituido, furano y derivados de tiofeno como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se describe en la

Patente de los Estados Unidos No. 4,686,237, octahidronaftalenos tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,499,289, análogo seto de mevinolina (lovastatina) como se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0,142,146 A2, y derivados de quinolina y piridina descritos en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,506,219 y 5,691,322.

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

Los inhibidores de escualeno-sintetasa adecuados para el uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, α-fosfono-sulfonatos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,712,396, aquellos descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo isoprenoide (fosfinil-metil)fosfonatos así como otros inhibidores de escualeno-sintetasa conocidos, por ejemplo, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,871,721 y 4,924,024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Desing, 2, 1-40 (1996).

58

Además, otros inhibidores de escualeno-sintetasa adecuados para el uso en la presente incluyen los pirofosfatos de terpenoide descritos por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, análogo A de difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato de prescualeno (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos reportados por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para el uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido fíbrico, tal como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,674,836, probucol y gemfibrozilo que se prefiere, secuestrantes de ácido biliar tal como colestiamina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex^{R}, Policexide^{R}), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-substituido),

60
59

imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmaestanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea y di-substituidas), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,759,923, amina cuaternaria-poli(cloruro de dialilmetilaminio) e ionenos tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,027,009, y otros agentes de disminución del colesterol sérico, conocidos.

El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como se describe en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; "The pharmacological prolife of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein",

60

Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibito", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., chemstracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, ó TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador ascendente de la actividad del receptor

61

LD-2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

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

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del co-transportador de ácido ileal/Na^+ biliar tal como aquel descrito en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

Los agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

Las Patentes Norteamericanas mencionadas con anterioridad se incorporan en la presente como referencia. Las cantidades y dosis empleadas serán como se indica en la Physician's Desk Reference y/o en las patentes expuestas anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula I de la invención se emplearán en una relación en peso al agente hipolipidémico (donde esté presente), dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, en forma preferente desde

63
62

aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

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

Las dosis y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describe en las varias patentes y solicitudes discutidas con anterioridad.

Las dosis y formulaciones para el otro agente hipolipidémico que se van a emplear, donde sea aplicable, serán como se expone en la última edición de la Physician's Desk Reference.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 500 mg y de manera preferente de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 100 mg, una a cuatro veces diariamente.

Una forma de dosis oral, preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, en forma preferente de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 mg, y en

64
63

forma más preferente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces diariamente.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en las dosis empleadas como se indica en la Physician's Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg, y en forma más preferente desde aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

El inhibidor de escualeno-sintetasa se puede emplear en dosis en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg y de manera preferente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosis oral, preferida, tal como tabletas o cápsulas, contendrá el inhibidor de HMG-CoA-reductasa en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg, en forma preferente de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, y en forma más preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosis oral, preferida, tal como tabletas o cápsulas contendrá el inhibidor de escualeno-sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, en forma preferente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

El otro agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de bencimidazol como se describe en la WO 97/12615, los inhibidores de 15-LO como se describen en la WO 97/12613, isotiazolonas como se describe en la WO 97/38144, e inhibidores de 15-LO como se describe por Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de la Fórmula I ~~y~~ el agente hipolipidémico se pueden emplear conjuntamente en la misma forma de dosis oral o en formas de dosis orales tomadas al mismo tiempo.

Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar en las formas de dosis como se describe anteriormente en dosis individuales o divididas de una a cuatro veces diariamente. Se puede contemplar iniciar a un paciente en una combinación de baja dosis y trabajando gradualmente a una combinación de alta dosis.

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

El otro tipo de agente terapéutico que se puede emplear opcionalmente con el inhibidor de aP2 de la Fórmula I puede ser 1, 2, 3, ó más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3-adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la re-admisión de serotonina (y dopamina), un agente anoréctico y/o de beta-fármaco del receptor de tiroide).

El agonista beta-3-adrenérgico que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ó CP331648 (Pfizer) u otros beta-3-agonistas conocidos como se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y

5,488,064, con AJ9677, L750,355 y CP331648 que son los preferidos.

El inhibidor de lipasa que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), con orlistat que se prefiere.

El inhibidor de la readmisión de serotonina (y dopoamina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axocina (Regeneron), con sibutramina y topiramato si se prefiere.

El compuesto beta-receptor de tiroide que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser un ligando de receptor de tiroide como se describe en WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), con los compuestos de las solicitudes de KaroBio que se prefieren.

El agente anoréctico que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, con desanfetamina que se prefiere.

Los varios agentes anti-obesidad descritos

anteriormente se pueden emplear en la misma forma de dosis con el compuesto de la Fórmula I o en diferentes formas de dosis, en dosis y regímenes como se conoce en general en la técnica o en el PDR.

El otro tipo de agente terapéutico que se puede emplear opcionalmente con el inhibidor de aP2 de la Fórmula I puede ser 1, 2, 3 ó más de un agente anti-hipertensivo incluyendo un inhibidor de ACE, un inhibidor de vasopeptidasa, un antagonista de angiotensina II, un bloqueador del canal de calcio, un agente abridor del canal de potasio, un alfa-bloqueador, un beta-bloqueador, un alfa-agonista que actúa de manera central, y/o un diurético.

El inhibidor de ACE que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser lisinoprilo, enalaprilo, quinaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, fentiaprilo, ramiprilo, captoprilo, enalaprilat, moexiprilo, tranolaprilo, perindoprilo, ceranoprilo, zofenoprilo o cetaprilo.

Los inhibidores de ACE preferidos son captoprilo, así como fosinoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramiprilo, y moexiprilo.

El inhibidor de vasopeptidasa (también

conocido como inhibidores NEP/ACE) que se puede emplear opcionalmente con el inhibidor de aP2 de la Fórmula I puede ser omapatrilat (más preferido) y ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético (BMS 189,921 también preferido), así como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 4,749,688. La Patente de los Estados Unidos No. 5,504,080, la Patente de los Estados Unidos No. 5,552,397, la Patente de los Estados Unidos No. 5,612,359, la Patente de los Estados Unidos No. 5,525,723, las Solicitudes de Patente Europea 0599,444, 0481,522, 0599,444, 0595,610, las Solicitudes de Patente Europea 0534363.A2, 534,396 y 534,492, la Solicitud de Patente Europea 0629627.A2.

Preferidos son aquellos inhibidores de NEP/ACE que se designan como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores, solicitudes/patentes de los Estados Unidos que se incorporan en la presente como referencia.

El antagonista del receptor de angiotensina II (también referido en la presente como antagonista de angiotensina II o antagonista AII) que se puede

69

emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, tasosartan y/o eprosartan, con irbesartan o losartan que se prefieren.

El bloqueador de canal de calcio (también preferido como un antagonista de calcio) que se puede emplear de manera opcional en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamilo, feldodipina, nisoldipina, isradipina y/o nicardipina, con amlodipina, diltiazem, verapamilo y nifedipina que se prefieren.

El alfa-bloqueador que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser terazosina, doxozosina o prazosina, todos los cuales se prefieren.

El beta-bloqueador que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser nadolol, atenolol, propanolol, metoprolol, carvediol o sotalol, con atenolol y nadolol que se prefieren.

El agente abridor del canal de potasio que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser minoxidilo.

El agente anti-hipertensivo, α-agonista que actúa de manera central que se puede emplear de manera opcional en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser clonidina o guanfacina, con clonidina que se prefiere.

El diurético que se puede emplear de manera opcional en conexión con un compuesto de la Fórmula I puede ser hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona y/o indapamida, con hidroclorotiazida y furosemida que se prefieren.

El agente anti-plaquetas (también conocido como el inhibidor de la agregación de plaquetas) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, y/o ifetroban, con aspirina y clopidogrel que se prefieren.

El agente anti-infectivo que se puede emplear manera opcional en combinación con un compuesto de la Fórmula I puede ser un anti-infectivo que sea efectivo contra infecciones de clamidial, tal como azitromicina, gatifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina y trovafloxacina, con azitromicina y gatifloxacina que se prefieren.

Los varios agentes anti-hipertensivos y los

agentes anti-plaquetas y los agentes anti-infectivos descritos anteriormente se pueden emplear en la misma forma de dosis con el compuesto de la Fórmula I o en formas de dosis diferentes, en dosis y regímenes como se conoce en general en la técnica o en el PDR.

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 vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos sólidos o líquidos convencionales diluyentes y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada. Los compuestos se pueden administrar a especies de mamífero 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 típica para la administración

oral contiene compuestos de la estructura I (250 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,

74
73

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 proteína 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 proteína. Las propiedades de unión y estructurales de la proteína aP2 recombinante se mostraron previamente que son idénticas a la proteína 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-anilino-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 unión a lípido, intracelulares 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 incremento 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 inhibidor, 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 Ki 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 alícuotas 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 serie de concentraciones crecientes de 1,8-ANS (de 0 a 5 µM). El ensayo se lleva típicamente 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. 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 típicamente 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

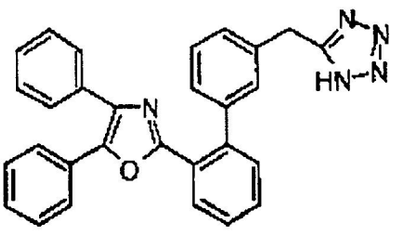
77

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.

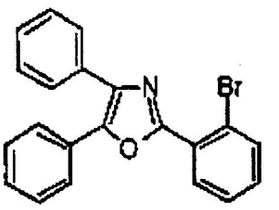
Los siguientes ejemplos de trabajo representan modalidades preferidas de la invención.

78

Ejemplo 1



A.

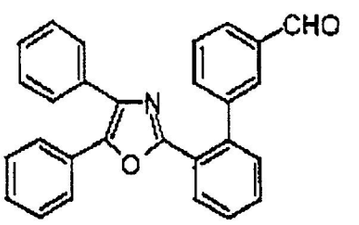


Una solución de ácido 2-bromo-benzoico (21.8 g, 108 mmol), 4-dimetil-amino-piridina (1 g, 8.19 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22.6 g, 118 mmol) y benzoina (20 g, 94.2 mmol) en diclorometano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción 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

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 %).

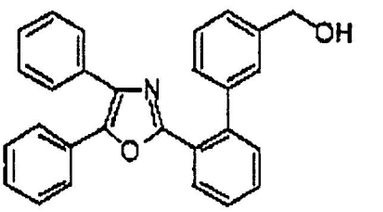
B.



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

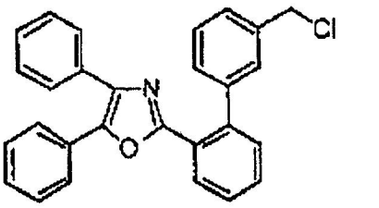
enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de 1:9 a 2:8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

C.



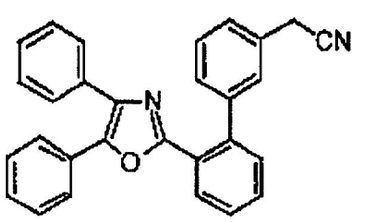
Se adicionó borohidruro de sodio (19 mg, 0.5 mmol) lentamente a una solución del compuesto de la Parte B (494 mg, 1.23 mmol) en metanol anhidro (2 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y luego se calentó a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 2 con HCl concentrado y se concentró. 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 %).

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 título como un aceite viscoso (8.0 g, 100 %).

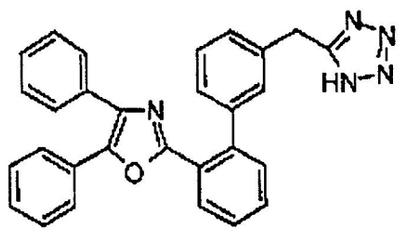
E.



Se agitó a reflujo durante 14 horas una solución del compuesto de la parte D (8.0 g, 18.6

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.

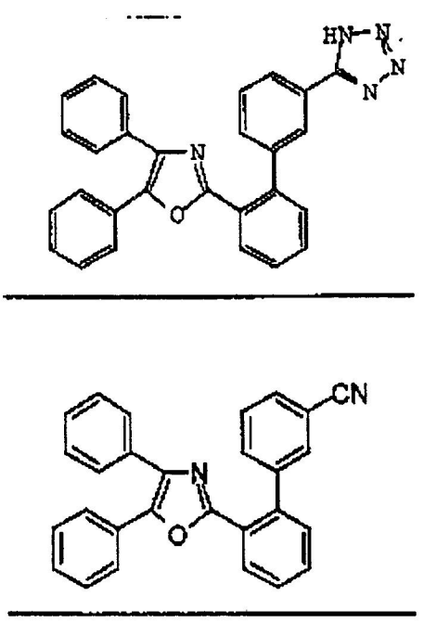


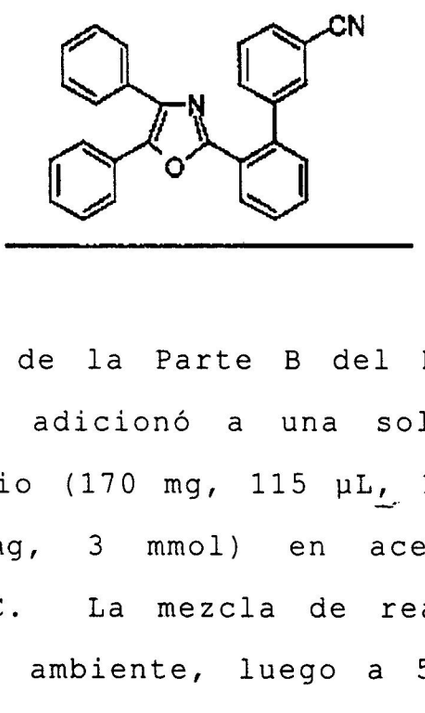
Una solución del compuesto de la Parte E (6.18 g, 15.0 mmol) y azidotrimetilestaño (4.32 g, 21.0 mmol) en xileno (50 mL) se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (150 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró. 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.



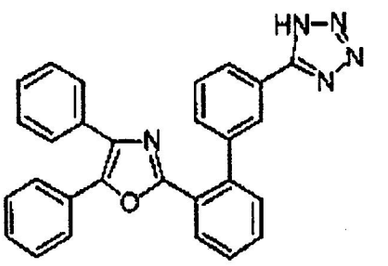


El compuesto de la Parte B del Ejemplo 1 (401 mg, 1 mmol) se adicionó a una solución de tetracloruro de silicio (170 mg, 115 µL, 1 mmol) y azida sódica (195 mg, 3 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego a 50°C y se

84

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 %).

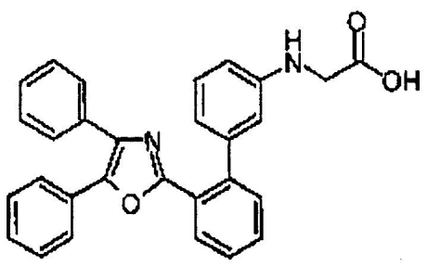
B.



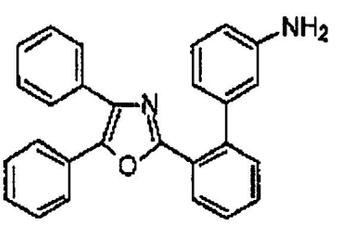
Se calentó a 100°C durante 18 horas una solución del compuesto de la Parte A (199 mg, 0.5 mmol) y azidotrimetilestaño (145 mg, 0.7 mmol) en xileno (5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (8 mL), se

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



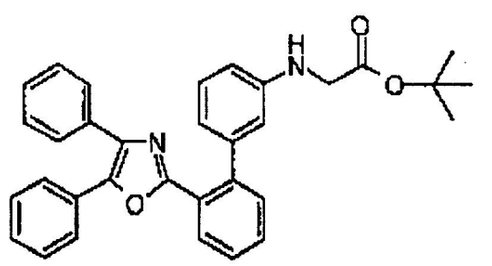
A.



Se burbujeó nitrógeno a través de una

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 %).

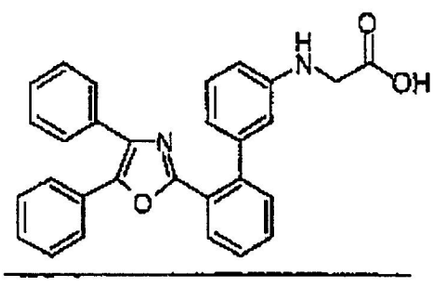
B.



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 %).

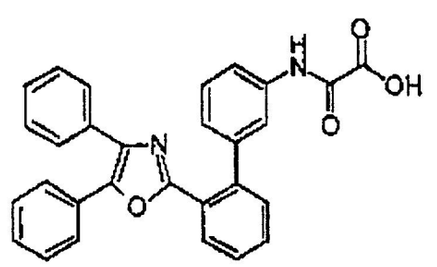
C.



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

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 %).

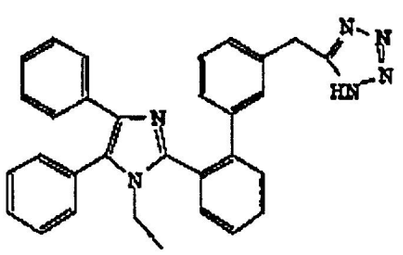
Ejemplo 4



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

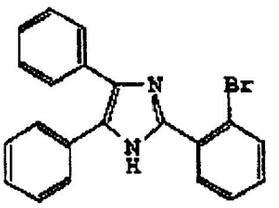
de bicarbonato de sodio, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró para dar obtener el producto crudo como una espuma amarillo-café (189 mg). A una solución del éster crudo en metanol (3 mL) se adicionó gota a gota NaOH acuoso (aproximadamente 800 µL, 1 N) hasta que la solución llegó 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



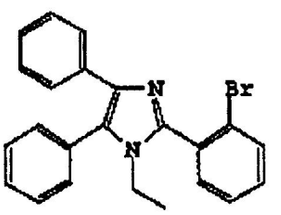
44
90

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 %).

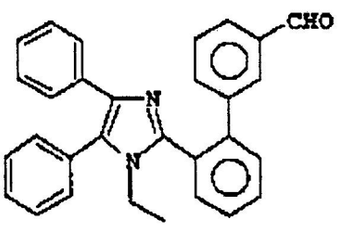
B.



42
91

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 título como un semi-sólido (2.5 g, 94 %).

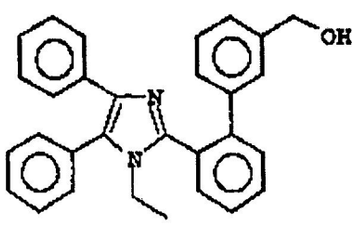
C.



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

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 sílice, 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 %).

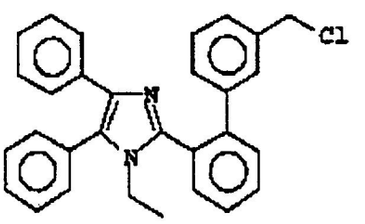
D.



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

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 %).

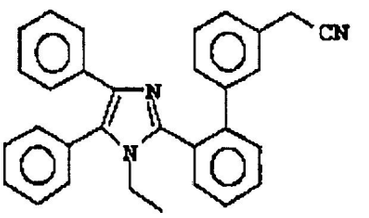
E.



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 %).

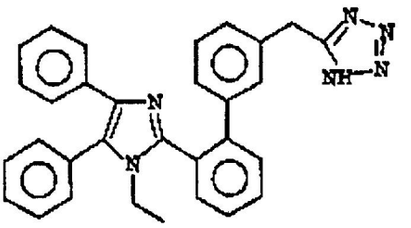
94

F.



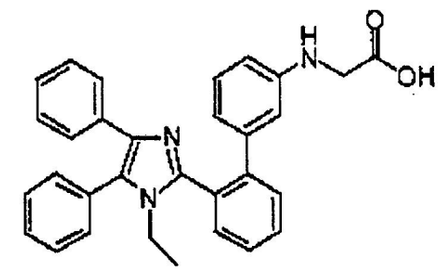
Una solución del compuesto de la Parte E (600 mg, 1.34 mmol) y cianuro de sodio (92 mg, 1.88 mmol) en acetonitrilo (6 mL) y agua (400 µL) se agitó a reflujo durante la noche. Se adicionó cianuro de sodio adicional (92 mg, 1.88 mmol) en agua (400 µL) y el reflujo se continuó durante 6 horas. Se adicionó 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 %).

G.

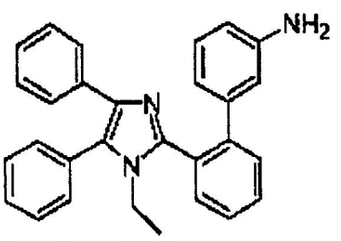


Una solución del compuesto de la Parte F (255 mg, 0.58 mmol) y azidotrimetilestaño (167 mg, 0.81 mmol) en xileno (2 mL) se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (8 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado blanco lechoso se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, 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 %).

Ejemplo 6



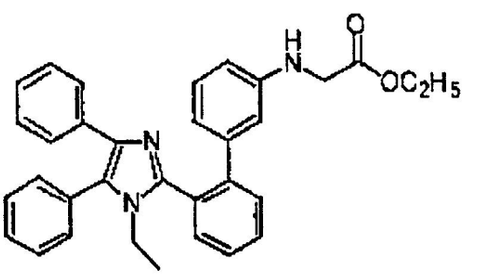
A.



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 ~~r~~eacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre

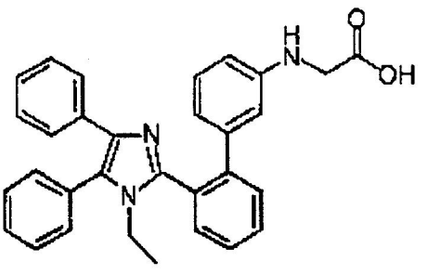
$MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 2:8 a 3:7 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg, 39 %).

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 %).

C.

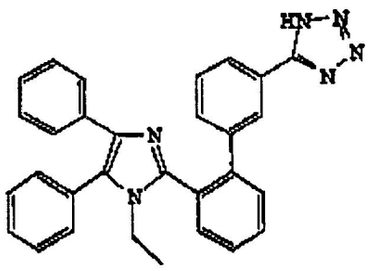


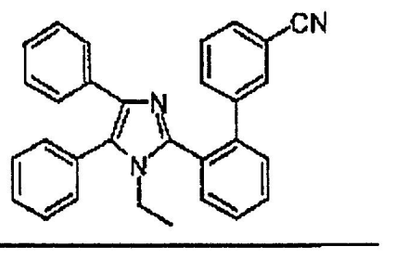
Una solución del compuesto de la Parte B (400 mg, 0.77 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (2.3 mL, 1 N, 2.3 mmol) y metanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a una suspensión blanca en un baño de agua a 30°C. La suspensión se disolvió en agua 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 %).

100
99

Ejemplo 7

A.

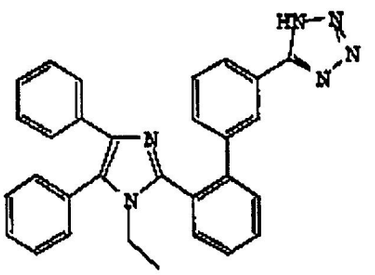




Se adicionó el compuesto de la Parte C del Ejemplo 5 (214 mg, 0.5 mmol) a una solución de tetracloruro de silicio (58 µL, 0.5 mmol) y azida de sodio (98 mg, 1.5 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego a 50°C y se agitó durante 48 horas. 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

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 título como una espuma (56 mg, 26 %).

B.



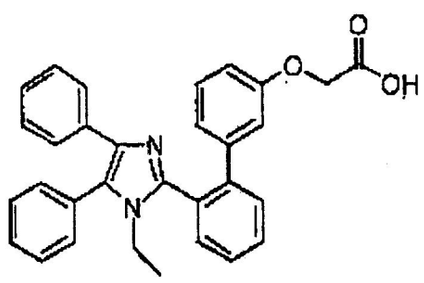
Se calentó una solución del compuesto de la Parte A (50 mg, 0.11 mmol) y azidotrimetilestaño (34 mg, 0.16 mml) en xileno (3 mL) a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró para remover todo el xileno. Se adicionó xileno fresco (250 µL) y azidotrimetilestaño (34 mg, 0.16 mmol) y la mezcla 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

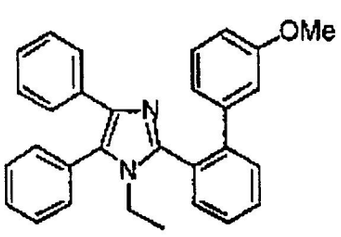
101

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.

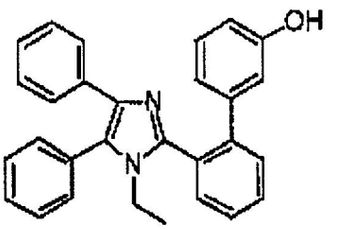




Se burbujeó nitrógeno a partir de una solución del compuesto de la parte B del Ejemplo 5 (4.925 g, 17.2 mmol), ácido 3-metoxi-fenil-borónico (3.50 g, 23.0 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2 M (14 mL) en tolueno (50 mL) y etanol puro (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) (795

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 %).

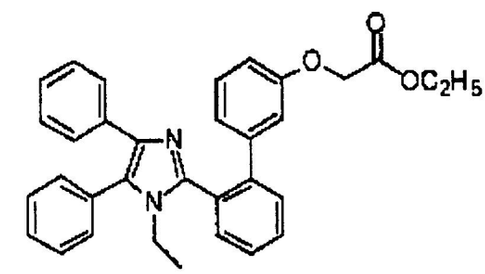
B.



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 $MgSO_4$

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).

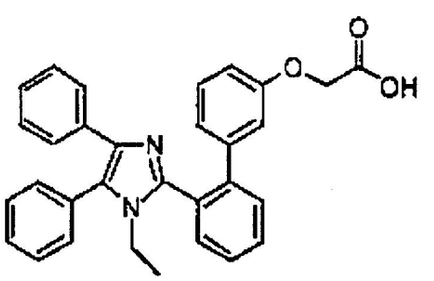
C.



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

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 sílice, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del título como una espuma blanca (2.678 g, 77 %).

D.

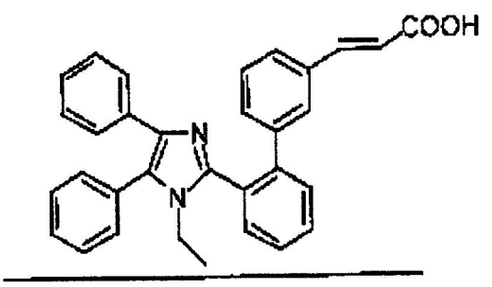


Se trató con solución de hidróxido de sodio (13 mL, 1 N, 13 mmol) una solución del compuesto de la Parte C (2.670, 5.31 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con solución

160
105

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

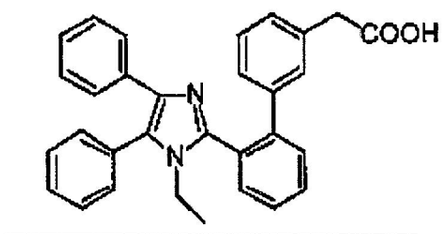


Se adicionó gota a gota fosfonato de trietilo (201 µL, 1.28 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (52 mg, 1.28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por adición lenta del compuesto de la parte C del Ejemplo 5 (500 mg, 1.16 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

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.

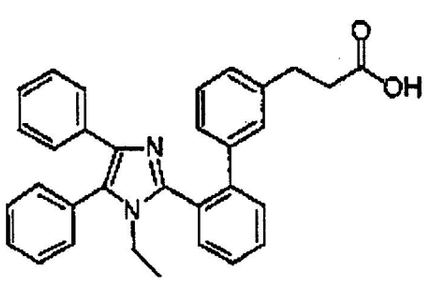
Ejemplo 10



107

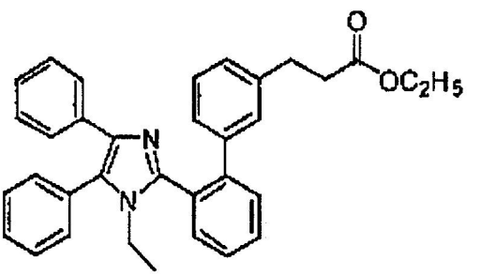
Una solución del compuesto de la Parte F del Ejemplo 5 (44 mg, 0.1 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (250 µL, 10 N, 2.5 mmol) y etanol (2 mL) se sometió a reflujo durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 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 purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano 2:8 y luego con diclorometano/metanol durante 95:5 a 90:10 para dar el compuesto del título como una espuma (34 mg, 62 %).

Ejemplo 11



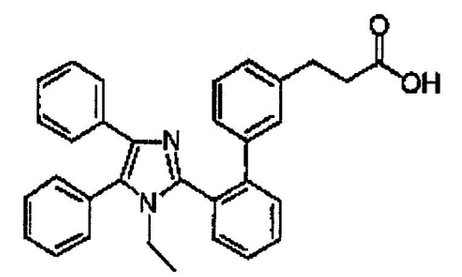
104
108

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.

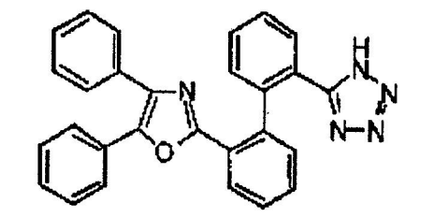


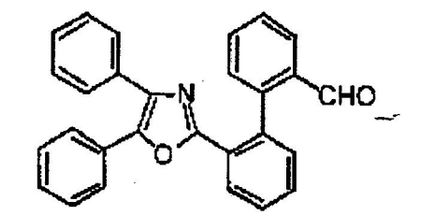
Se sometió a reflujo durante 48 horas una solución del compuesto de la Parte A (100 mg, 0.2

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

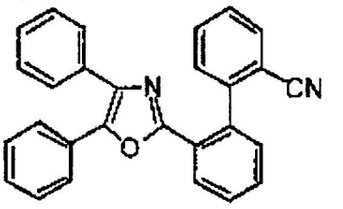
A.





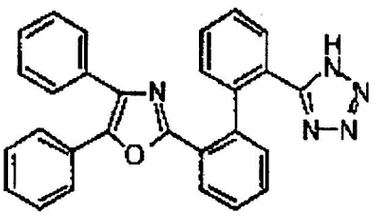
Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (10 g, 26.57 mmol), ácido 1-formil-fenil-borónico (5.18 g, 34.55 mmol) y carbonato de sodio acuoso (21.25 mL, 2 M, 42.5 mmol) en tolueno (70 mL) y etanol (27 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó 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 título como un aceite amarillo (1.06 g, 107 %).

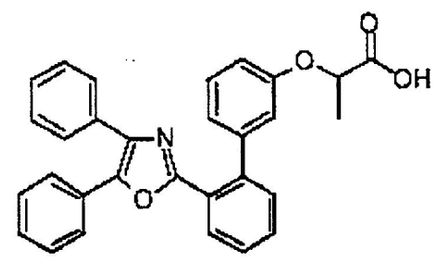
C.



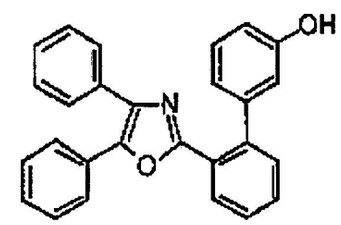
Se sometió a reflujo durante 18 horas una solución del compuesto de la Parte B (0.20 g, 0.50 mmol) y azidotrimetilestaño (0.140 g, 0.70 mmol) en p-xileno (2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró. 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 %).

114 113

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-butil-litio 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-butildimetilsilil-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

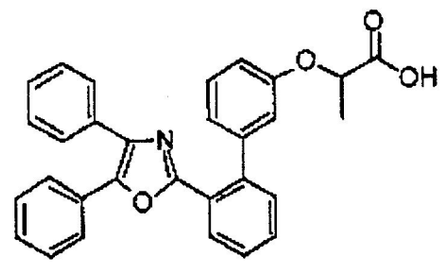
114

minutos y luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrío 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 dar el compuesto del título como una espuma amarilla (4.6 g, 59 %).

110
115

B.

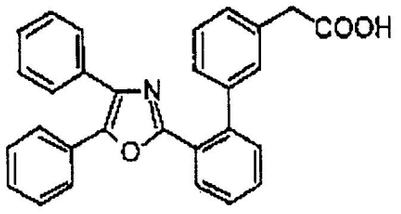


A una suspensión espesa del compuesto de la Parte A (200 mg, 0.51 mmol) y carbonato de cesio (217 mg, 0.67 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 mL) se adicionó 2-bromopropionato de etilo (121 mg, 0.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua (20 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 HCl (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 %).

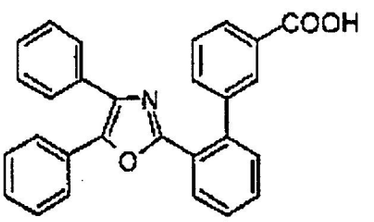
Ejemplo 14



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 %).

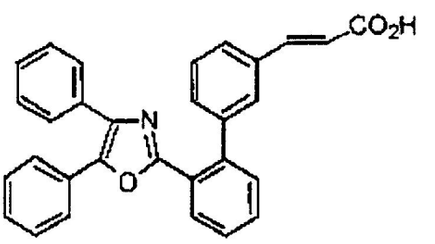
117

Ejemplo 15

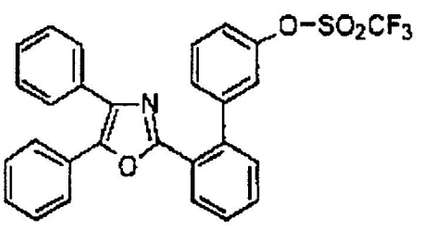


A una solución del compuesto de la Parte C del Ejemplo 1 (75 mg, 0.18 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) a 0°C se adicionó ácido sulfámico (19 mg, 0.18 mmol) como un sólido. A esta solución fría se adicionó gota a gota una solución de clorito de sodio (20 mg, 0.18 mmol) en agua (2 mL) durante 10 minutos. 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 %).

Ejemplo 16



A.

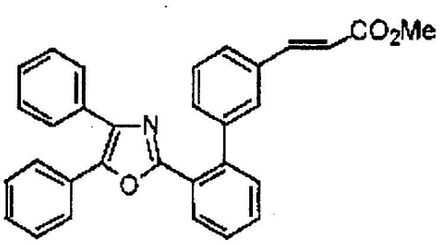


A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 13 (389 mg, 1 mmol) y trietilamina (420 µL, 3 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0°C se adicionó lentamente anhídrido tríflico (185 µL, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ 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 %).

120

119

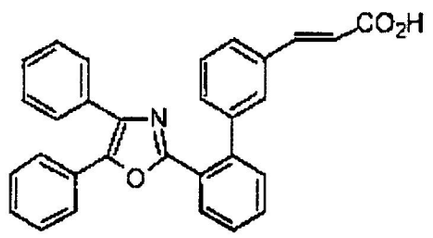
B.



Se sometió a reflujo durante la noche a 100°C una mezcla del compuesto de la Parte A (485 mg, 0.93 mmol), trietilamina (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 enfrío 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 etilo/hexano 15:85 para dar el compuesto del título como un polvo completamente blanco (234 mg, 55 %).

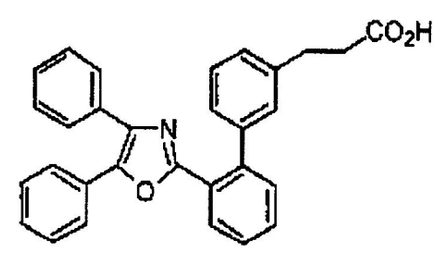
120

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

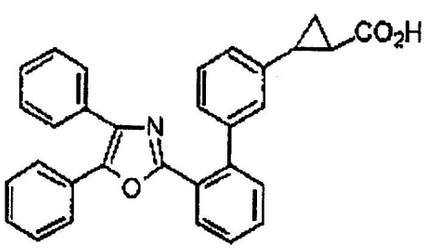


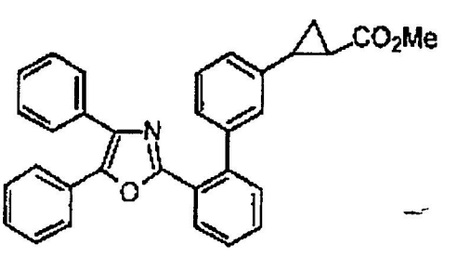
121

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.



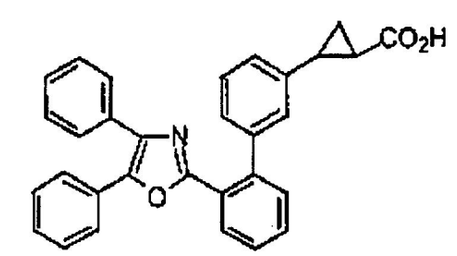


Se adicionó 1-metil-3-nitro-1-

122

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 Parte 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.



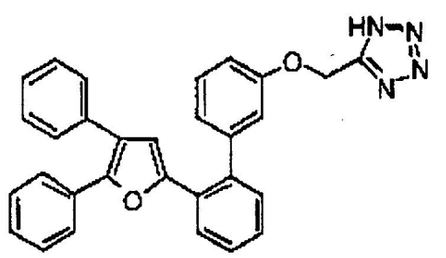
Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de la parte A (90 mg, 0.203 mmol)

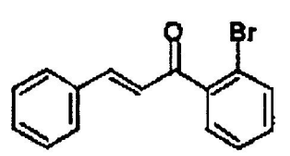
123

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.



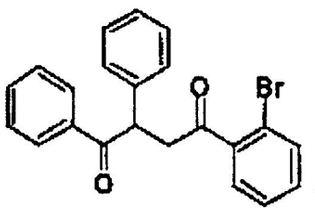


A una solución de 2'-bromoacetofenona (6.7 mL, 50 mmol) e hidróxido de potasio (14.03 g, 150

124

mmol) en metanol (100 mL) se adicionó en benzaldehído (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 residuo 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.

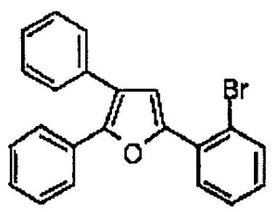


Una solución del compuesto de la Parte A (9.18 g, 31.9 mmol), benzaldehído (3.4 mL, 33.5 mmol), dimetilamino (2.6 mL, 18.5 mmol) y yoduro de 3,4-dimetil-5-(2-hidroxietil)tiazolio (1.82 g, 6.4

125

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 %).

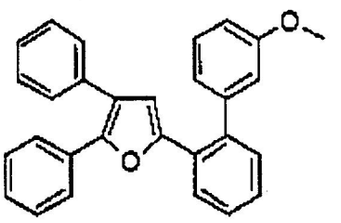
C.



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.

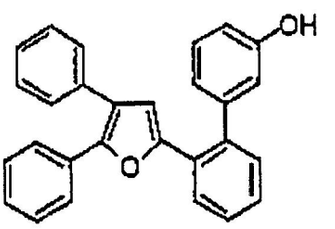


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte C (1.0 g, 2.66 mmol), ácido 3-metoxi-fenilborónico (526 mg, 3.46 mmol) y carbonato de sodio (9.3 mL, 2 M, 18.6 mmol) en tolueno (7 mL) y etanol (2.8 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (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

127

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 %).

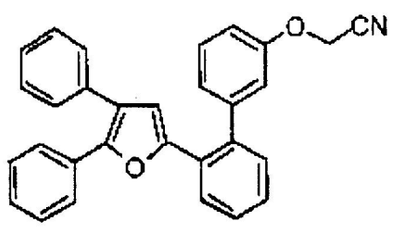
E.



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

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

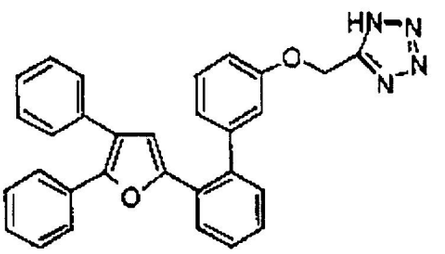
F.



A una solución del compuesto de la parte E (268 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 %).

129

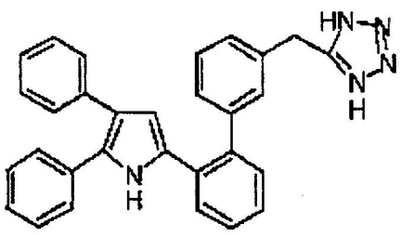
G.

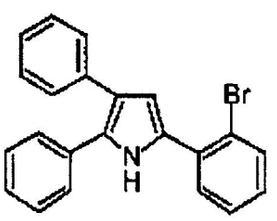


A una solución del compuesto de la Parte F (174 mg, 0.41 mmol) y azidotrimetilestaño (126 mg, 0.61 mmol) en tolueno (2 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL), se agitó durante 30 minutos, y se concentró. El residuo 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 %).

Ejemplo 20

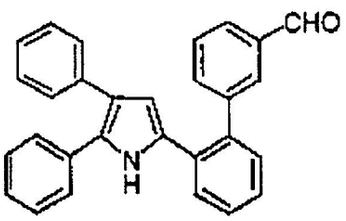
A.





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 sílice, eluyendo con diclorometano/hexano 11:39, para dar el compuesto del título como una espuma blanca (508 mg, 68 %).

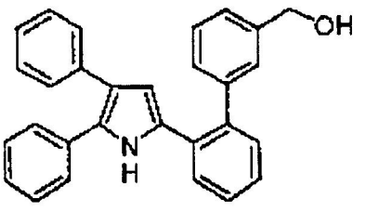
B.



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 %).

132

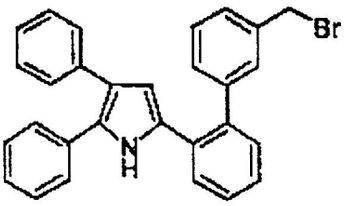
C.



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 %).

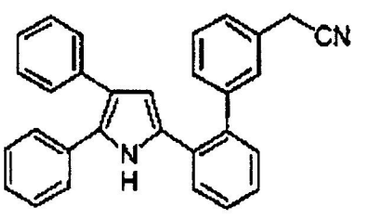
133

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.

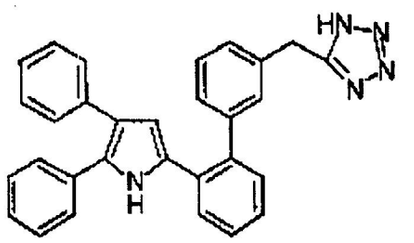


Una solución del compuesto de la Parte D (175 mg, 0.37 mmol) y cianuro de sodio (200 mg, 0.60

134

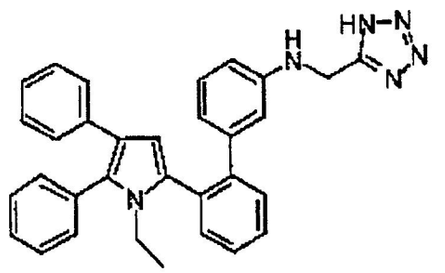
mmol) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agitó durante 3 horas a 50°C bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido completamente blanco (140 mg, 91 %).

F.

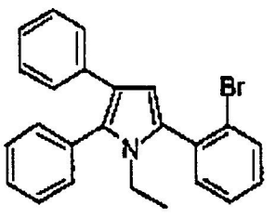


Una solución del compuesto de la Parte E (135 mg, 0.33 mmol) y azidotrimetilestaño (100 mg, 0.49 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó a 140°C durante 18 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de una adición de metanol (5 mL), la reacción se filtró durante 30 minutos y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano 1:5 para dar el compuesto del título como un sólido color canela (105 mg, 70 %).

Ejemplo 21



A.

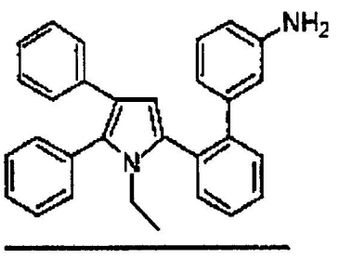


Una solución del compuesto de la Parte B del Ejemplo 19 (1.164 g, 2.96 mmol), clorhidrato de etilamina (1.22 g, 15 mmol) y acetato de sodio (1.23 g, 15 mmol) en ácido acético (10 mL) se sometió a reflujo durante 52 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 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

136

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

B.

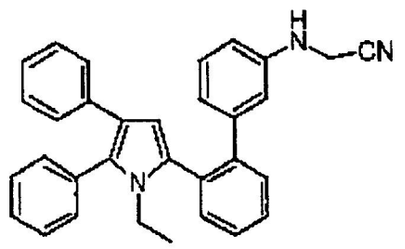


Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (547 mg, 1.35 mmol), ácido 3-amino-fenilborónico (327 mg, 2.4 mmol) y carbonato de sodio acuoso (3.0 mL, 2 M, 6 mmol) en tolueno (5 mL) y etanol (2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (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

137

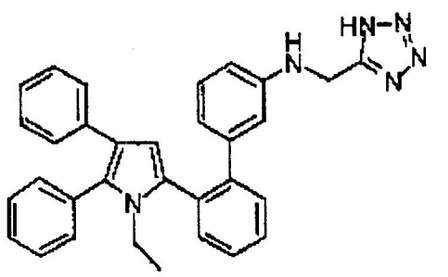
mg, 68 %).

C.



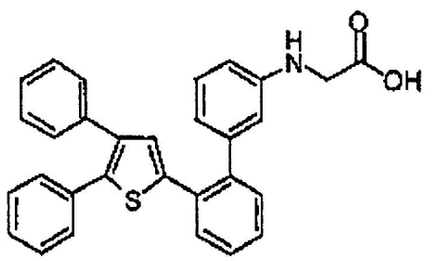
A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (373 mg, 0.90 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1.4 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se adicionó bromoacetonitrilo (70 µL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo 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 %).

D.

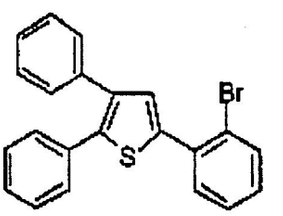


Una solución del compuesto de la Parte C (120 mg, 0.38 mmol) y azidotrimetilestaño (100 mg, 0.5 mmol) en tolueno (2 mL) se sometió a reflujo durante la noche bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL), se agitó durante 1 hora, y se concentró para dar 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.

Ejemplo 22



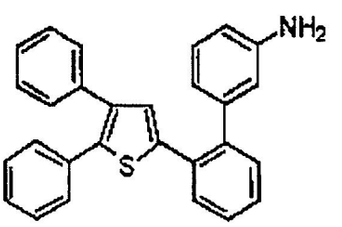
A.



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).

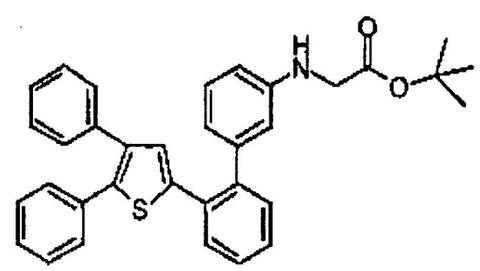
B.



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.

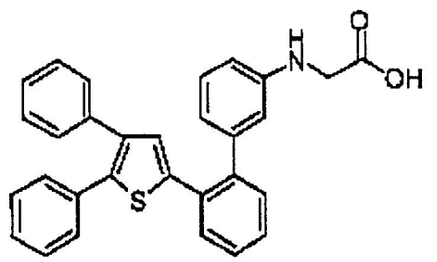


A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (354 mg, 0.878 mmol) y carbonato de potasio (250 mg, 1.8 mmol) en DMF anhidra (3 mL) se adicionó bromoacetato de ter-butilo (130 µl, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo argón durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se 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

142

título como aceite incoloro (118 mg, 26 %).

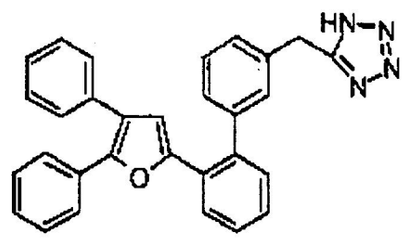
D.



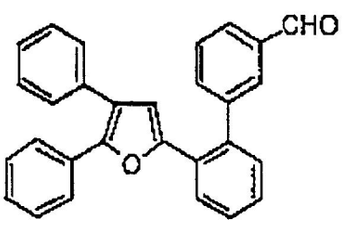
Una solución del compuesto de la Parte C (115 mg, 0.222 mmol) en ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo argón. La mezcla de reacción se evaporó a partir de etanol (4 mL) dos veces. El residuo se disolvió en acetato de etilo y hexano 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.

143

Ejemplo 23



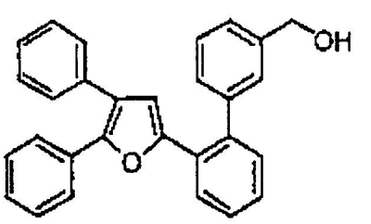
A.



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

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 %).

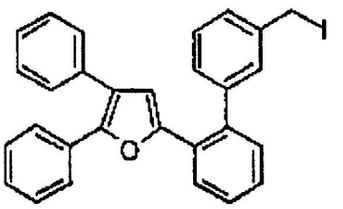
B.



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 %).

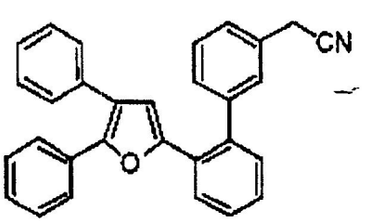
145

C.



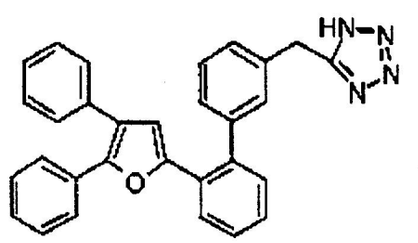
A una solución del compuesto de la Parte B (465 mg, 1.15 mmol), trifenilfosfina (303 mg, 1.16 mmol) e imidazol (172 mg, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo argón se adicionó una solución de yodo (293 mg, 1.15 mmol) en THF (1 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bisulfito de sodio en solución (5 %), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea, en gel de sílice, eluyendo con hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (304 mg, 51 %).

D.



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 %).

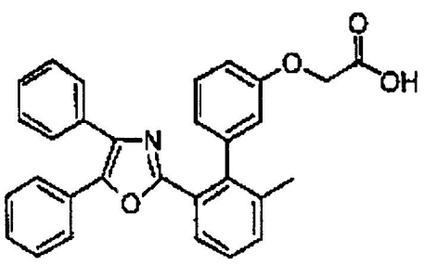
E.



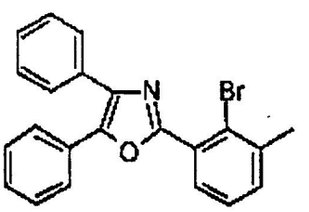
Una solución del compuesto de la Parte D (190 mg, 0.46 mmol) y azidotrimetilestaño (140 mg, 0.68 mmol) en tolueno (3 mL) se sometió a reflujo durante 18 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó metanol (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se recristalizó a

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

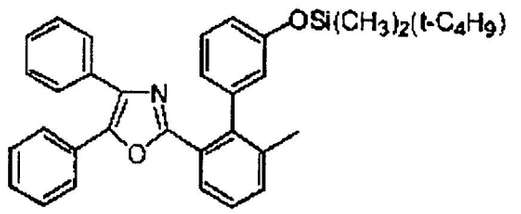
148

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.

149

B.

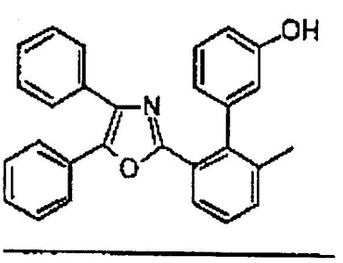


A una solución del compuesto de la Parte A (500 mg, 1.28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 mL) a -78°C se adicionó gota a gota n-butil-litio en hexano (600 µL, 2.5 N, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido por la adición de bromuro de zinc (330 mg, 1.47 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3.3 mL). A esta solución verde claro se adicionó 1-(t-butildimetilsililoxi)-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 enfrió 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

150

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.

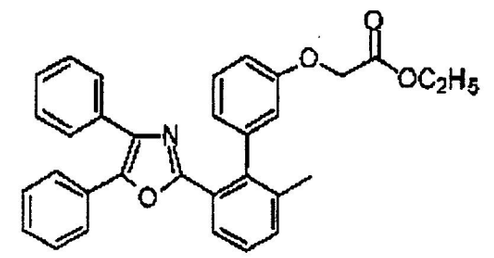


A una solución del compuesto de la Parte B (229 mg, 0.44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se adicionó gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (400 µL, 1 M, 0.4 mmol). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se enfrió rápidamente con solución 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

151

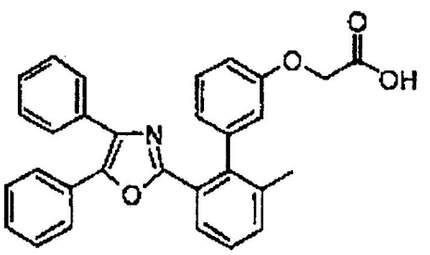
gradiente gradual de acetato de etilo/hexano de 2:98 a 5:95 para dar el compuesto del título como un jarabe (163 mg, 92 %).

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.

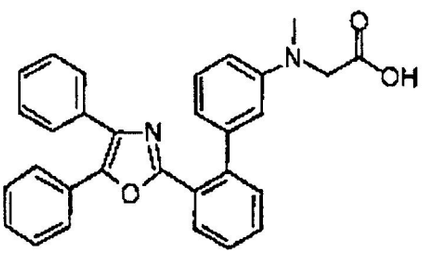
E.



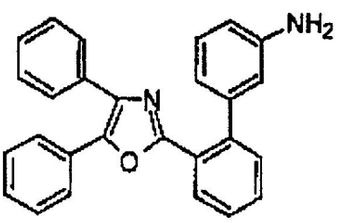
Una solución del compuesto de la Parte D (41 mg, 0.084 mmol) y solución de hidróxido de sodio (250 µL, 1 N, 0.25 mmol) en metanol (1 mL) y agua (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y HCl (200 µL, 1N), se extrajo con acetato de 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 concentraron para dar el compuesto del título como una espuma beige (41 mg, 100 %).

153

Ejemplo 25



A.

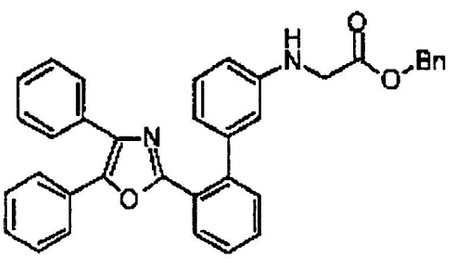


Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 1 (1.25 g, 3.22 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (117 mg, 0.10 mmol) en tolueno (7.5 mL) se agitó durante 10 minutos. Se adicionó ácido 3-aminofenil-borónico (637 mg, 3.96 mmol) a la solución, seguido por carbonato de sodio acuoso (3.3 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

154

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 de 1:9 a 1:4 para dar el compuesto del título como un aceite (1.445 g, 100 %).

B.

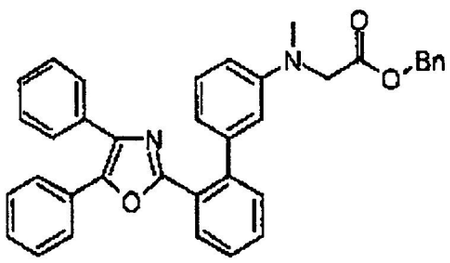


La mezcla del compuesto de la Parte A (1.445 g, 3.22 mmol), diisopropiletilamina (1.12 mL, 6.44 mmol), y bencilbromoacetato (610 µL, 3.7 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica 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 cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano

155

de 1:9 a 1:4 para dar el compuesto del título como un aceite (1.57 g, 91 %).

C.

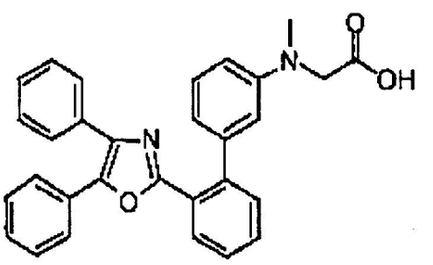


A una suspensión espesa del compuesto de la parte B (100 mg, 0.19 mmol) y carbonato de potasio (26 mg, 0.19 mmol) en dimetilformamida anhidra (1 mL) se adicionó yoduro de metilo (17 µL, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se adicionó yoduro de metilo adicional (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

156

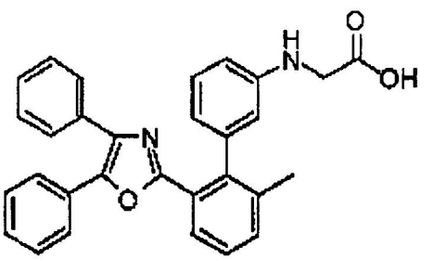
con acetato de etilo/hexano 1:9 para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (73 mg, 70 %).

D.

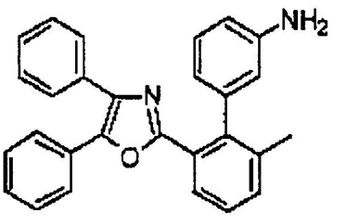


Una solución del compuesto de la Parte C (73.5 mg, 0.13 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (12.9 mg), en acetato de etilo (3 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas. Se adicionó catalizador adicional (12 mg) y la reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita^{R} 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 %).

Ejemplo 26



A.

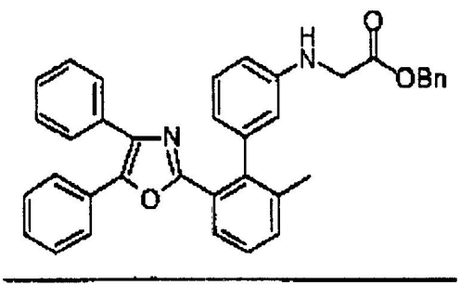


Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 24 (700 mg, 1.79 mmol) y Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (63 mg, 0.055 mmol) en tolueno (4 mL) se agitó durante 10 minutos. Se adicionó ácido 3-aminofenil-borónico (344 mg, 2.15 mmol) a la solución seguido por carbonato de sodio acuoso (1.8 mL, 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

158

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 %).

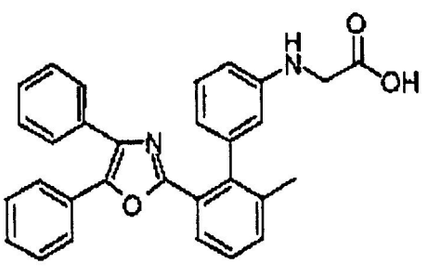
B.



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

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

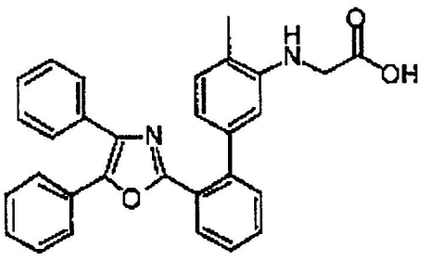
C.



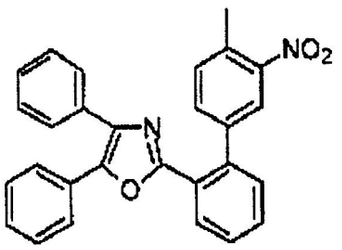
Una suspensión del compuesto de la Parte B (311 mg, 0.56 mmol) en hidróxido de paladio al 20 % en carbono (50 mg), en acetato de etilo (10 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas. La mezcla de reacción se agitó a través de una almohadilla de Celita^{R} 525. Los sólidos se lavaron 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.

160

Ejemplo 27



A.

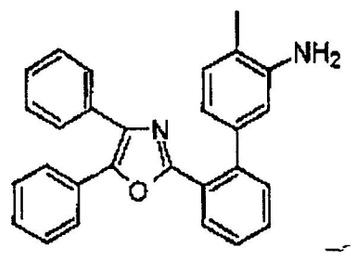


A una solución de ácido 2-(3-nitro-p-toluil)-benzoico (325 mg, 1.26 mmol), 4-dimetilaminopiridina (41 mg, 0.34 mmol) y benzoina (404 mg, 1.90 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (408 mg, 2.09 mmol) a temperatura ambiente. La solución amarilla 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.

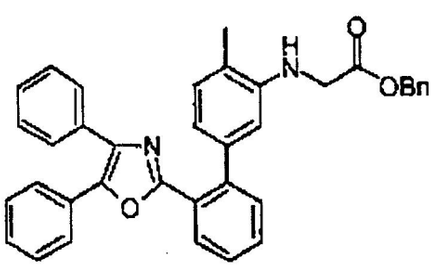
B.



Una suspensión el compuesto de la Parte A

(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 Celita^{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 sílice, 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 %).

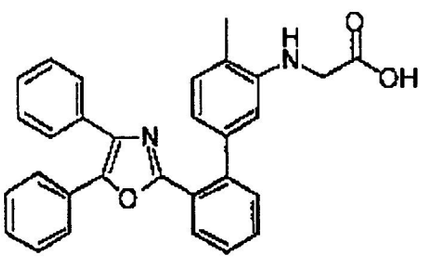
C.



La mezcla del compuesto de la Parte B (255 mg, 0.63 mmol) diisopropiletilamina (0.22 mL, 1.26 mmol), y bencilbromoacetato (120 µL, 0.72 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL).

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 %).

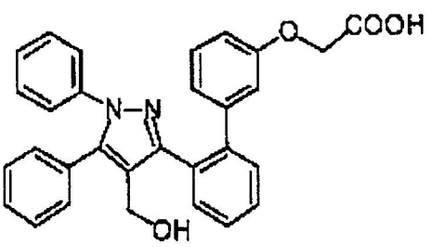
D.



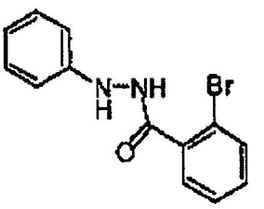
Una suspensión del compuesto de la Parte C (226 mg, 0.41 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % en carbono (37 mg) en acetato de etilo (7.5 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita^R 525. Los sólidos se lavaron 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

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

Ejemplo 28



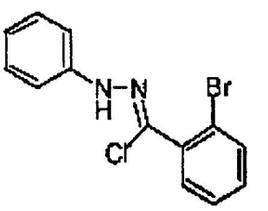
A.



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

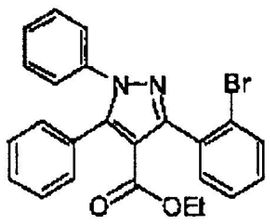
de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (12.1 gm, 35 %).

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 %).

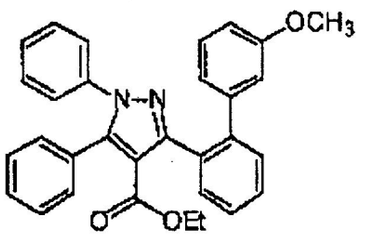
C.



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 %).

167

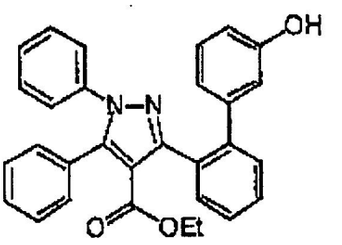
D.



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 %).

168
168

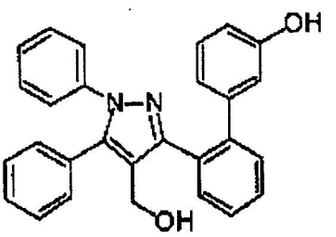
E.



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 %).

169

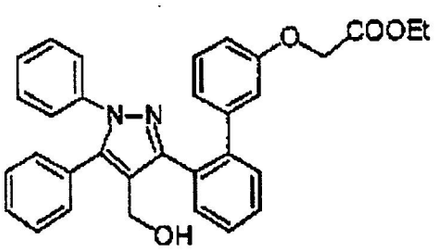
F.



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 %).

170

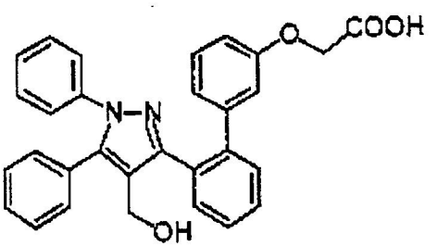
G.



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 %).

171

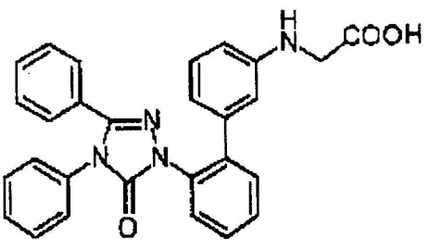
H.



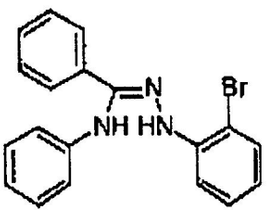
Una solución del compuesto de la Parte G (60 mg, 0.12 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (350 µL, 1 N, 3.5 mmol) y metanol (1.4 mL) se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a 1 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato 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 %).

172

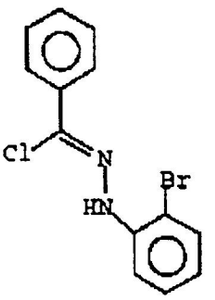
Ejemplo 29



A.



Una solución de

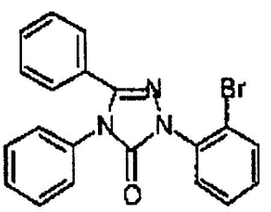


generada en analogía al procedimiento usado en el Ejemplo 28 Parte B (2 g, 6.46 mol) en benceno anhidro (10 mL) se adicionó a una solución de anilina (650 µL, 7.13 mmol) y trietilamina (970 µL,

173

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 sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano para dar el compuesto del título (1.328 g, 57 %).

B.

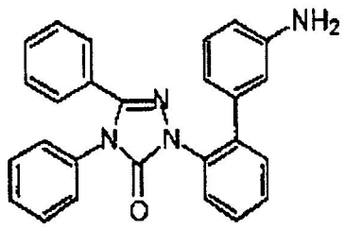


Se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 1 minuto una solución del compuesto de la Parte A (200 mg, 0.55 mmol) y trifósgeno (248 mg, 0.82 mmol) en piridina (600 µL). La reacción se enfrió a temperatura y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo

174

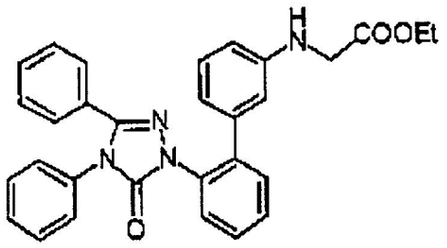
con acetato de etilo al 25 % en hexano para dar el compuesto del título (203 mg, 94 %).

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 %).

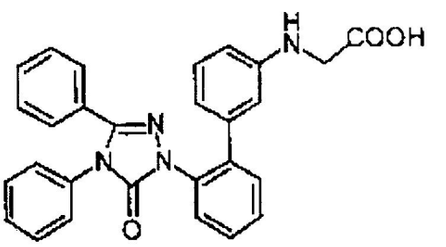
D.



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

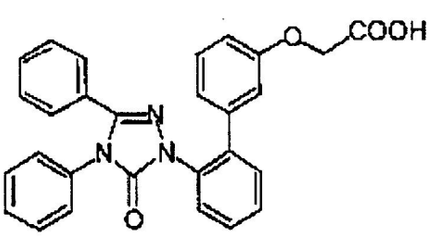
bromoacetato de etilo dio el compuesto del título (rendimiento del 34 %).

E.

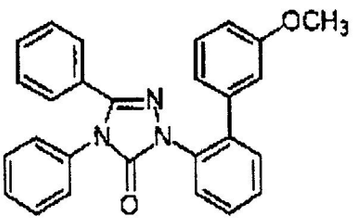


Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte H, la hidrólisis del compuesto de la Parte D dio el compuesto del título (rendimiento dell 90 %).

Ejemplo 30

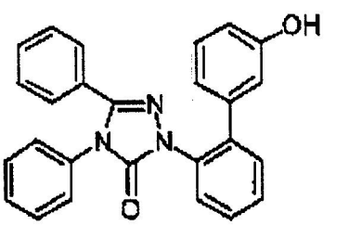


A.



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 título (rendimiento del 87 %).

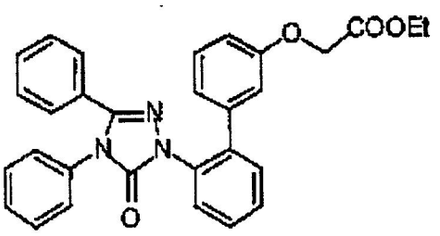
B.



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 título (rendimiento del 73 %).

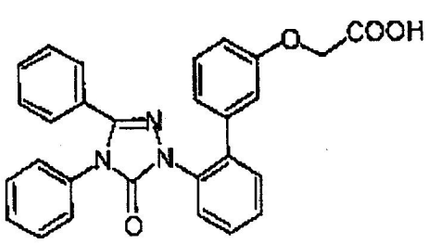
177

C.



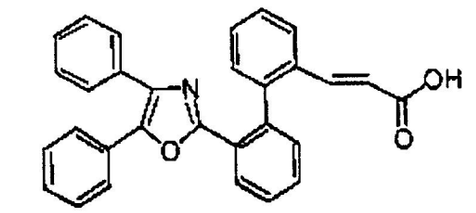
Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte G, la alquilación del compuesto de la Parte B con bromoacetato de etilo dio el compuesto del título (rendimiento del 96 %).

D.

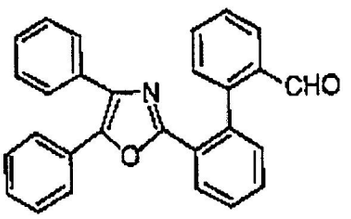


Siguiendo el mismo procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte H, la hidrólisis del compuesto de la Parte C dio el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 98 %).

Ejemplo 31

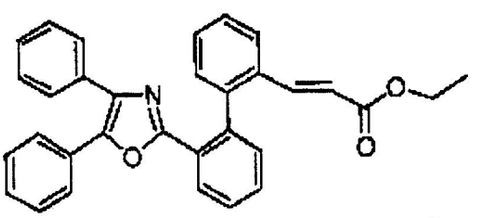


A.



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 título en 84 % de rendimiento.

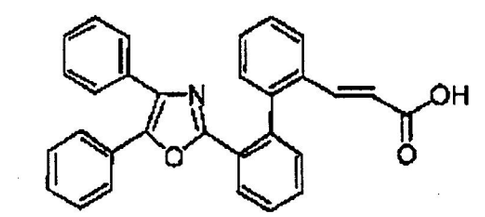
B.



Se adicionó gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0.27 mL, 1.37 mmol) a una suspensión

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.

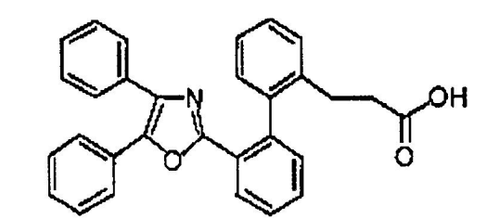


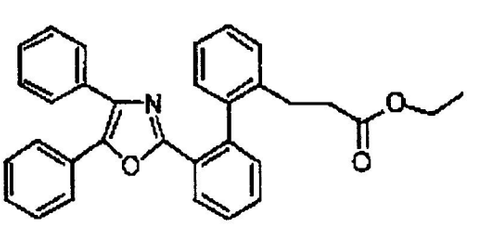
Una mezcla del compuesto de la Parte B (100 mg, 0.212 mmol) en THF (1 mL) se trató con solución de NaOH (0.424 mL, 0.424 mmol). Después del reflujo durante la noche, la mezcla se concentró, y se

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.



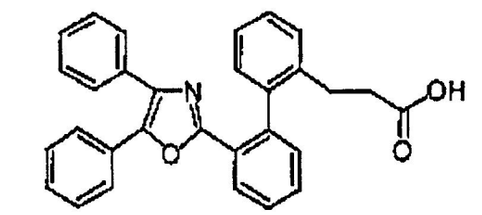


Una suspensión del compuesto de la Parte B del Ejemplo 31 (100 mg, 0.212 mmol) y paladio al 20 % en carbono (20 mg), en metanol se agitó bajo hidrógeno (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un amarillo de Celita

181

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 %).

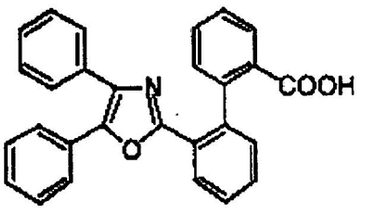
B.



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 %).

182

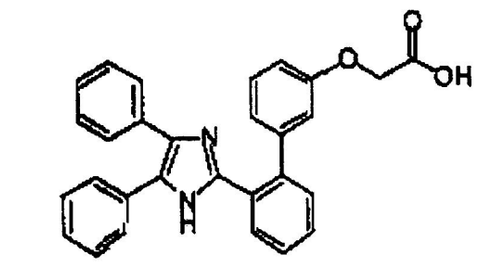
Ejemplo 33



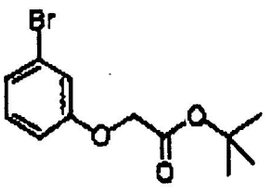
A una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 31 (200 mg, 0.49 mmol) en THF (1.5 mL) y agua (0.5 mL) a 0°C se adicionó ácido sulfámico (48 mg, 0.49 mmol) y cloruro de sodio (45 mg, 0.49 mmol). La reacción se agitó durante 1.5 h y se diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, 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 %).

183

Ejemplo 34

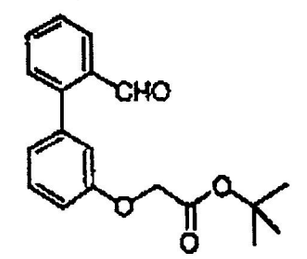


A



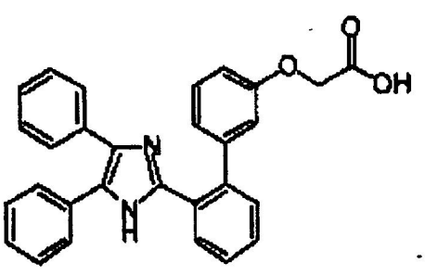
Se trató una mezcla de 3-bromofenol (20 g, 116 mmol), K_2CO_3 (31.95 g, 231.2 mmol) y DMF (120 mL) con bromoacetato *ter-butilo* (20 mL, 231 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (30 g, 100 %).

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 %.

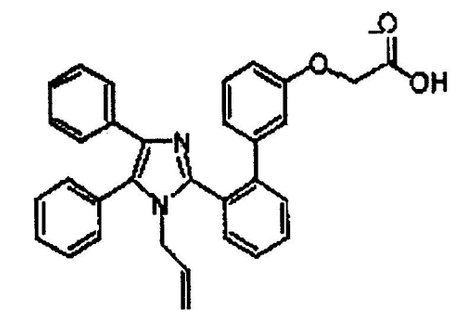
C.



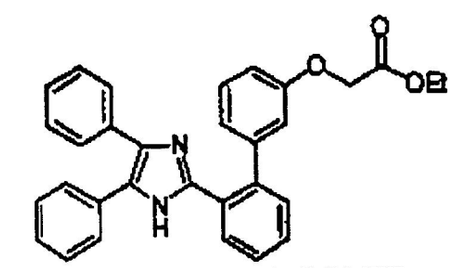
Una mezcla de bencilo (5.5 g, 26.4 mmol) y acetato de amonio (12.94 g, 168 mmol) en ácido acético glacial (120 mL) se trató con el compuesto de la Parte B (7.5 g, 24.0 mmol) y se agitó a 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (300 mL) y el precipitado se

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



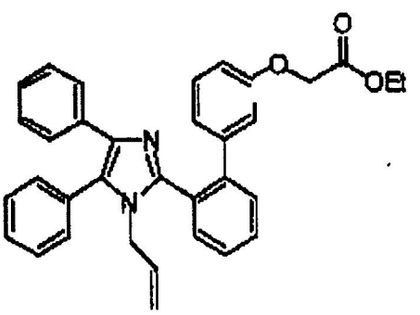
A.



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 título como un sólido amarillo claro (9.13 g, 84 %)

B.

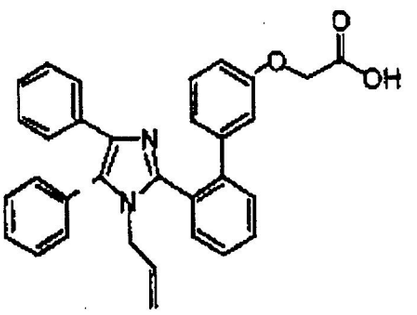


Una mezcla del compuesto de la Parte A (0.100 g; 0.210 mmol), K2CO3 (0.058 g; 0.421 mmol) y DMF (1 mL) se trató con bromuro de arilo (20 µL, 0.231 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se adicionó bromuro de alilo (20 µL, 0.023 mmol) adicional. La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cantidades iguales de acetato de etilo 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

187

compuesto del título como un aceite incoloro. (0.095 g, 88 %).

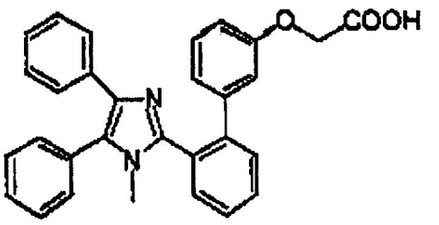
C:

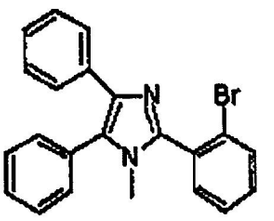


Una mezcla del compuesto de la Parte B (0.095 g, 0.184 mmol) en metanol (0.5 mL) y THF (0.5 mL) se trató con solución de NaOH 1N (0.276 gmL, 0.276 mmol). Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se acidificó 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 %).

Ejemplo 36

A.

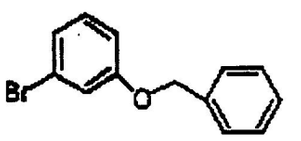




Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (3.75 g; 10.0 mmol) e hidruro de sodio (0.24 g, 10.0 mmol) en 35 mL de THF se agitó a temperatura ambiente, durante 15 minutos. El anión se trató lentamente con yoduro de metilo (1.42 g, 10.0 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 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 vacío 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

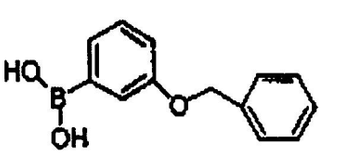
concentró a partir de metanol y una traza de agua para dar 1 g de material adicional. El sólido blanco se combinó para dar el compuesto del título (3 g, 77 %).

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 %).

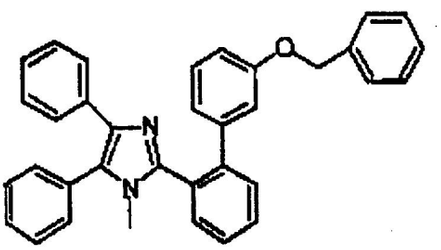
C.



190

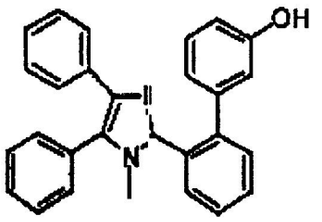
Una mezcla del compuesto de la Parte B (3.20 g, 12.16 mmol) en 24 mL de THF a -78°C se trató con n-butillitio (5.8 mL, 14.6 mmol). Después de 1 hora a -78°C el anión se trató lentamente con un borato de triisopropilo (2.28 g, 12.18 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó 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.



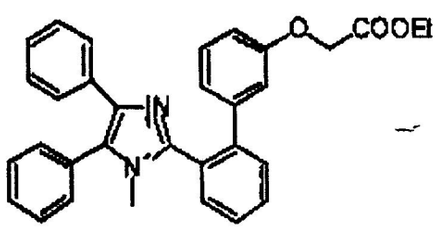
Siguiendo el procedimiento experimental general como en la Parte A del Ejemplo 8, del acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte A y el de la Parte C y el compuesto del título (rendimiento de 60 %).

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.

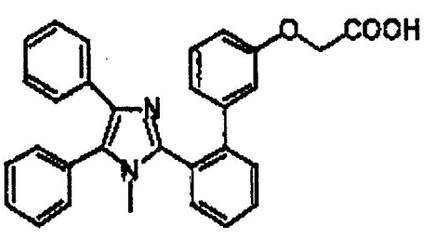
F.



192

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.

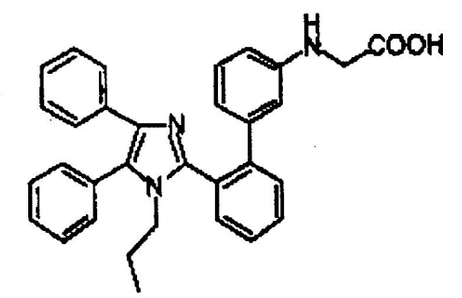


El compuesto de la Parte F (0.18 g, 0.36 mmol) se disolvió en etanol (2 mL) y se trató con NaOH 1N (2 mL, 2 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente la mezcla se acidificó con

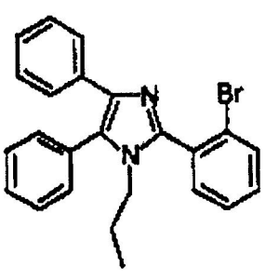
193

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.

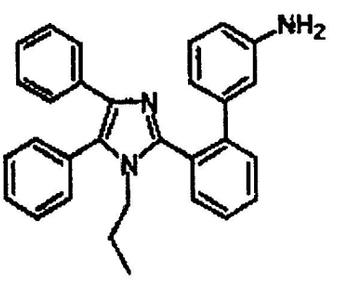


Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0.75 g, 2 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (0.28 g, 2

194

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 vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca (380 mg, 50 %).

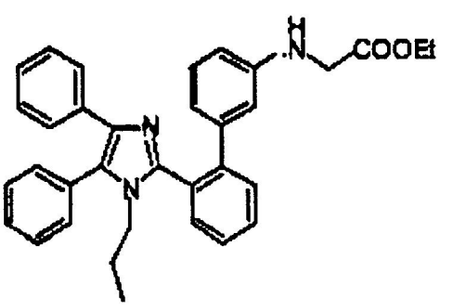
B.



Se burbujeó nitrógeno a través de una solución del compuesto de la Parte A (350 mg, 0.84 mmol), ácido 3-amino-fenil-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

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 %).

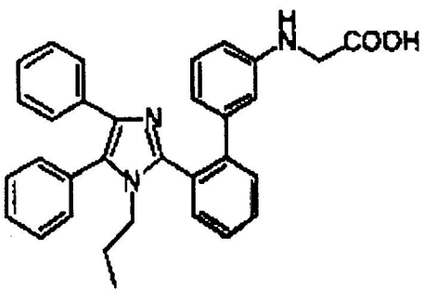
C



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 %).

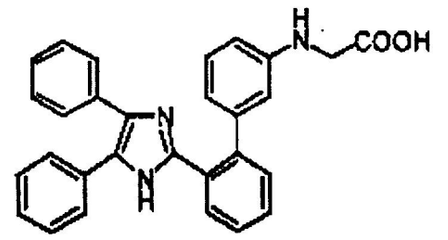
D.



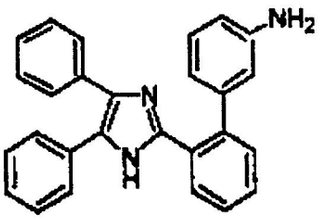
Una mezcla del compuesto de la Parte C (0.35 g, 0.67 mmol) en metanol (3 mL) se trató con solución de NaOH 1M (2 mL, 2 mmol). Después de la agitación durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter y ácido cítrico se adicionó hasta que la fracción acuosa se mantuvo a pH de 3. Las capas 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 %).

197

Ejemplo 38

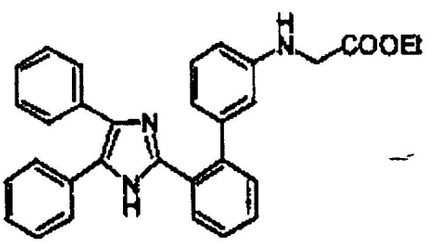


A.



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 %).

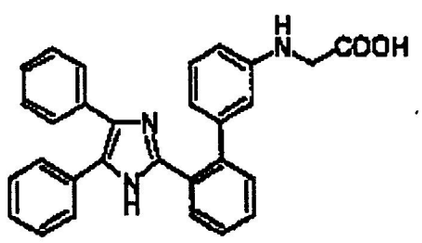
B.



198

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 %).

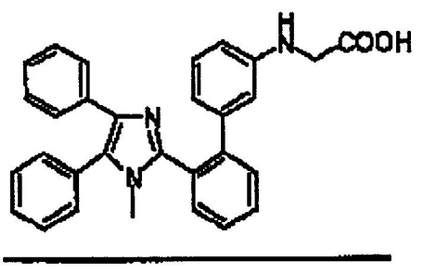
C.



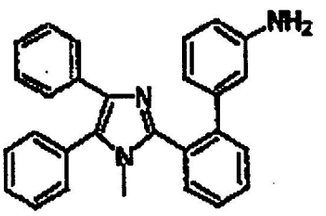
El procedimiento experimental como se expone en el Ejemplo 37 Parte D empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento 75 %).

199

Ejemplo 39

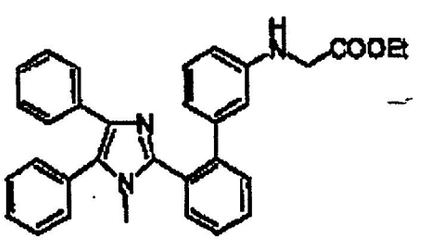


A.



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 %).

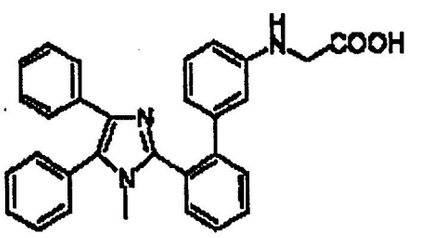
B.



200

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 %).

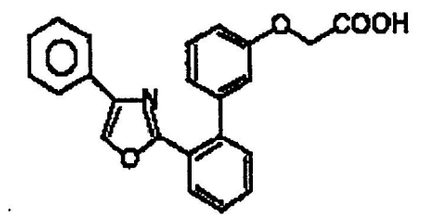
c.



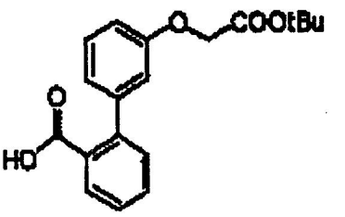
El procedimiento experimental como se expone en la Parte D del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte B anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 60 %).

201

Ejemplo 40



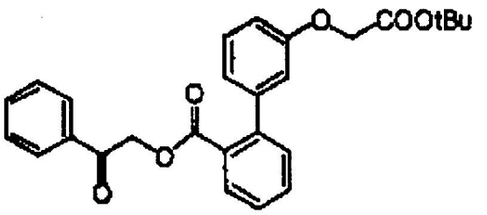
A.



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 %).

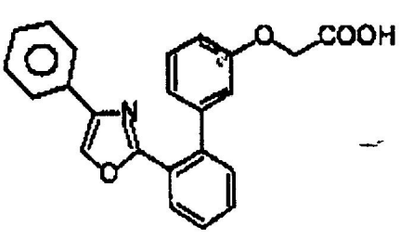
202

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 vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 15:85 para dar el compuesto del título (590 mg, 82 %).

C.

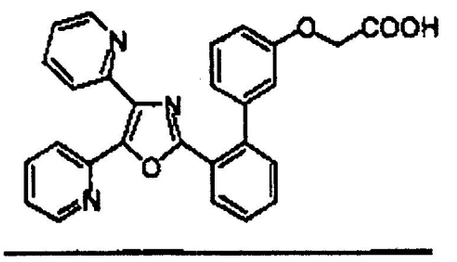


207

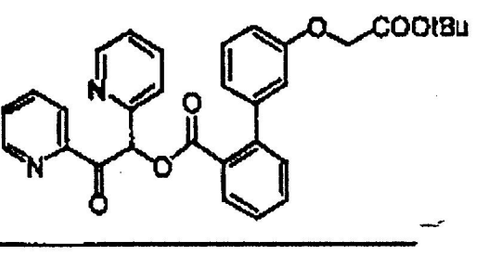
203

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



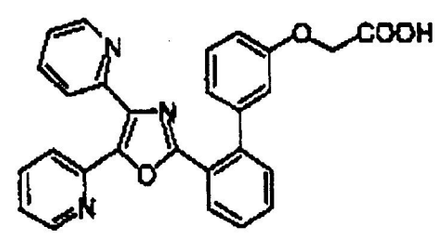
A.



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 %).

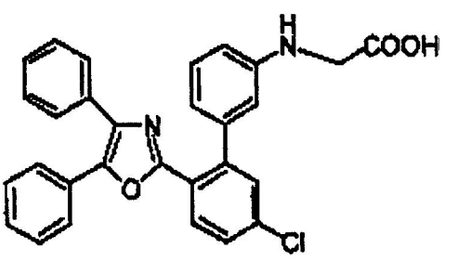
B



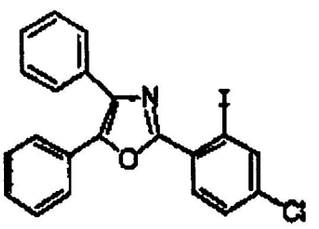
Una mezcla del compuesto de la Parte A (0.096 g, 0.18 mmol) en 2 mL de ácido acético con cloruro de amonio (0.096 g, 1.2 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se purificó bajo presión reducida a un aceite. El aceite se purificó en cromatografía en columna de fase invertida. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron

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

Ejemplo 42



A.

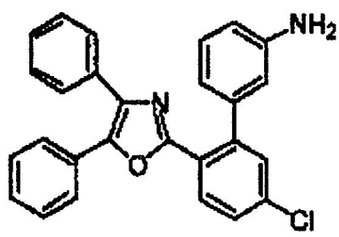


Una solución de ácido 2-yodo-4-clorobenzóico (3.5 g, 12.4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1.65 g, 13.5 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.6 g, 13.5 mmol) y benzoina (2.63 g, 12.4 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla 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 %).

206

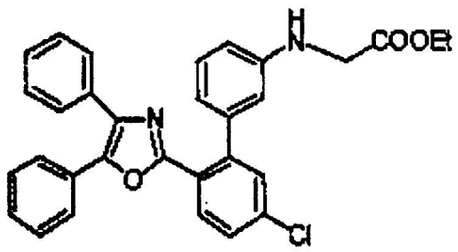
Una mezcla del cetoéster (5.9 g, 12 mmol) y cloruro de amonio (5.50 g, 71 mmol) en ácido acético glacial (45 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y vertió en hielo. El sólido tipo brea se digirió con etanol caliente (25 mL). El sólido beige resultante se recolectó para dar el compuesto del título (4.5 g, 88 %).

B.



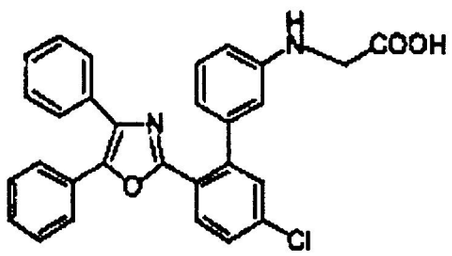
Se siguió el procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 37 Parte B empleando el compuesto de la Parte A anterior, para dar el compuesto del título (rendimiento del 92 %).

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 %).

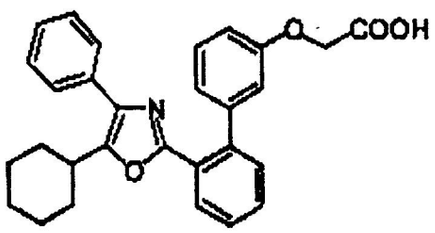
D.



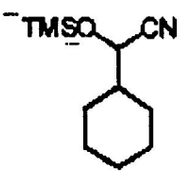
El compuesto de la Parte C (0.48 g, 0.94 mmol) se diluyó con etanol (8 mL) y se trató con NaOH (0.40 g; 10 mmol) y 3 mL de agua. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido cítrico a pH 3. La mezcla se diluyó con volumen iguales de acetato de etilo y

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.

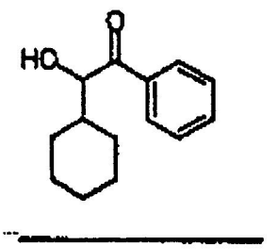


Una mezcla de ciclohexano-carboxialdehído (2.800 gm, 25 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2.475 gm, 25 mmol) se trató con yoduro de zinc (2

209
209

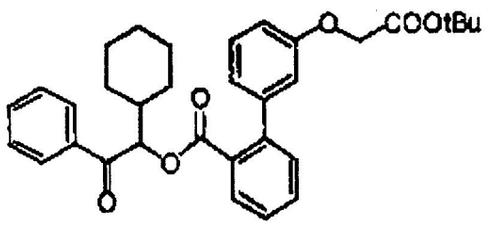
mg, 0.006 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El compuesto del título se usó sin purificación adicional, rendimiento del 100 %.

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 residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice diluyendo con un gradiente gradual de acetato de etil/hexano 1:9 a 3:7 para dar el compuesto del título (750 mg, 34 %).

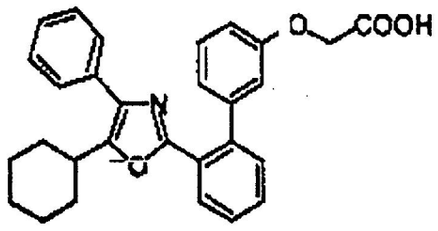
C.



Una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 40 (330 mg, 1.0 mmol), 4-dimetilamino piridina (40 mg, 0.3 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil) -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 %).

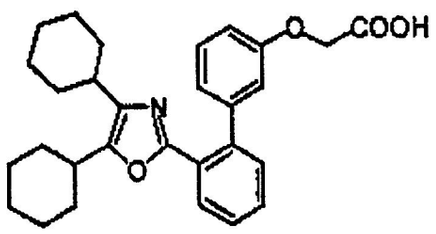
211

D

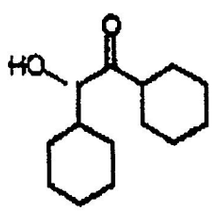


Una mezcla del compuesto de la Parte C (400 mg, 0.75 mmol) y acetato de amonio (580 mg, 3.1 mmol) en ácido acético glacial (4 mL) se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano/ácido acético 3:97:0.5 para dar el compuesto del título (270 mg, 78 %).

Ejemplo 44



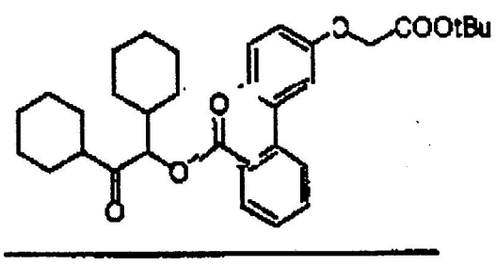
A.



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

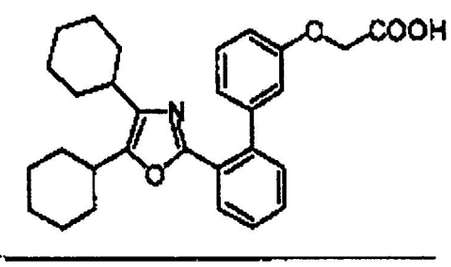
compuesto del título como una espumas (750 mg, 33 %).

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.

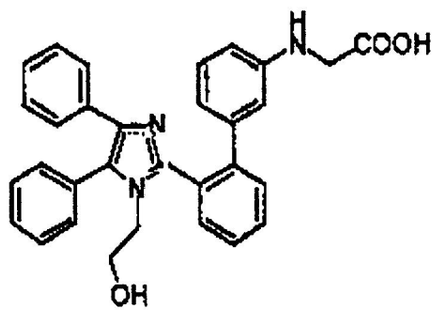


Se agitó a reflujo durante 24 horas una mezcla del compuesto de la Parte B (240 mg, 0.45 mmol) y cloruro de amonio (240 mg, 3.1 mmol) en ácido acético glacial (4 mL). La mezcla de reacción

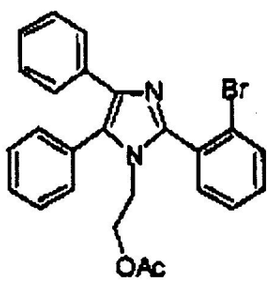
214

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.

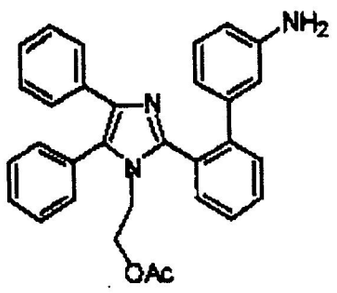


Una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0.75 g, 2 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente se trató con K_2CO_3 (0.28 g, 2 mmol) y acetato de bromoetilo (1 mL, 6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado agitado durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura

215

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 %).

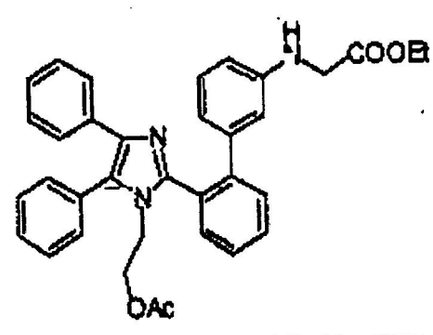
B.



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

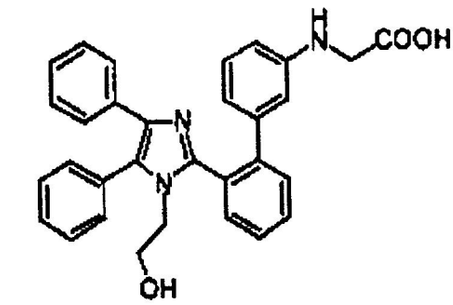


A una suspensión espesa del compuesto de la Parte B (120 mg, 0.28 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0.28 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (50 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se dividió entre 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

217

(95 mg, 60 %).

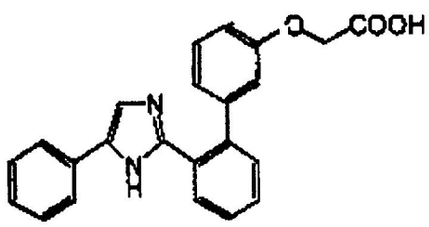
D.



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 %).

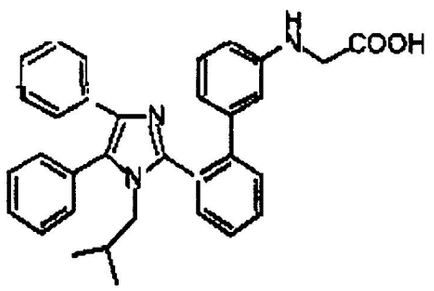
218

Ejemplo 46

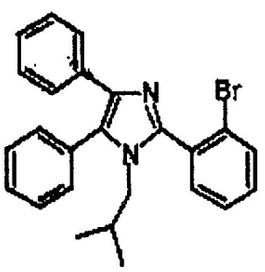


Una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 40 (0.59 g, 1.33 mmol) en 4 mL de ácido acético con cloruro de amonio (0.60 g, 7.8 mmol) se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla se diluyó con cantidades iguales de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) 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.

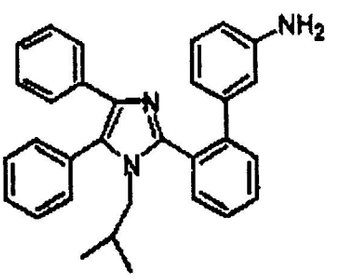


Se trató una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 5 (0.75 g, 2 mmol) en DFM (5 mL) se trató con K2CO3 (420 mg, 4 mmol) y yoduro de isobutilo (740 mg, 4 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 18 horas. El tubo se enfrió, y los contenidos se diluyeron con cantidades iguales 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

220

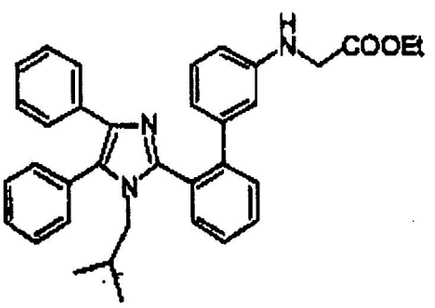
de 2:98 a 7:93, para dar el compuesto del título (250 mg, 30 %).

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 %).

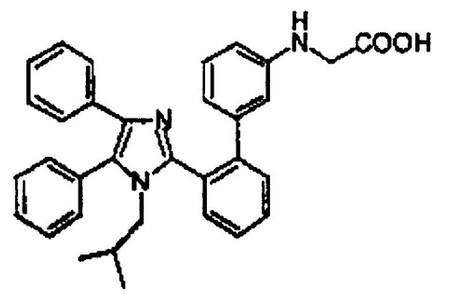
C.



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

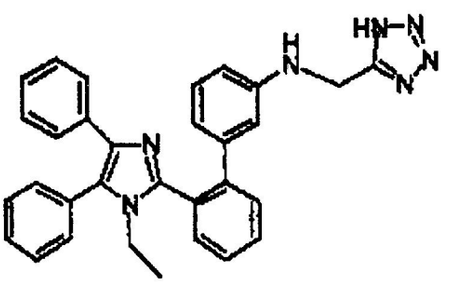
el compuesto del título (rendimiento del 72 %).

D.



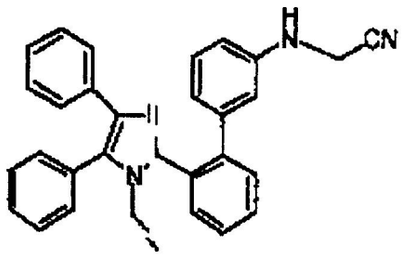
El procedimiento experimental como se expone en la Parte B del Ejemplo 37 empleando el compuesto de la Parte C anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento del 61 %).

Ejemplo 48



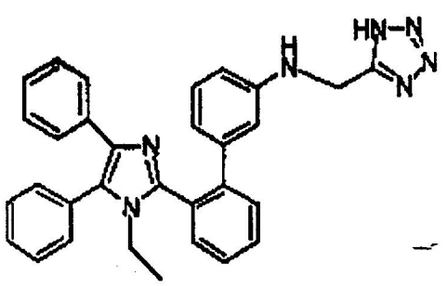
222

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.



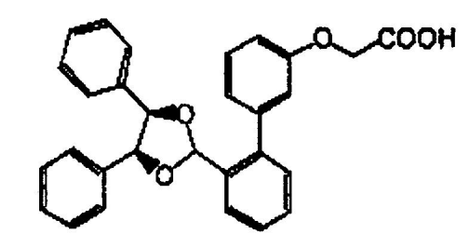
Se trató una solución del compuesto de la

223

223

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



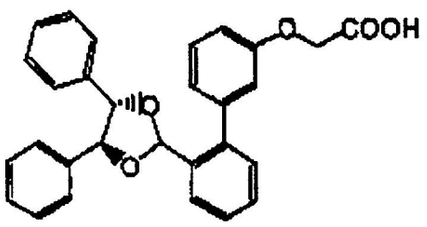
Una mezcla del compuesto de la Parte B del Ejemplo 34 (0.20 g, 0.64 mmol), *p*-toluensulfonato de piridinio (40 mg), y meso-1,2-dihidroxi-1,2-difeniletano (0.14 g, 0.64 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80°C durante 36 horas y luego se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato

224

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*-toluenosulfonato de piridinio (40 mg), y (R,R)-1,2-dihidroxi-1,2-difeniletano (0.14 g, 0.64 mmol) en tolueno (5 ml)

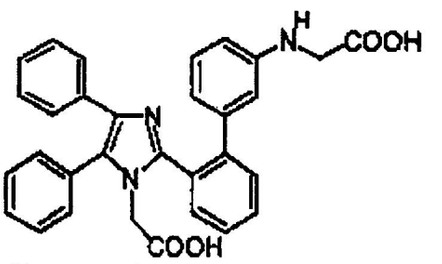
225

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.

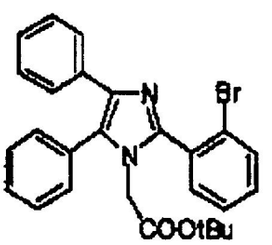
El éster crudo (~ 0.64 mmol) en metanol (4 mL) se trató con NaOH 1N (1 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel SP207 con un gradiente gradual de agua a metanol al 80 %/agua en incrementos de 20 % (porciones de 70 mL). Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título como un producto liofilizado blanco (200 mg, 65 %).

226

Ejemplo 51

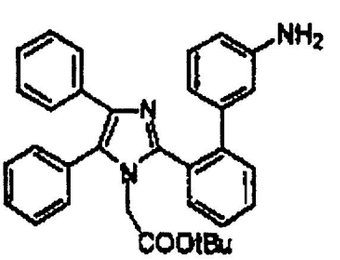


A.



El procedimiento experimental como se expone en la Parte A del Ejemplo 37 usando bromoacetato de *ter-butilo* como el agente de alquilación se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 92 %).

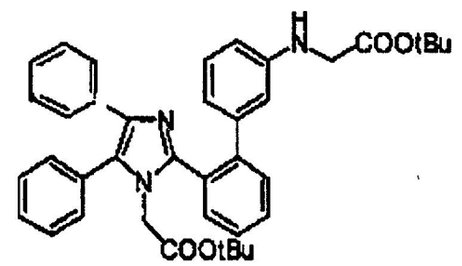
B.



227

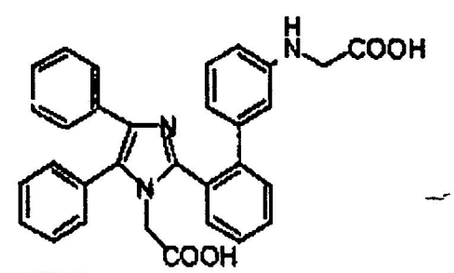
El procedimiento experimental como se expone en la Parte B del Ejemplo 37 y empleando el compuesto de la Parte A anterior se siguió para dar el compuesto del título (rendimiento de 76 %).

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 %).

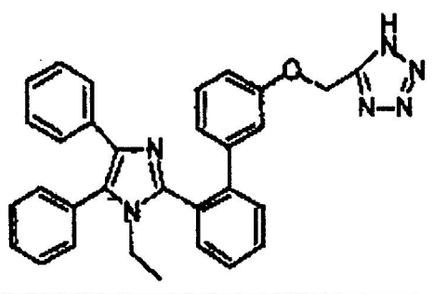
D.



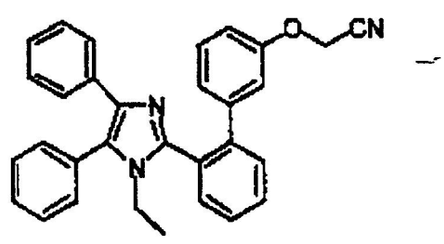
El compuesto de la Parte C (0.16 g, 0.26

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



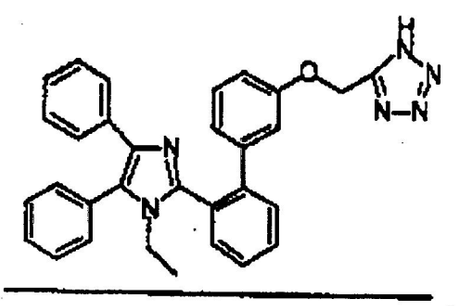
A.



229

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 título.

B.

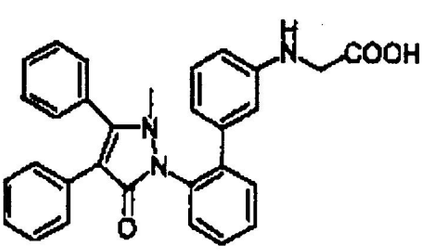


Se trató una mezcla del compuesto de la Parte A (0.20 g, 0.44 mmol) en xileno (2 mL) con

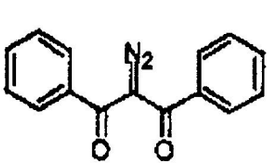
230

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.



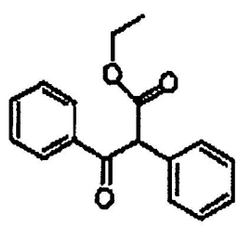
Se mezcló una solución de 1,3-difenil-1,3-propanodiona (4.50 g, 20 mmol) en 150 mL de diclorometano con trietilamina (2.07 g, 20 mmol) y

231

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 título.

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

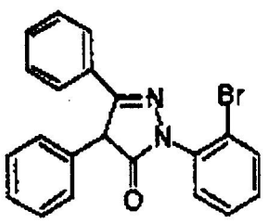
B.



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

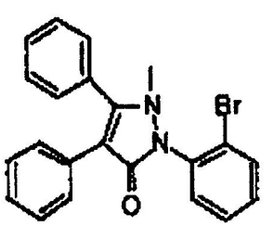
presión reducida para dejar un aceite espeso. El aceite se solidificó por mezclado con hexano (10 mL) y concentración bajo presión reducida. Después del secado se obtuvieron 1.6 g (100 %) del compuesto del título como un sólido beige.

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.

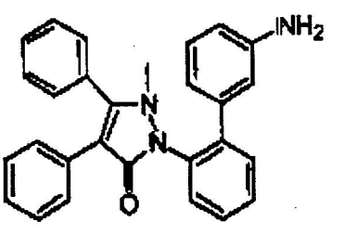
D.



233

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.

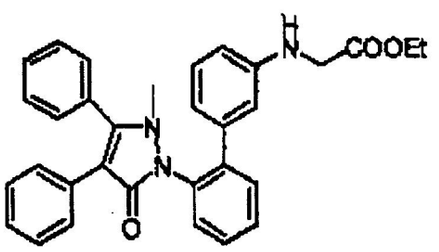


Una mezcla del compuesto de la Parte D (80 mg, 0.19 mmol), tolueno (1 mL), etanol (0.5 mL), ácido 3-aminofenil-borónico (35 mg, 0.25 mmol), y solución de Na2CO3 2 N (0.125 µL, 0.25 mmol) se desgasificó en un flujo de N2 suave durante 10 minutos. La mezcla se trató con tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (10 mg) y la mezcla se

234

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 sílice por cromatografía en columna instantánea con acetato de etilo:hexano 65:35 como una fase móvil para dar 66 mg (80 %) del compuesto del título.

F.

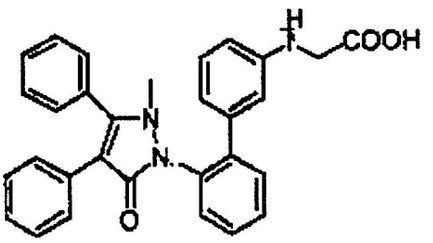


Una mezcla de DMF (0.5 mL), carbonato de potasio (30 mg, 0.21 mmol) y el compuesto de la Parte E (60 mg, 0.15 mmol) se trató con bromoacetato de etilo (17 µL, 0.15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y se diluyó con porciones iguales de acetato de etilo y agua. Las capas se pusieron en equilibrio, 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

235

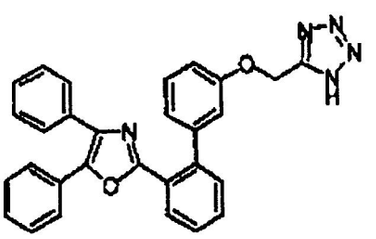
para dar 60 mg (80 %) del compuesto del título.

G.



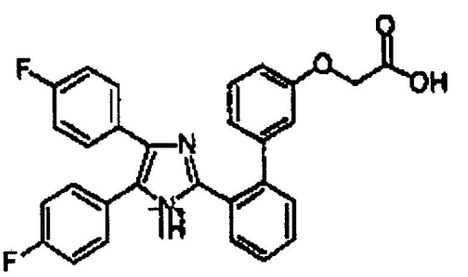
Una solución del compuesto de la Parte F (60 mg, 0.12 mmol) y metanol (3 mL) se trató con solución de NaOH 1 N (1 mL, 1 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido cítrico hasta que se mantuvo un pH de 3. La suspensión espesa resultante se diluyó en porciones iguales de acetato 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



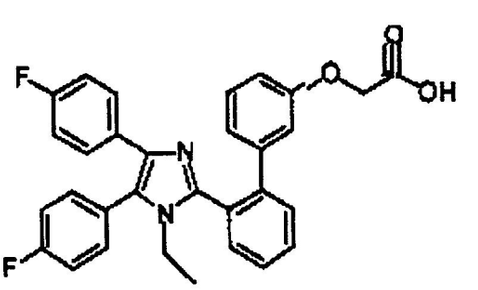
El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 empezando con el Compuesto A del Ejemplo 13.

Ejemplo 55



El compuesto del título se generó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 utilizando 4,4'-diflurobencilo.

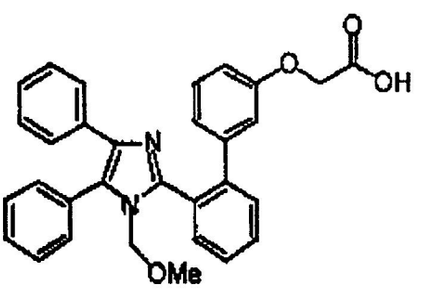
Ejemplo 56



237
237

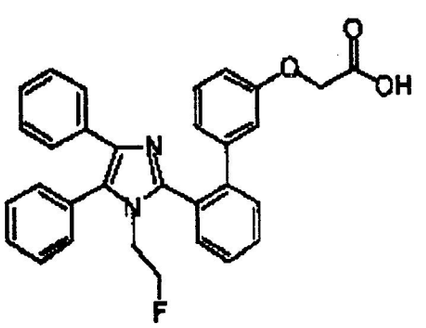
El compuesto del título se generó a partir del Ejemplo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 35.

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



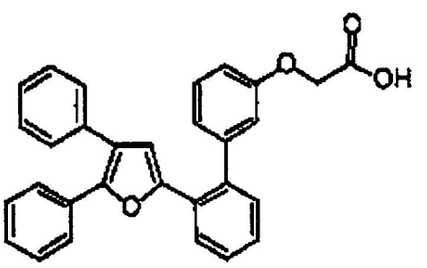
Siguiendo el procedimiento descrito en el

238

238

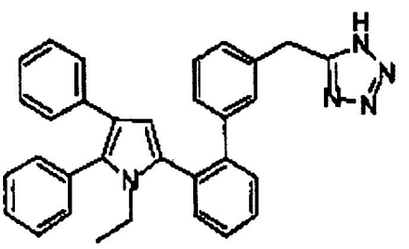
Ejemplo 35, se alquilo el Compuesto A del Ejemplo 35 con 1-bromo-2-fluoroetano y se hidrolizó para dar el compuesto del título.

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

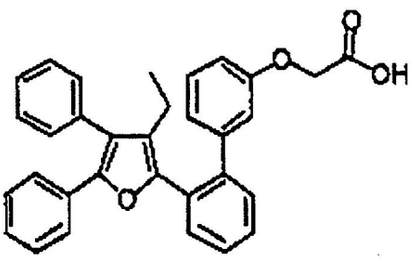


El compuesto del título se generó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23,

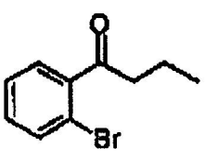
239

iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21.

Ejemplo 61



A.

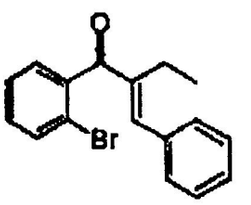


A una solución agitada de cloruro de 2-bromobenzoilo (1.31 mL, 10.0 mmol) en THF (10 mL) bajo argón a -22°C se adicionó tributilfosfina (2.74 mL, 11.0 mmol) durante 10 minutos. La temperatura no se dejó aumentar por arriba de -15°C. Después de 20 minutos, se adicionó una solución de cloruro de n-propilmagnesio (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

240

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.

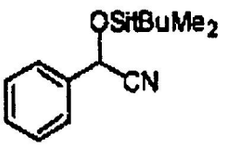


A una solución agitada de hidróxido de potasio (1.23 g, 22 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó el compuesto de la Parte A (1.00 g, 4.40 mmol). Después de cinco minutos, se adicionó benzaldehído (1.34 mL, 13.2 mmol) en una porción. Después de 4 horas, la mezcla de reacción 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

241

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.

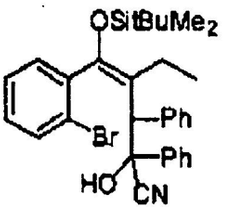
C.



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.

242

D.



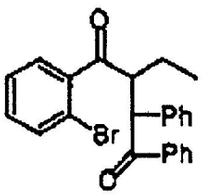
Se preparó una solución de diisopropilamida de litio a 0°C bajo argón a partir de diisopropilamina (1.2 mL, 8.1 mmol) y n-butillitio (3.2 mL, 8.0 mmol, 2.5 M en hexanos) en éter (20 ml). A esta solución a -72° C se adicionó una solución del compuesto de la Parte C (1.80 g 7.30 mmol) en éter (5 mL). La 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

243

243

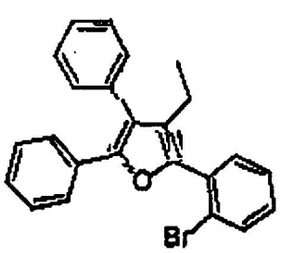
rendimiento.

E.



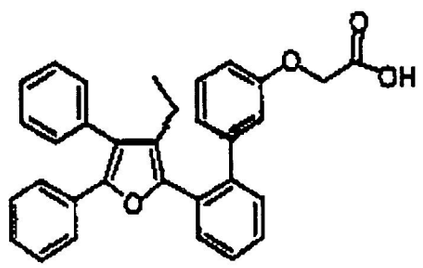
A una solución del compuesto de la Parte D (1.65 g, 2.93 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente bajo argón se adicionó solución de fluoruro de tetrabutilamonio (3.6 mL, 3.6 mmol, 1M en THF). Después de 1 hora la reacción se enfrió rápidamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 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.



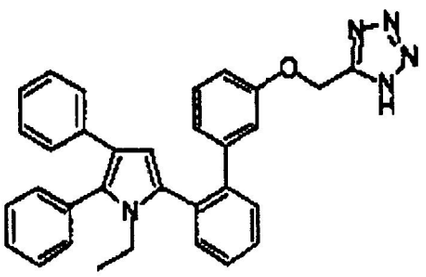
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19 Parte C, el compuesto E (600 mg, 1.42 mmol) dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 557 mg, 97 % de rendimiento.

G.



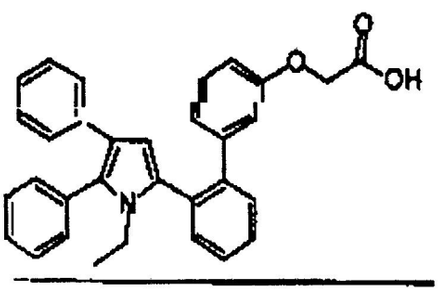
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte F dio el compuesto del título.

Ejemplo 62



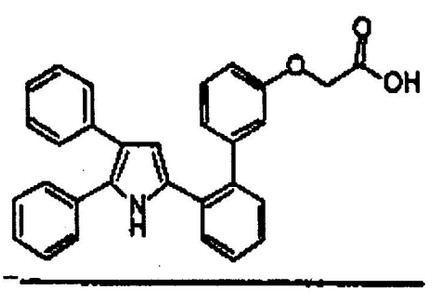
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21 dio el compuesto del título.

Ejemplo 63



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 21 dio el compuesto del título.

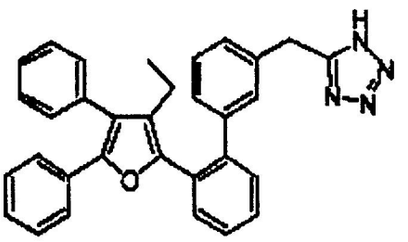
Ejemplo 64



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 20 dio el compuesto del título.

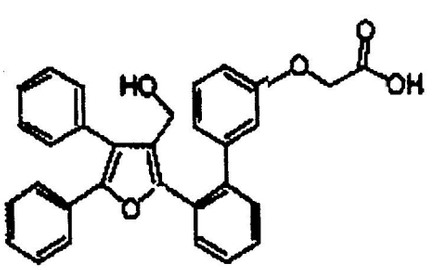
246

Ejemplo 65

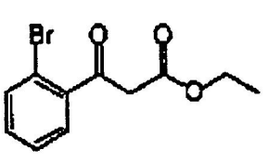


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 23, el compuesto de la Parte F del Ejemplo 61 dio el compuesto del título.

Ejemplo 66



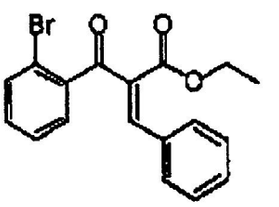
A.



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.

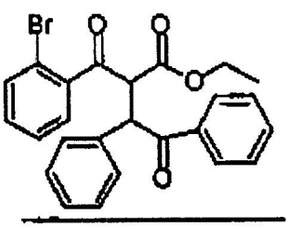
B.



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), benzaldehído (2.24 mL, 22 mmol), ácido 6-

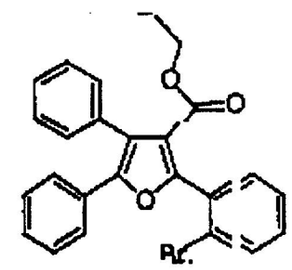
aminocaproico (100 mg, 0.76 mmol) y ácido acético (3 ml) en benceno (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuatro veces con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que los lavados fueron de pH 8. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) 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



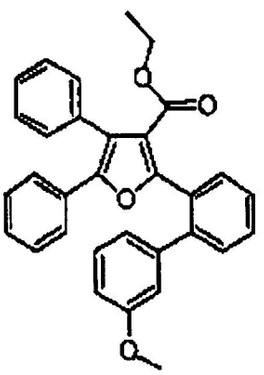
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Parte B, el compuesto de la Parte B se usó para preparar el compuesto del título.

D



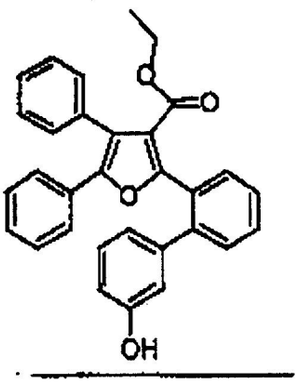
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 19, Parte C, el compuesto de la Parte C se usó para preparar el compuesto del título.

E



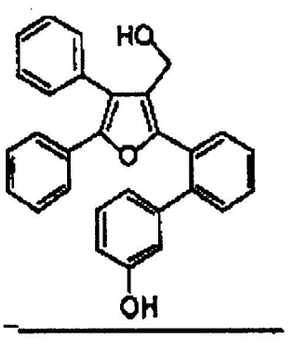
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte A, el compuesto de la Parte D se usó para preparar el compuesto del título.

F.



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte B, el compuesto de la Parte E se usó para preparar el compuesto del título.

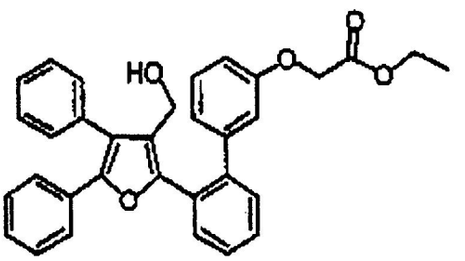
G.



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

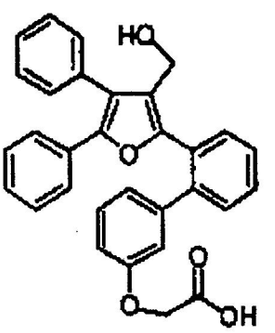
cuidadosa con solución de sulfato ácido de potasio al 5 % y se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un sólido rosa claro, 440 mg, 97 % de rendimiento.

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.

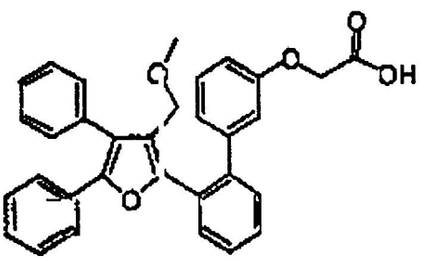
I.



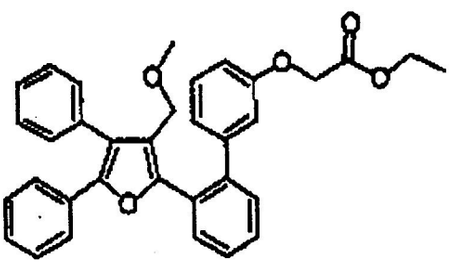
Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Parte D, el compuesto de la Parte H se usó para preparar el compuesto del título.

252

Ejemplo 67

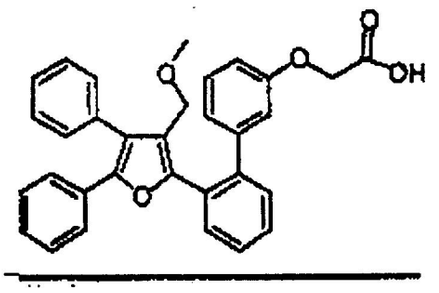


A.



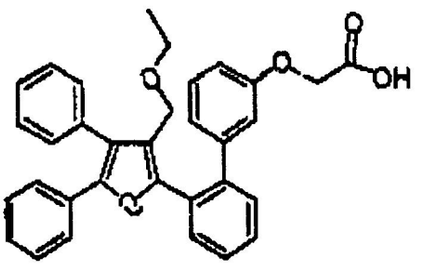
A una solución agitada del compuesto de la Parte H del Ejemplo 66 (112 mg, 0.222 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2 gotas). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 100° C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución saturada 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.

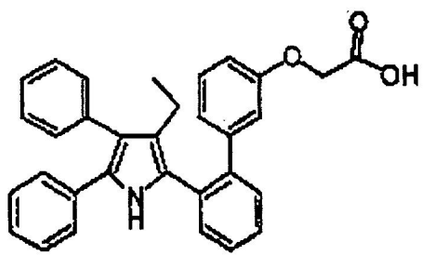
Ejemplo 68



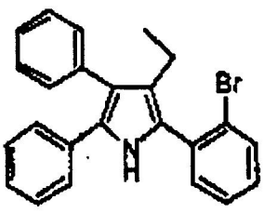
Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 67, se usó el compuesto de la Parte H del Ejemplo 66 para preparar el compuesto del título, sustituyendo etanol por metanol en el procedimiento.

254

Ejemplo 69

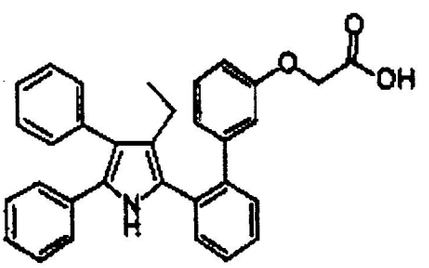


A.



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.

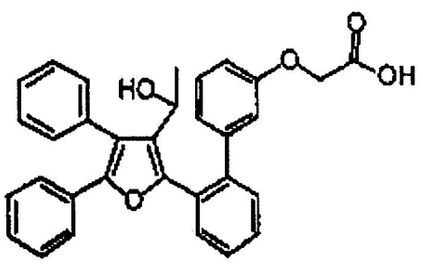
B.



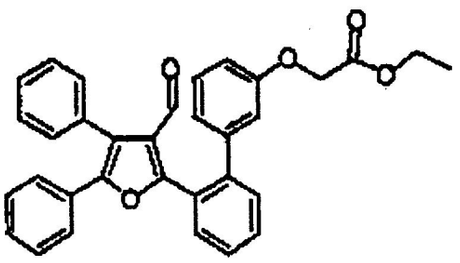
Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto de la Parte A del Ejemplo 69 se usó para preparar el compuesto del título.

255

Ejemplo 70



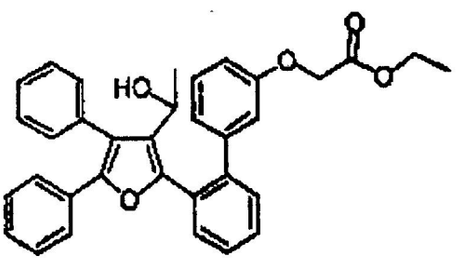
A.



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 sílice (aproximadamente 20 g). La evaporación dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 490 mg, 97%)

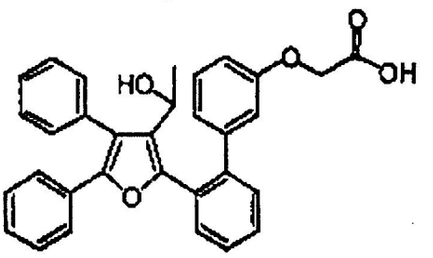
256

B.



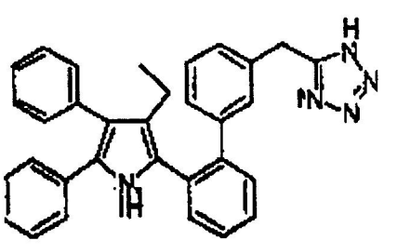
A una solución del compuesto de la Parte A (125 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente bajo argón, se adicionó una solución de trimetilaluminio (0.25 mmol, 0.5 mmol, 2M en CH_2Cl_2), gota a gota durante 5 minutos. Después de una hora, la reacción se enfrió rápidamente de manera cuidadosa con 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 sílice (columna de 2.5 x 15 cm, éter/CH_2Cl_2 3:97) dio el compuesto del título 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.

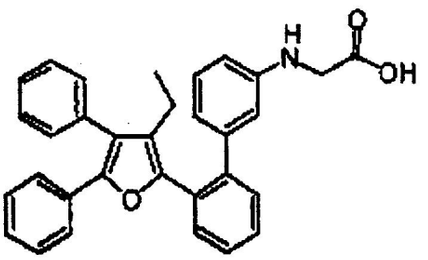
Ejemplo 71



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.

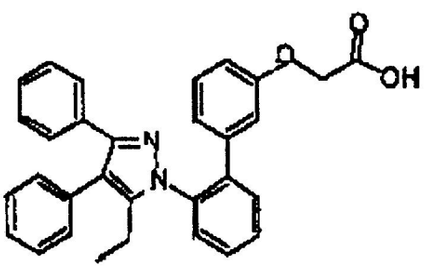
258

Ejemplo 72

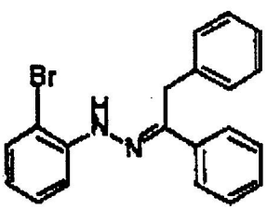


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 3, el compuesto de la Parte F del Ejemplo 61 se usó para preparar el compuesto del título.

Ejemplo 73



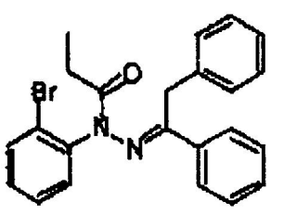
A.



A una suspensión espesa de clorhidrato de

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.

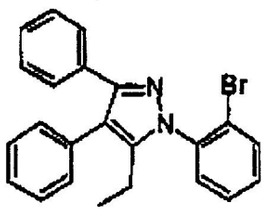
B.



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 anhídrido 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.

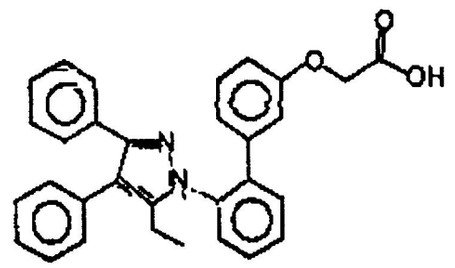
C.



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

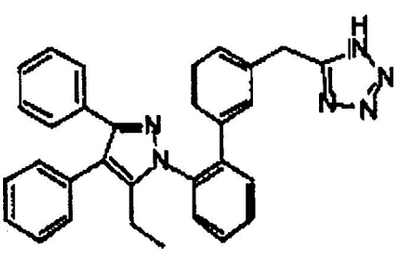
rendimiento.

D.



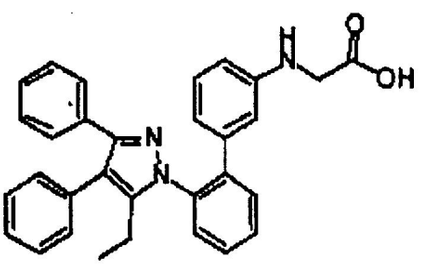
El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto C del Ejemplo 73.

Ejemplo 74



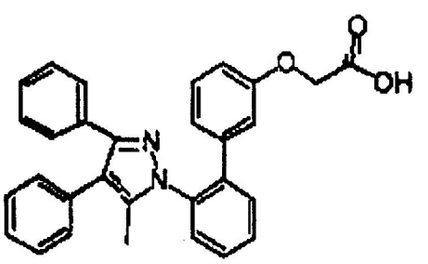
EL compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 iniciando con el compuesto de la Parte C del Ejemplo 73.

Ejemplo 75

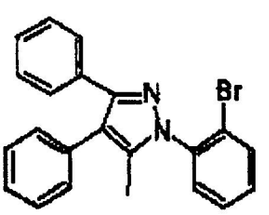


El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 iniciando con el compuesto de la Parte C del Ejemplo 73.

Ejemplo 76



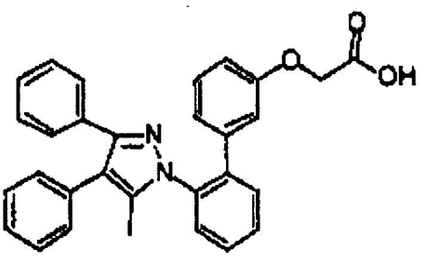
A.



Una suspensión espesa agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 1.64 g, 41.1 mmol) en N-

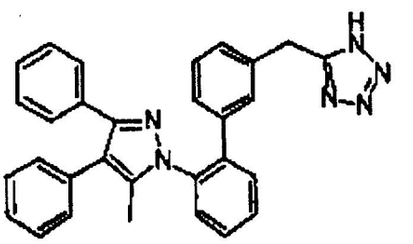
metilpirrolidona (NMP, 13 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se calentó a 40°C durante 30 minutos. A esta mezcla se adicionó el compuesto de la Parte A del Ejemplo 73 (5.00 g, 13.7 mmol) en NMP (30 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 horas y luego se enfrió a 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.

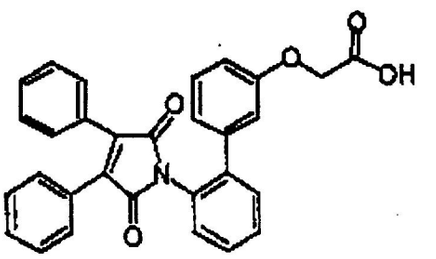
Ejemplo 77



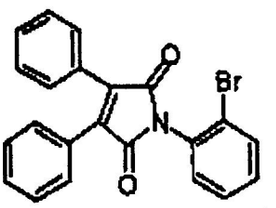
El compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 76.

266
256

Ejemplo 78



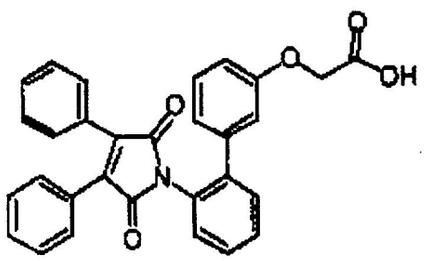
A



Una mezcla de 2-bromoanilina (2.18 g, 12.7 mmol) y de anhídrido 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

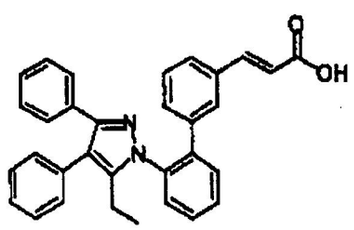
título como un sólido amarillo brilloso, p.f. 178-180°C, 2.00 g, 39 % de rendimiento.

B.

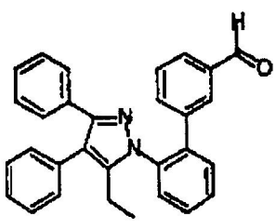


EL compuesto del título se generó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 iniciando con el compuesto de la Parte A del Ejemplo 78.

Ejemplo 79

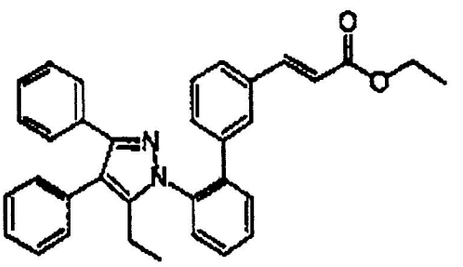


A.



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.

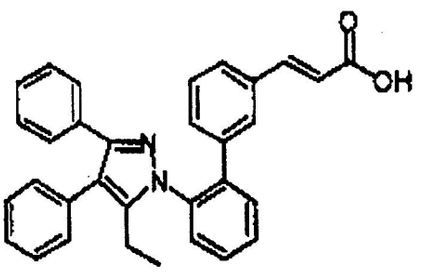
B.



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

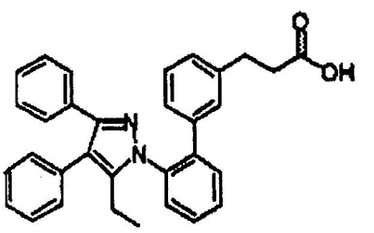
instantánea en gel de sílice (columna de 5x15 cm, éter/CH_2Cl_2 1:49) dio el compuesto del título como un aceite incoloro, 785 mg, 88% de rendimiento.

C.

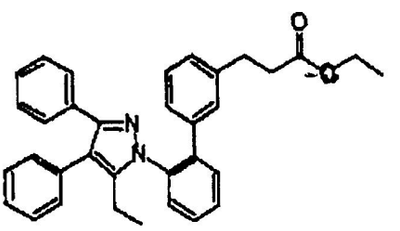


Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 Parte D, se usó el compuesto de la Parte B para preparar el compuesto del título.

Ejemplo 80

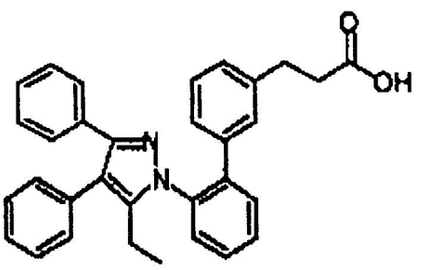


A.



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.

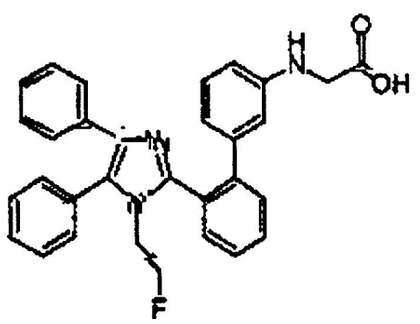
B.



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 Parte D, se usó el compuesto de la Parte A para preparar el compuesto del título.

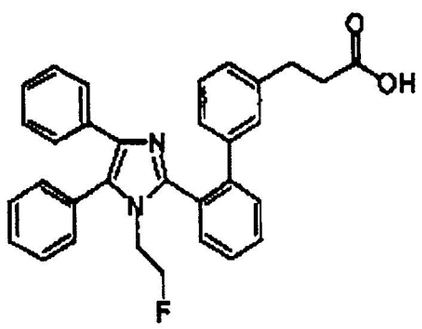
271

Ejemplo 81



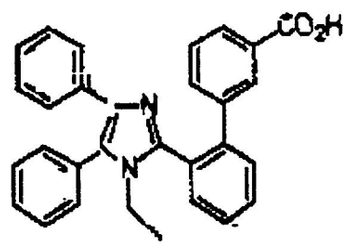
El compuesto del título se generó en analogía a los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 9, y 11.

Ejemplo 82



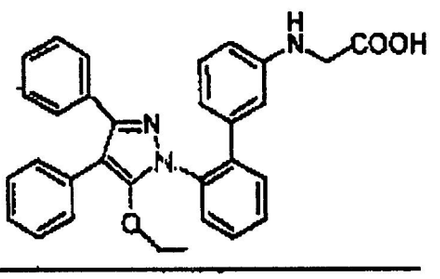
El compuesto del título se generó en analogía a los procedimientos descritos en los Ejemplos 5 y 6.

Ejemplo 83

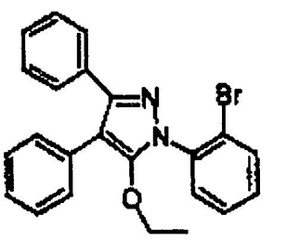


En analogía el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, la oxidación del compuesto de la Parte C del Ejemplo 5 dio el compuesto del título.

Ejemplo 84

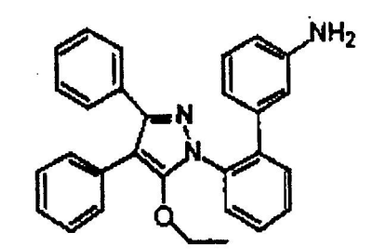


A.



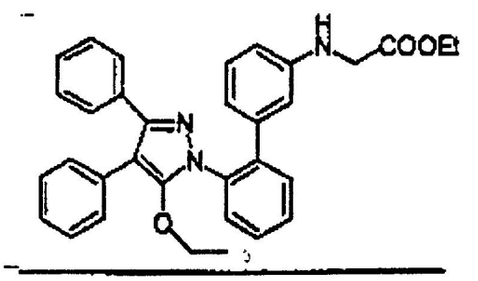
Se trató una mezcla del compuesto de la Parte C del Ejemplo 53 (50 mg, 0.13 mmol), K_2CO_3 (26 mg, 0.19 mmol) y DMF (3 mL) con yoduro de etilo (60 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con cantidades iguales de acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se lavó 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.



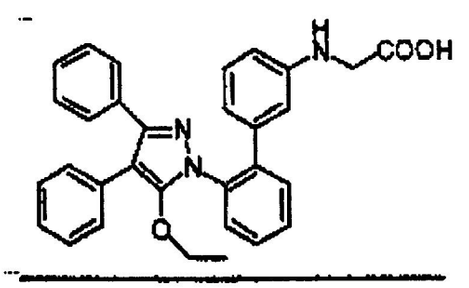
El procedimiento experimental como se describe en el Ejemplo 53 Parte E se siguió para el acoplamiento Suzuki entre el compuesto de la Parte A anterior y el ácido 3-aminofenil borónico para dar el compuesto del título (rendimiento del 91 %).

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 título (rendimiento del 68 %).

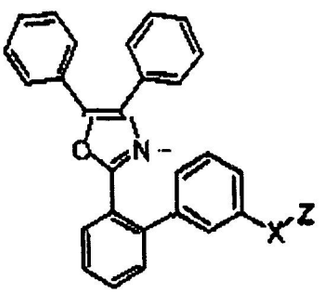
D.



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 título (rendimiento del 92 %).

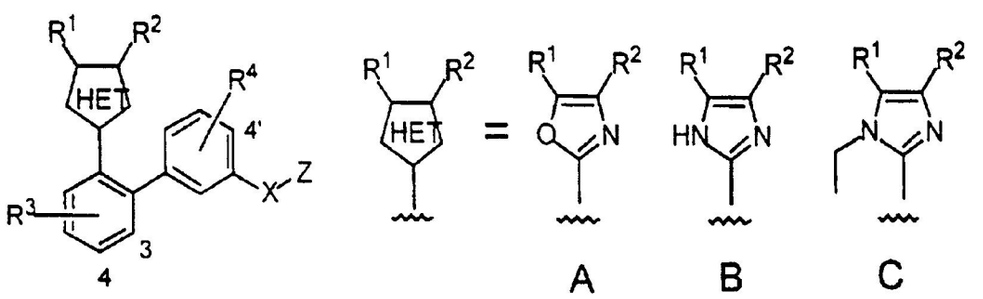
El peso molecular y el análisis de espectro de masas de cada uno de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 84 se exponen en las siguientes tabla.

Tabla 1. Variaciones de los enlazadores en las series de oxazol.



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. **Substitición de anillos**



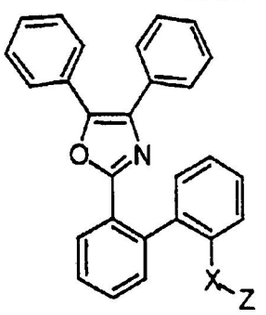
Ej.	HET	R^1	R^2	R^3	R^4
26	A	fenil	fenil	3-Me	H
27	A	fenil	fenil	H	4'-Me
24	A	fenil	fenil	3-Me	H
42	A	fenil	fenil	4-Cl	H
41	A	2-piridil	2-piridil	H	H
44	A	c-C_6H_{11}	c-C_6H_{11}	H	H
40	A	H	fenil	H	H
43	A	c-C_6H_{11}	fenil	H	H
46	B	Ph	H	H	H
55	B	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H
56	C	4-F-Ph	4-F-Ph	H	H

277

277

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

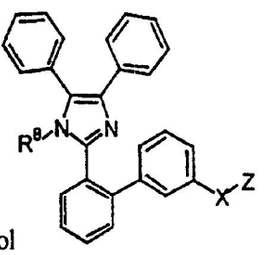
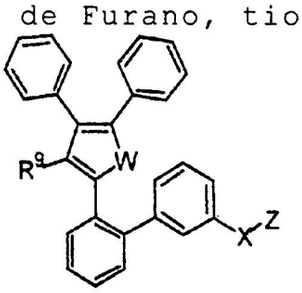


Tabla 4. análogos basados en Imidazol

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

274-279

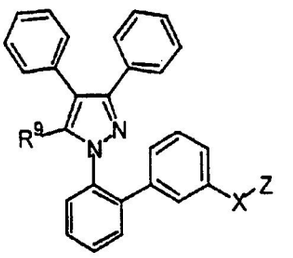
Tabla 5. Derivados de Furano, tiofeno y pirrol



Ej.	W	R^9	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

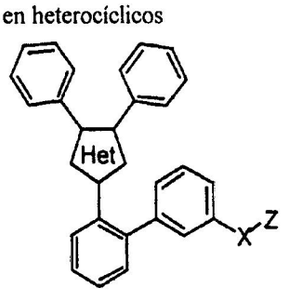
280

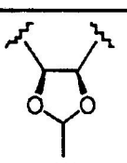
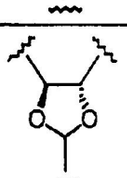
Tabla 6. Análogos basados en Pirazol

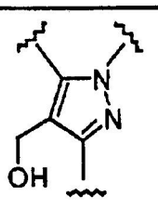
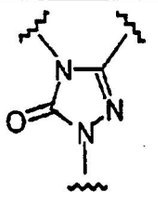
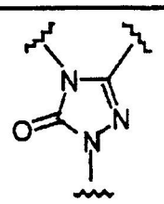
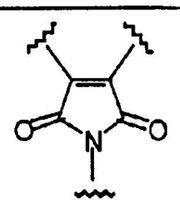
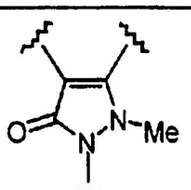


Ej.	R^9	X	Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
73	Et	$-OCH_2-$	CO_2H	474.56	475
74	Et	$-CH_2-$	tetrazol	482.59	483
84	OEt	$-NHCH_2-$	CO_2H	489.58	490
75	Et	$-NHCH_2-$	CO_2H	473.58	474
76	Me	$-OCH_2-$	CO_2H	460.54	461
77	Me	$-CH_2-$	tetrazol	468.57	469
80	Et	$-CH_2CH_2-$	CO_2H	472.59	473
79	Et	-CH=CH-	CO_2H	470.58	471

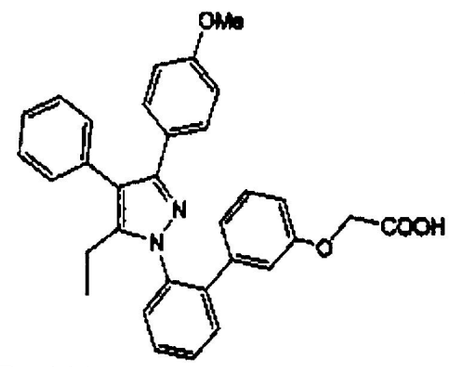
Tabla 7. varios análogos basados en heterocíclicos



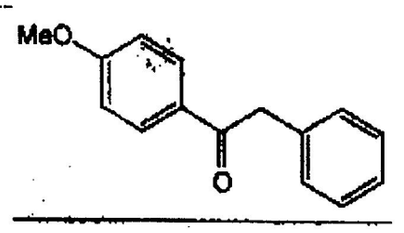
Ej.	Het	X-Z	MW	MS observado $(M+H)^+$
49		$-OCH_2CO_2H$	452.51	475 $(M+Na)^+$
50		$-OCH_2CO_2H$	452.51	475 $(M+Na)^+$

28		-OCH$_2$CO$_2$H	476.54	477
30		-OCH$_2$CO$_2$H	463.5	464
29		-NHCH$_2$CO$_2$H	462.51	463
78		-OCH$_2$CO$_2$H	475.51	476
53		-NHCH$_2$CO$_2$H	475.55	476

Ejemplo 85



A.

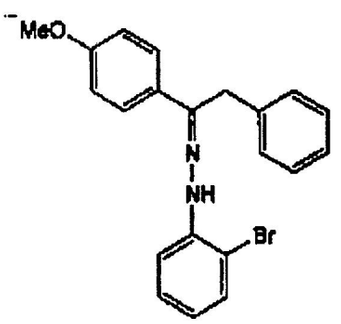


Una mezcla de 4-metoxi-benzonitrilo (1.33 g, 10.0 mmol) y THF a -78°C se trató con cloruro de bencilmagnesio en THF (5.1 mL, 10.2 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 45°C durante 2 horas y se enfrió a la temperatura del baño de hielo. La mezcla luego se trató lentamente con 5 mL de 3N HCl y se agitó durante 2 h. La extracción con acetato de etilo (3x30 mL) secado ($MgSO_4$) y concentración dio un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna instantánea en

283

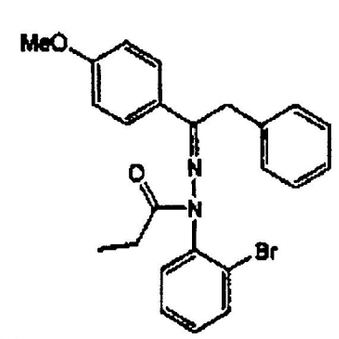
gel de sílice con hexano: diclorometano 4:6 para dar 1.54 g (68 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

B.



Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73 Parte A, el compuesto de la Parte A y acetato de potasio se usaron para preparar el compuesto del título en un rendimiento de 82 %.

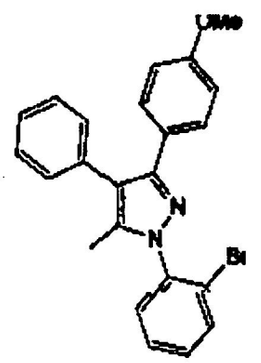
C.



A una solución agitada del compuesto de la Parte B (1.00 g, 2.53 mmol) en N-metilpirrolidona

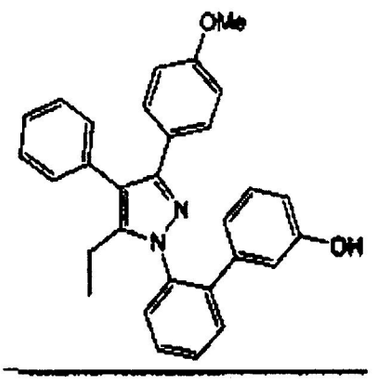
(NMP, 2 mL), 4-dimetilamino-piridina (DMAP, 0.31 g, 2.53 mmol), y N,N'-diisopropiletilamina (0.89 mL, 5.10 mmol) se adicionó anhídrido propiónico recientemente destilado (0.64 mL, 5.10 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla luego se trató cada 24 horas durante 72 horas con 3 cantidades adicionales de DMAP (0.31 g, 2.53 mmol), N,N'-diisopropiletilamina (0.89 mL, 5.10 mmol) y anhídrido propiónico (0.64 mL, 5.10 mmol). Después de la adición final, la mezcla se agitó durante la noche a 90°C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con porciones iguales (50 mL) de HCl de 4N de acetato de etilo y se puso en equilibrio. La fracción orgánica se lavó con salmuera, $NHCO_3$ saturado, y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 1.49 g del compuesto del título como un aceite café crudo.

D.



De acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 73 Parte C, se usó el compuesto de la Parte C para preparar el compuesto del título en 50 % de rendimiento.

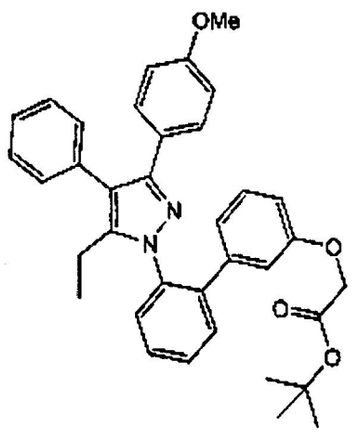
E.



Una solución del compuesto de la Parte D (1.00 g, 2.3 mmol) y tris (dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (0.13 g, 0.14 mmol) en una mezcla de THF:DME:agua 1:3:1 (10 mL) se trató con ácido 3-hidroxifenilborónico (0.45 g, 3.24 mmol) seguido por la adición de Na_2CO_3 acuoso (6.4 mL, 1.5 M, 9.63 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH=3 con HCl 2N. La mezcla se diluyó con porciones iguales de acetato de etilo y salmuera (50 mL) y se puso en equilibrio. La fracción

orgánica se lavó con salmuera y HCl 1N, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a un sólido. El sólido se recristalizó a partir de acetato de etilo caliente para dar 700 mg (68 %) del compuesto del título.

F.

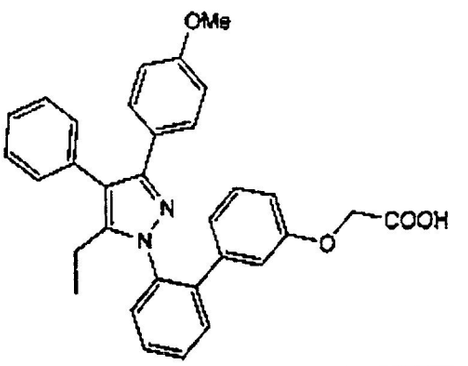


Una suspensión espesa del compuesto de la Parte E (0.70 mg, 1.57 mmol) en DMF (6 mL) se trató con bromoacetato de t-butilo (0.25 mL, 1.72 mmol) y carbonato de cesio (0.51 g, 1.57 mmol) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea en gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:7 para dar el

287
287

compuesto del título como un sólido blanco (0.70 g, 80 %.

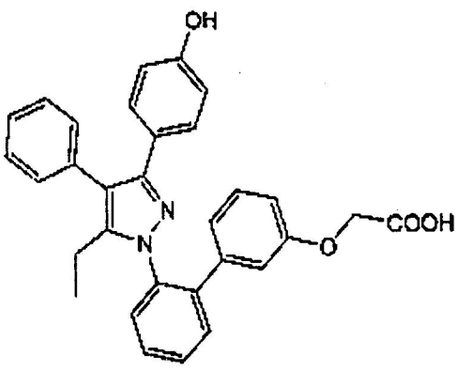
G.

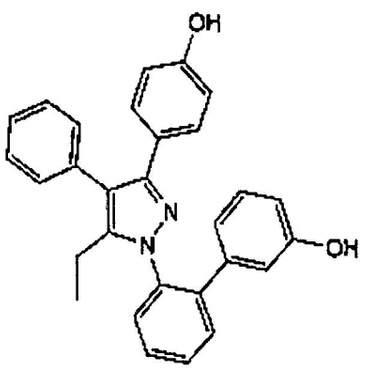


A una solución del compuesto F (0.33 g, 0.6 mmol) en diclorometano seco (2 mL) a 0°C se adicionó tribromuro de boro, en diclorometano (1M, 2.7 mL, 2.7 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua seguida por HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase invertida, preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.05 g, 15 %) y el compuesto de la Parte A del Ejemplo 86 (0.18 g, 55 %). MS (compuesto del título) [M+H] = 505.

Ejemplo 86

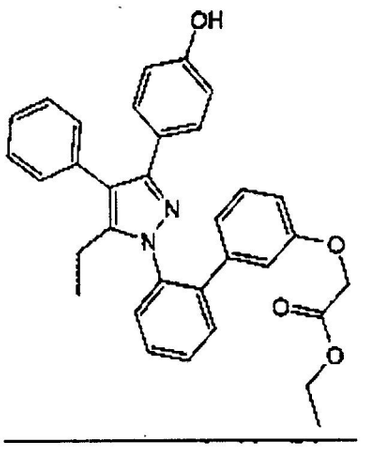
A.





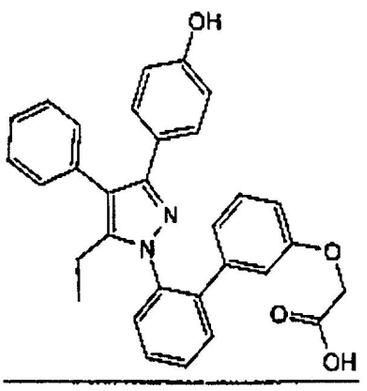
Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 85 Parte F se dio el compuesto del título (rendimiento del 55 %).

B.



Siguiendo el procedimiento como en el Ejemplo 28 Parte G, la alquilación del compuesto de la Parte A con bromoacetato de etilo y carbonato de cesio dio el compuesto del título (15 %).

C.

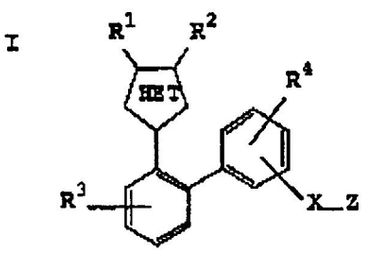


290

Siguiendo el procedimiento experimental como en el Ejemplo 28 Parte H, la hidrólisis del compuesto de la Parte B dio el compuesto del título como un sólido blanco (85 %). MS [M+H] = 491.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



caracterizado porque:

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,

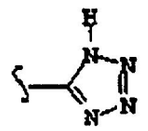
alquilaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, todos opcionalmente substituidos mediante átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos seleccionados a partir de hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, 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,

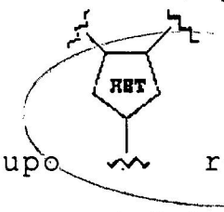
policicloalquenilalquilo, policicloalquinilo, policicloalquinilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, alcanoilo, aroilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, 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

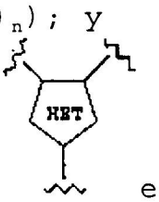
partir de alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, seto, carboxialquilo, carboxi, cicloalquilo, alcoxi, formilo, alcanoilo, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo;

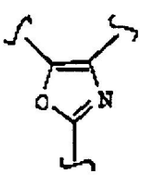
que incluyen todos los esteroisómeros del mismo;

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

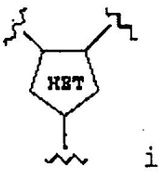


(2) cuando es 

, 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;

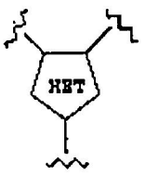
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, CF_3, ciano, hidroxi, o nitro.

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



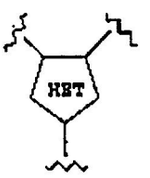
incluye de 1 a 3 heteroátomos.

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



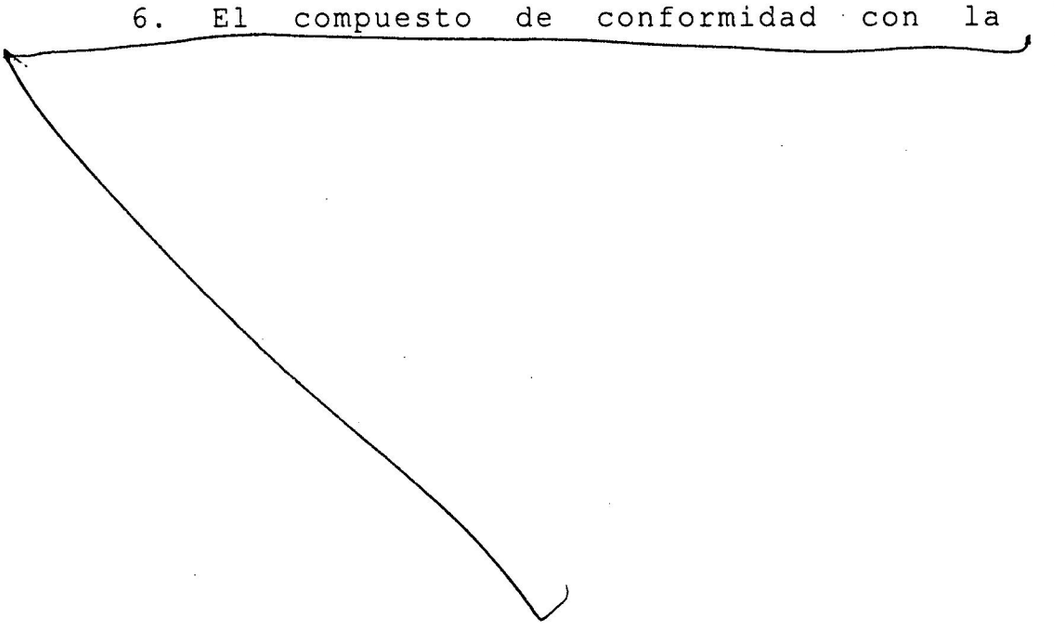
es un grupo heteroarilo de 5 miembros o un grupo cicloheteroalquilo de 5 miembros.

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

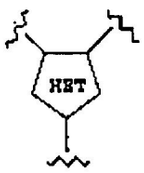


es un grupo heteroarilo.

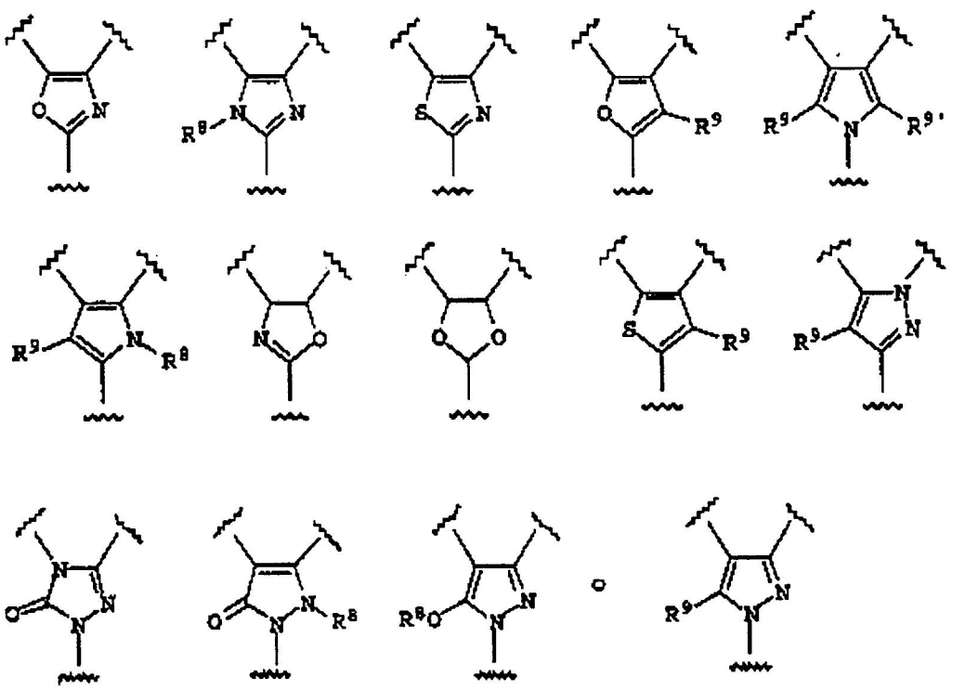
6. El compuesto de conformidad con la



reivindicación 1, caracterizado porque



es



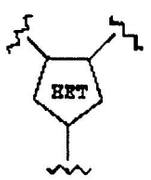
donde R^8 se selecciona a partir de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o alquenilo, y

R^9 se selecciona a partir de H, alquilo, alquenilo, alcoxi, formilo, CO_2(alquilo inferior),

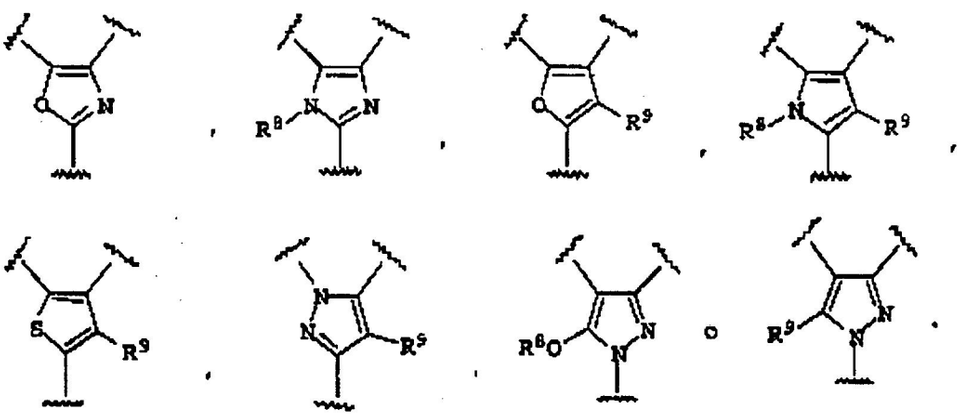
298

hidroxialquilo, ——— alcoxialquilo, ——— CO(alquilo), carboxialquilo, ——— haloalquilo, ——— alquenilo o cicloalquilo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque



es

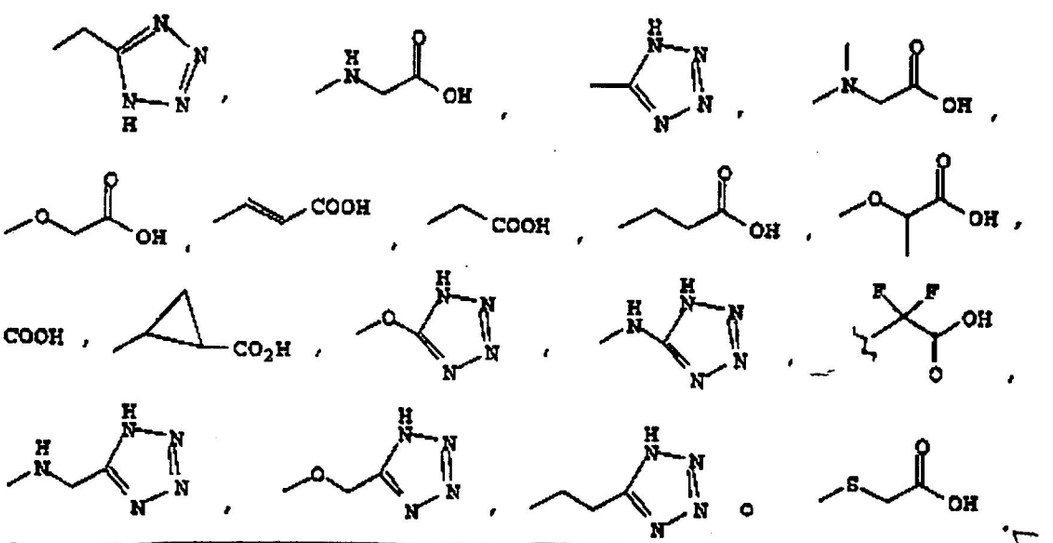


8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o hidrógeno.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de fenilo, ciclohexilo, hidrógeno o pirido.

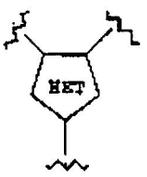
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo y halógeno.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque -X-Z es

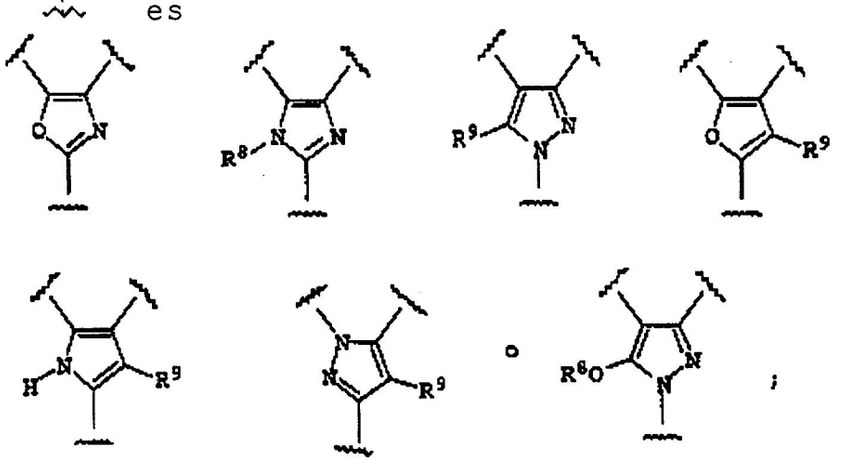


300

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



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;

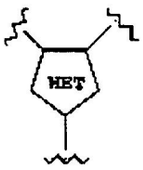
X es OCH_2, $NHCH_2$, CH_2 o CH_2CH_2; y

Z es CO_2H o tetrazol.

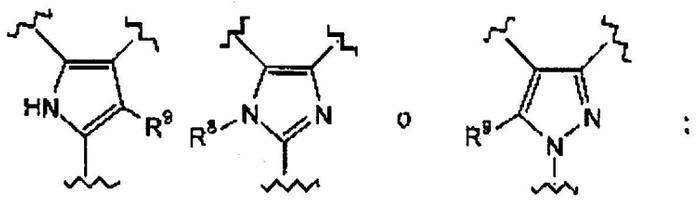
301

301

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



es



donde R^8 es H, alquilo inferior o fluoroalquilo, y R^9 es H, alquilo inferior, fluoroalquilo o alcoxi;

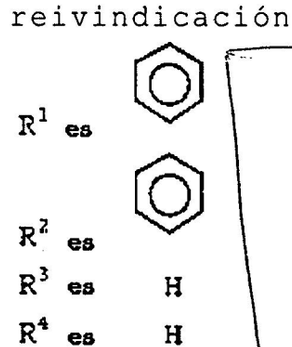
R^1 y R^2 son cada uno fenilo;

R^3 y R^4 son cada uno H;

X es OCH_2, CH_2 o $NHCH_2$; y

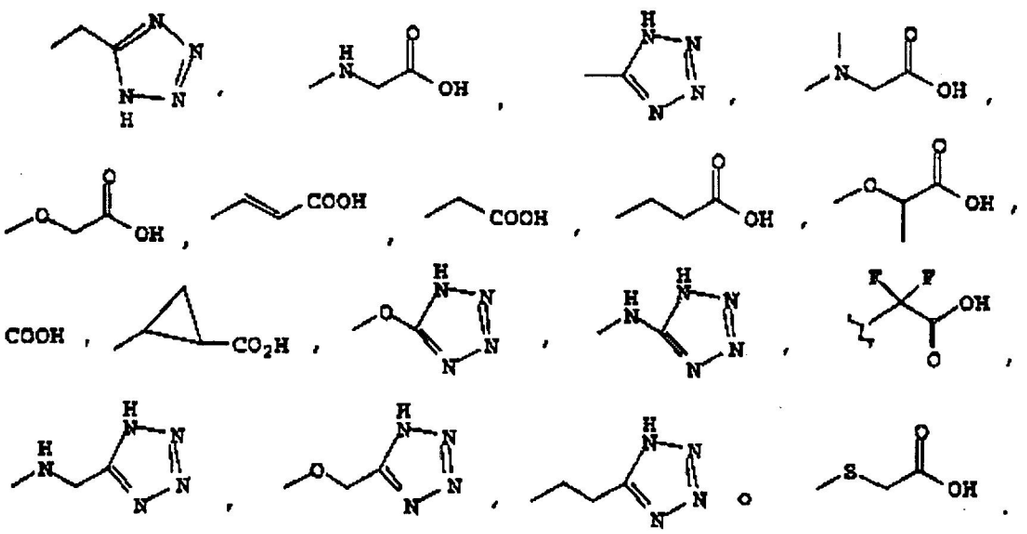
Z es CO_2H o tetrazol.

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

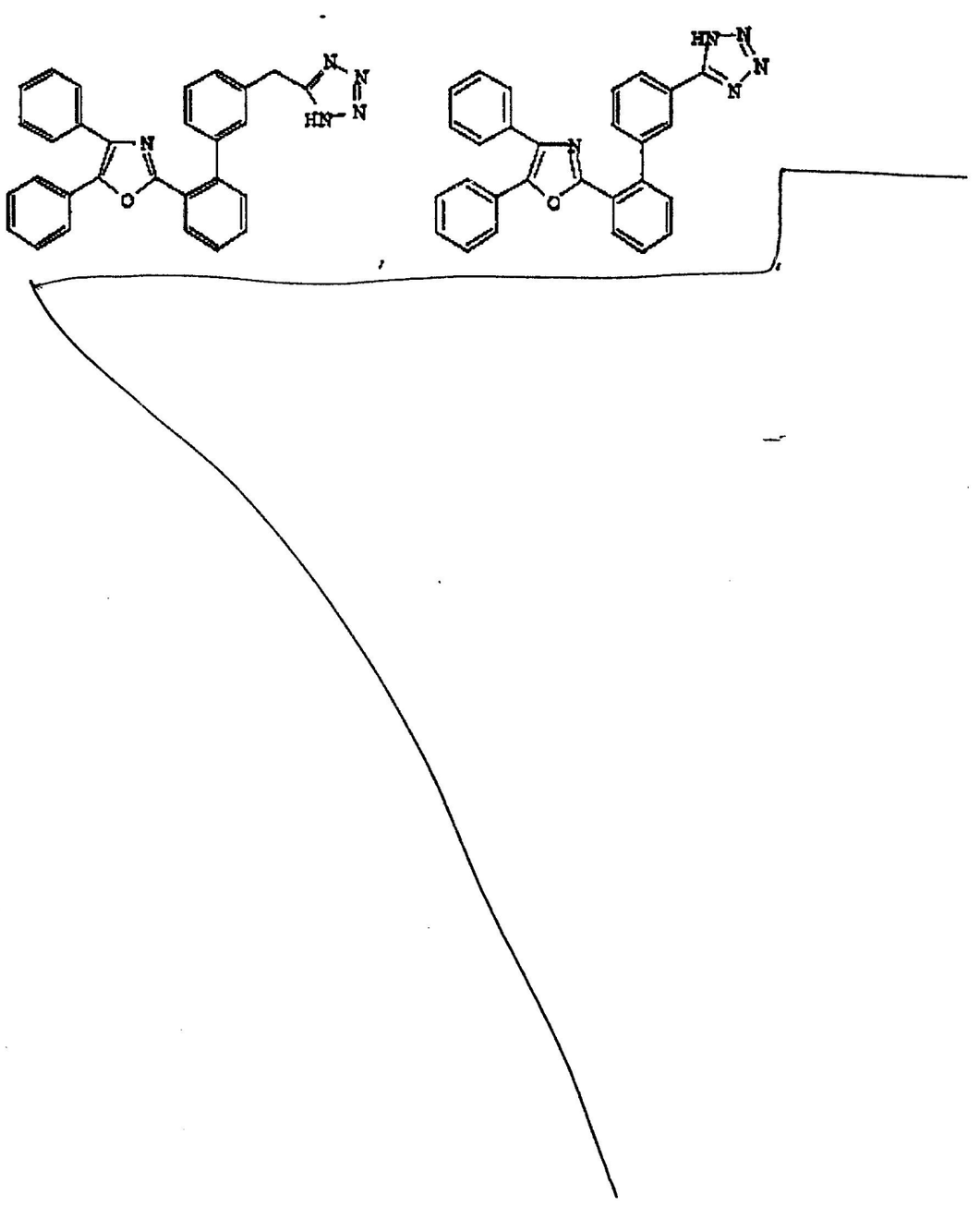


302

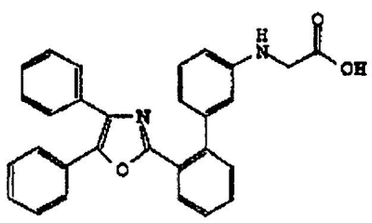
y -X-Z es

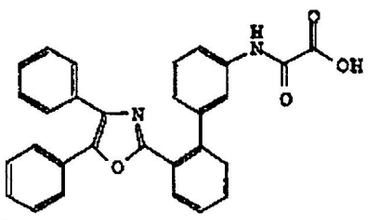


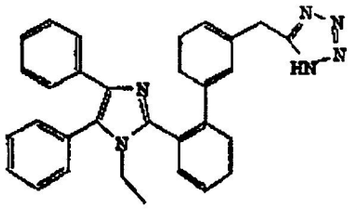
15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es

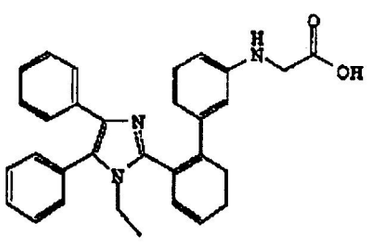


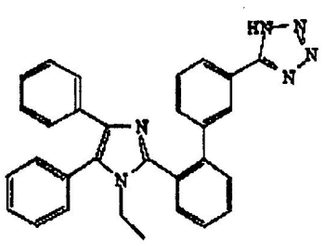
303

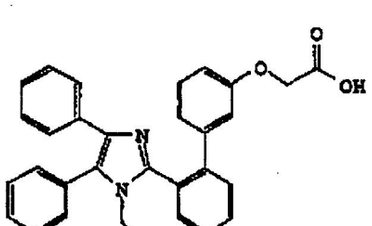


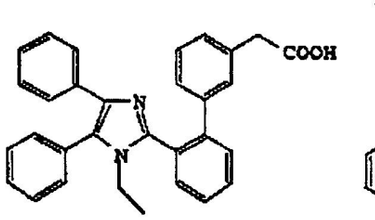


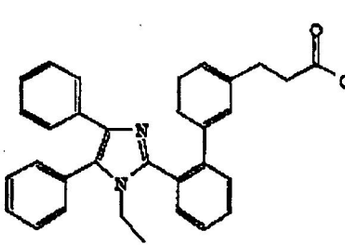


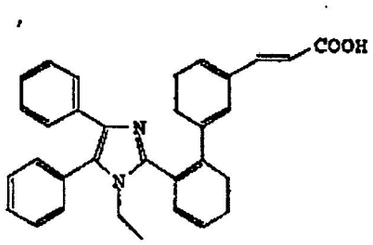


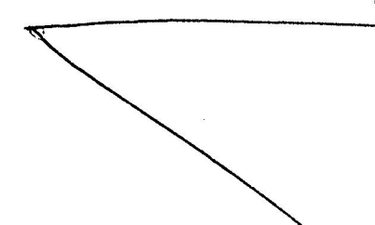


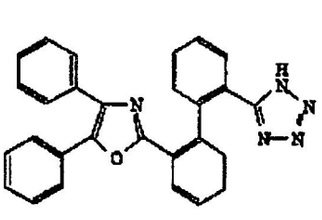




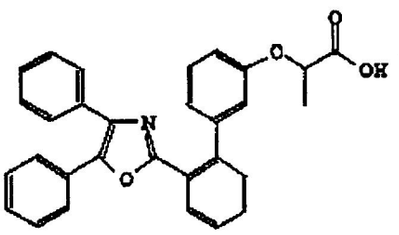


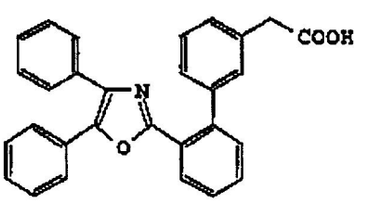


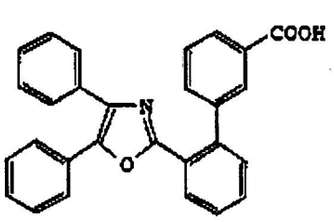


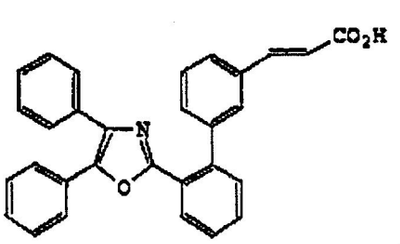


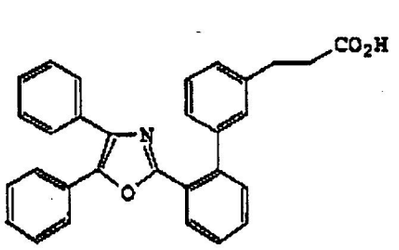
304

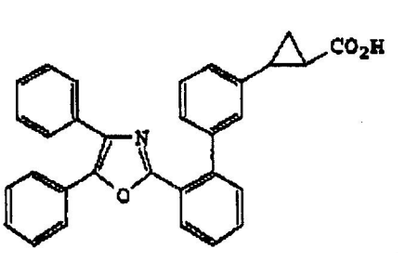


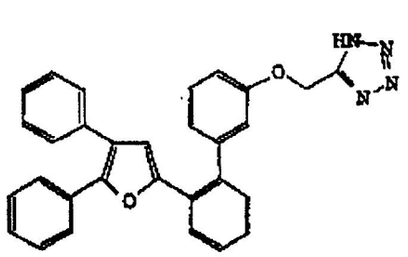


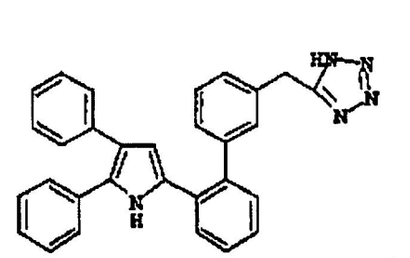


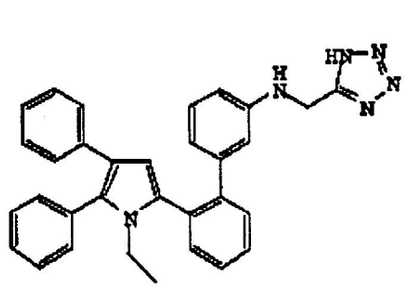


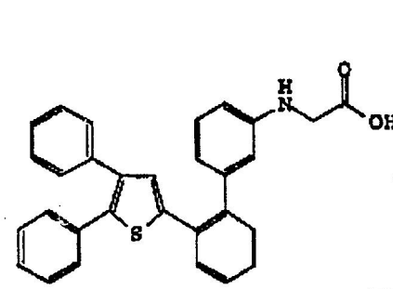


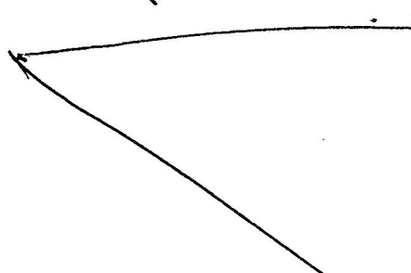


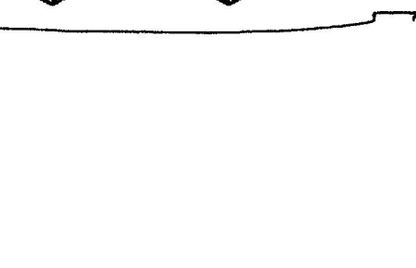




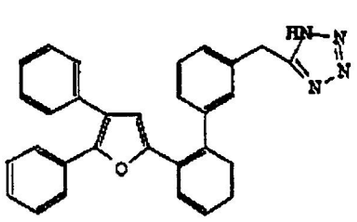


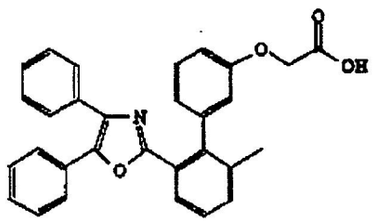


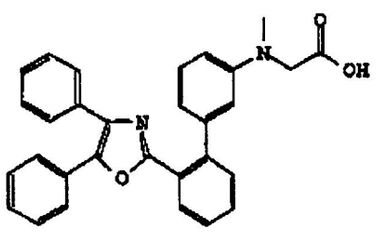


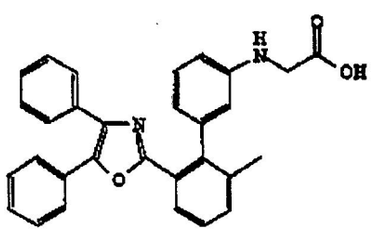


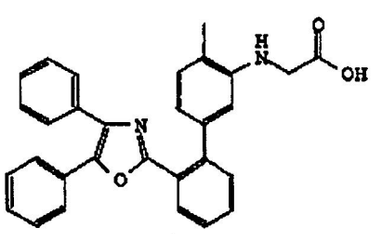
304
305

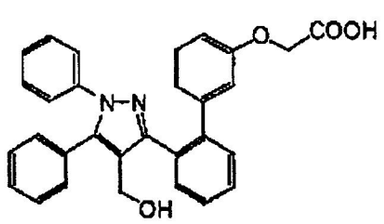


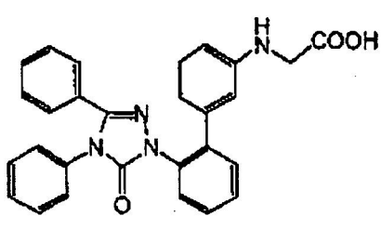


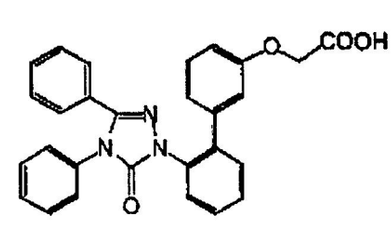


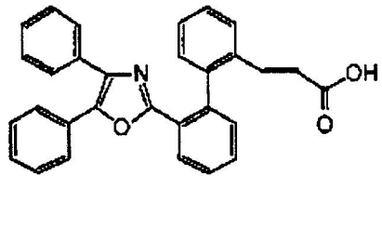


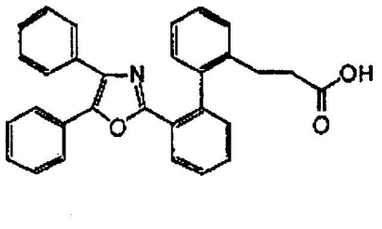


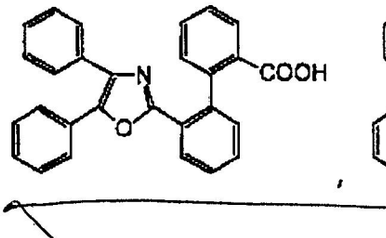


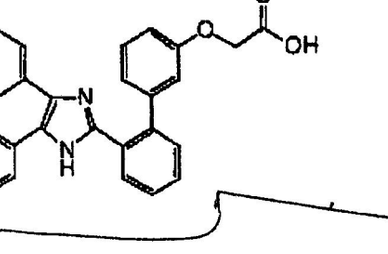


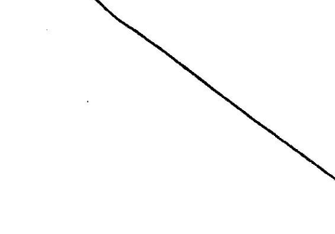






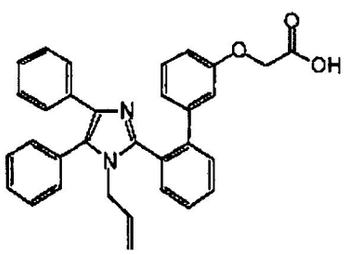


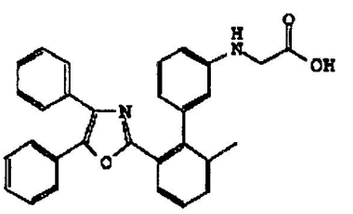


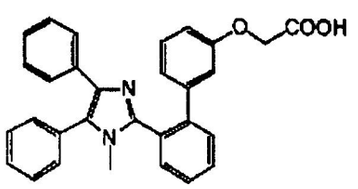


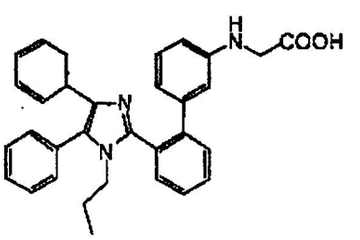


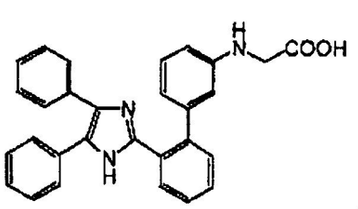
306

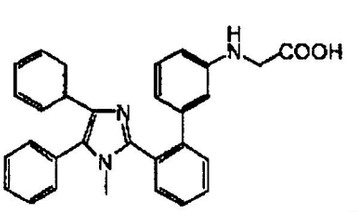


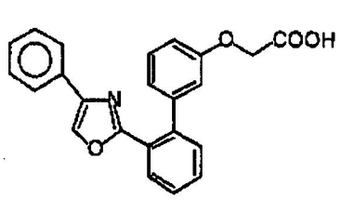


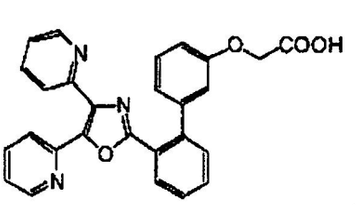


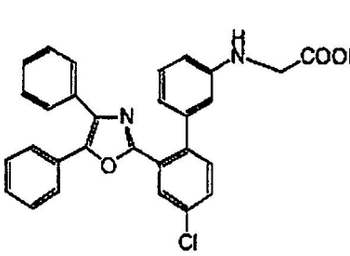


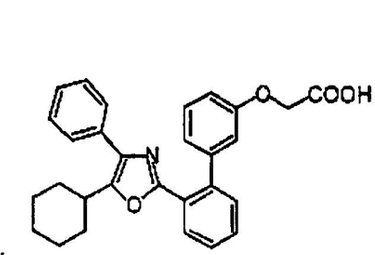


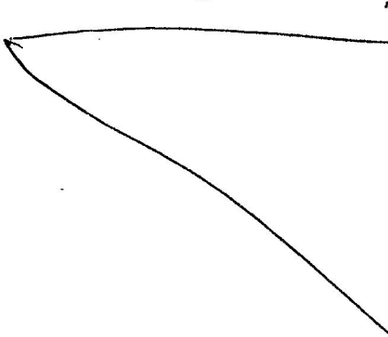






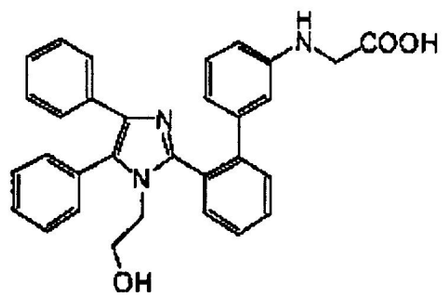


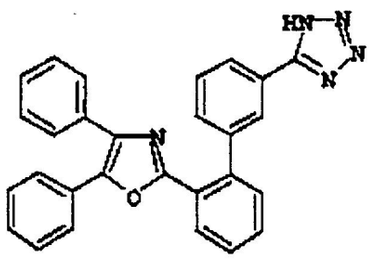


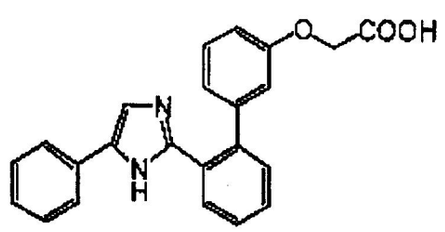


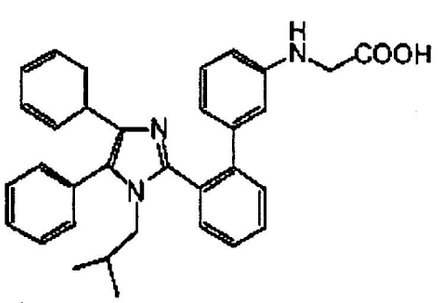


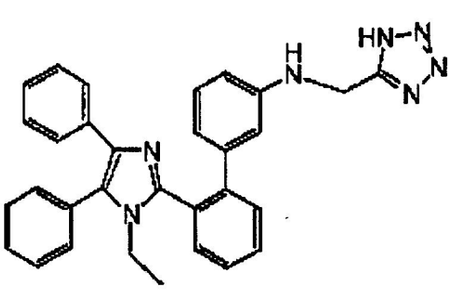
307
307

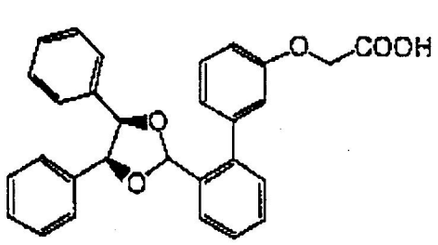

H
N
COOH
N
N
OH

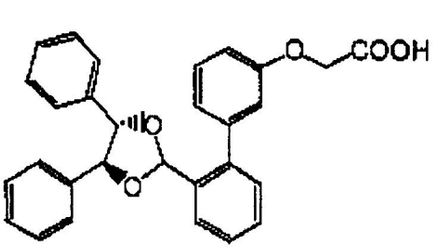

HN
N
N
N
O

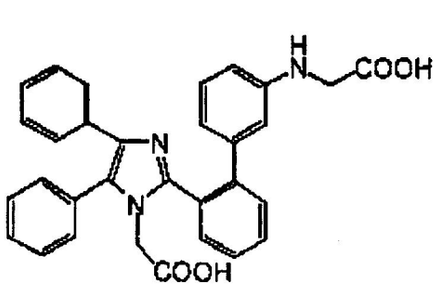

O
COOH
N
N
H

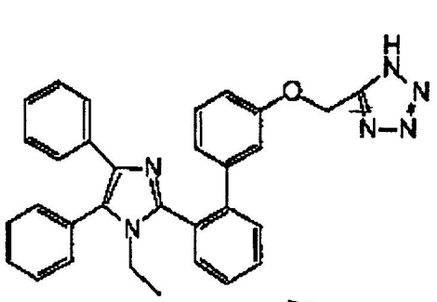

H
N
COOH
N
N


HN
N
N
N
H
N
N

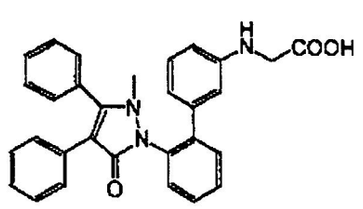

O
COOH
O
O

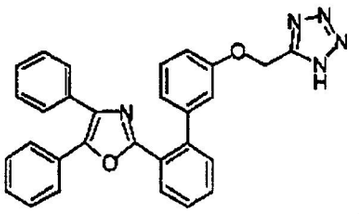

O
COOH
O
O

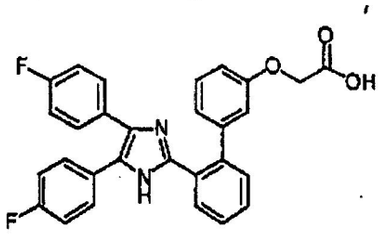

H
N
COOH
N
N
COOH

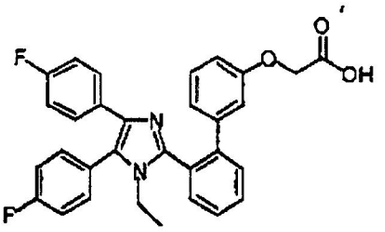

H
N
N
N
O
N
N

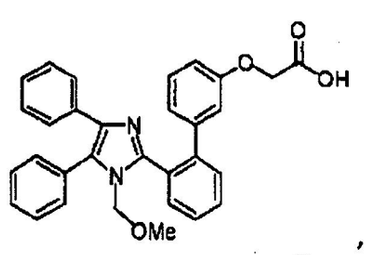
308 307

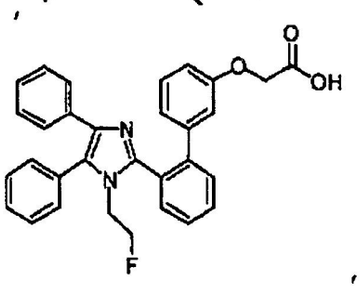


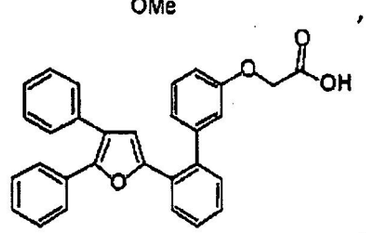


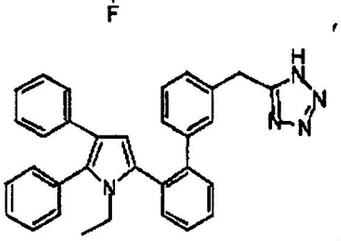


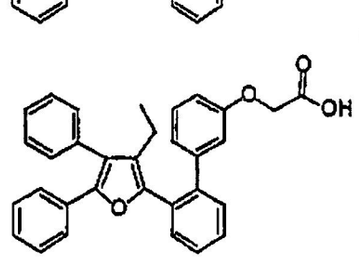


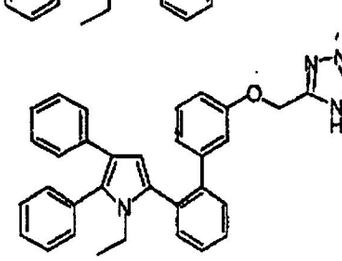


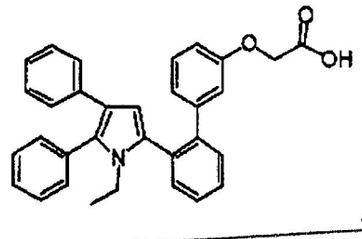


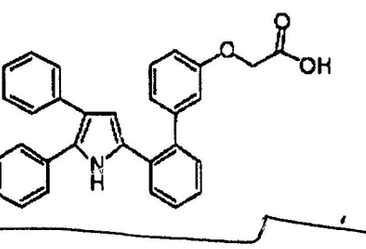


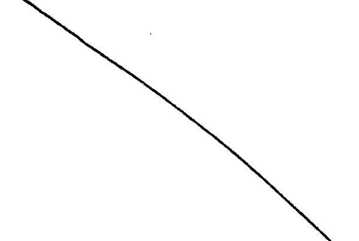






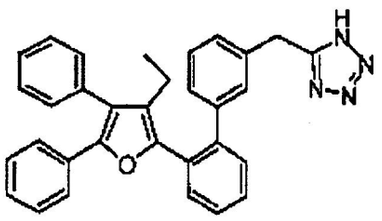


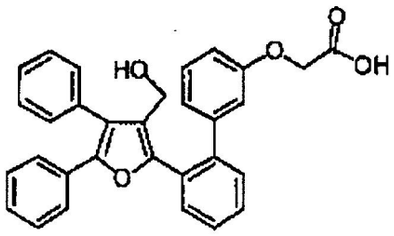


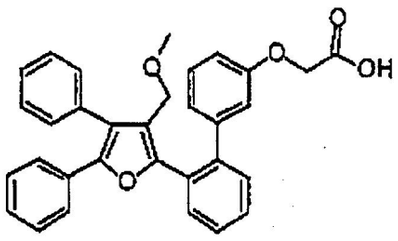


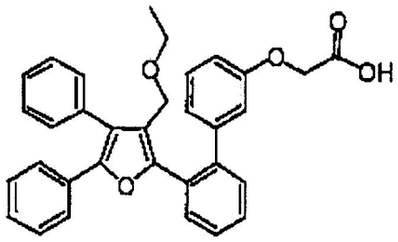


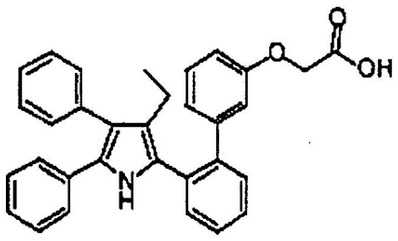
309

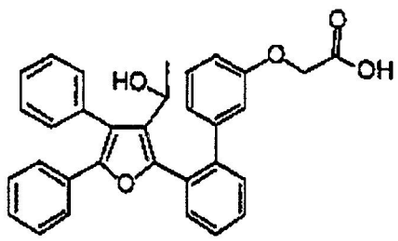


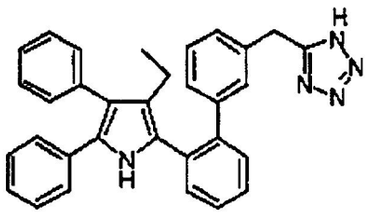


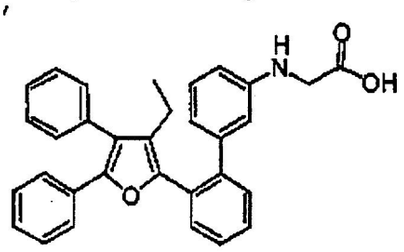


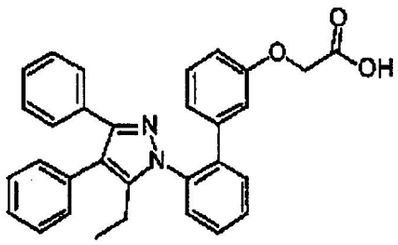


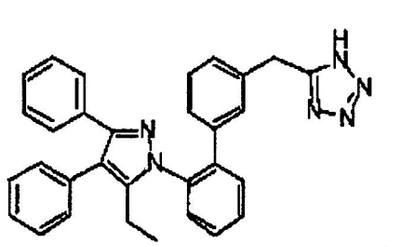


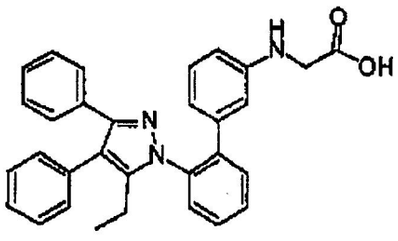


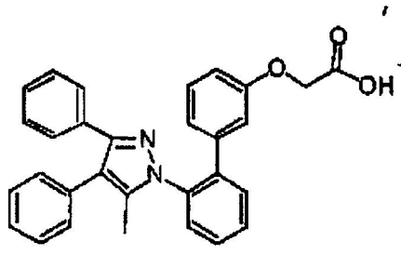




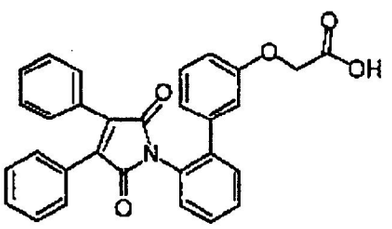


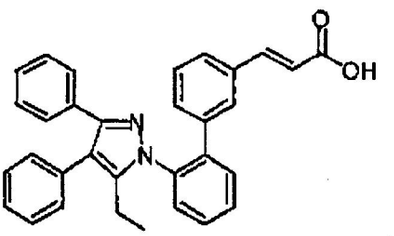


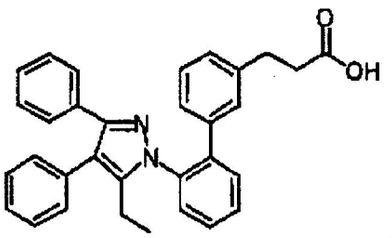


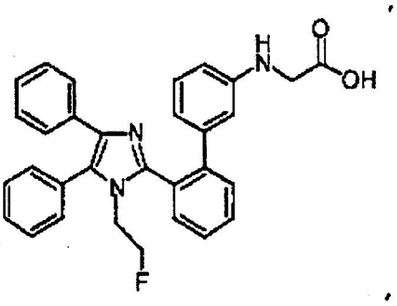


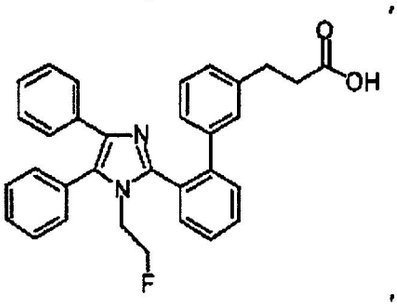
340
310

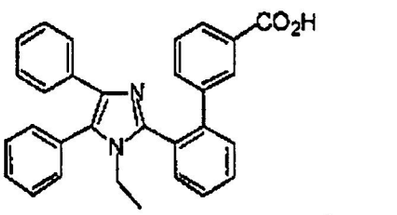


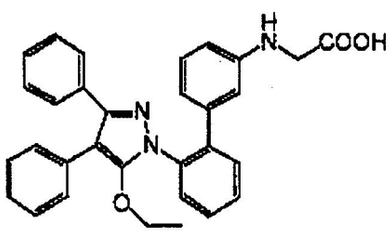


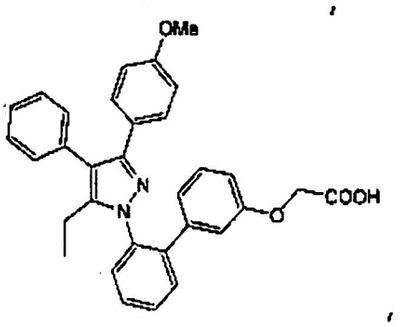


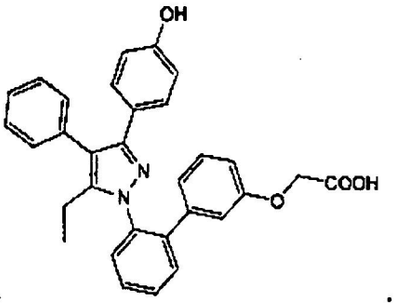






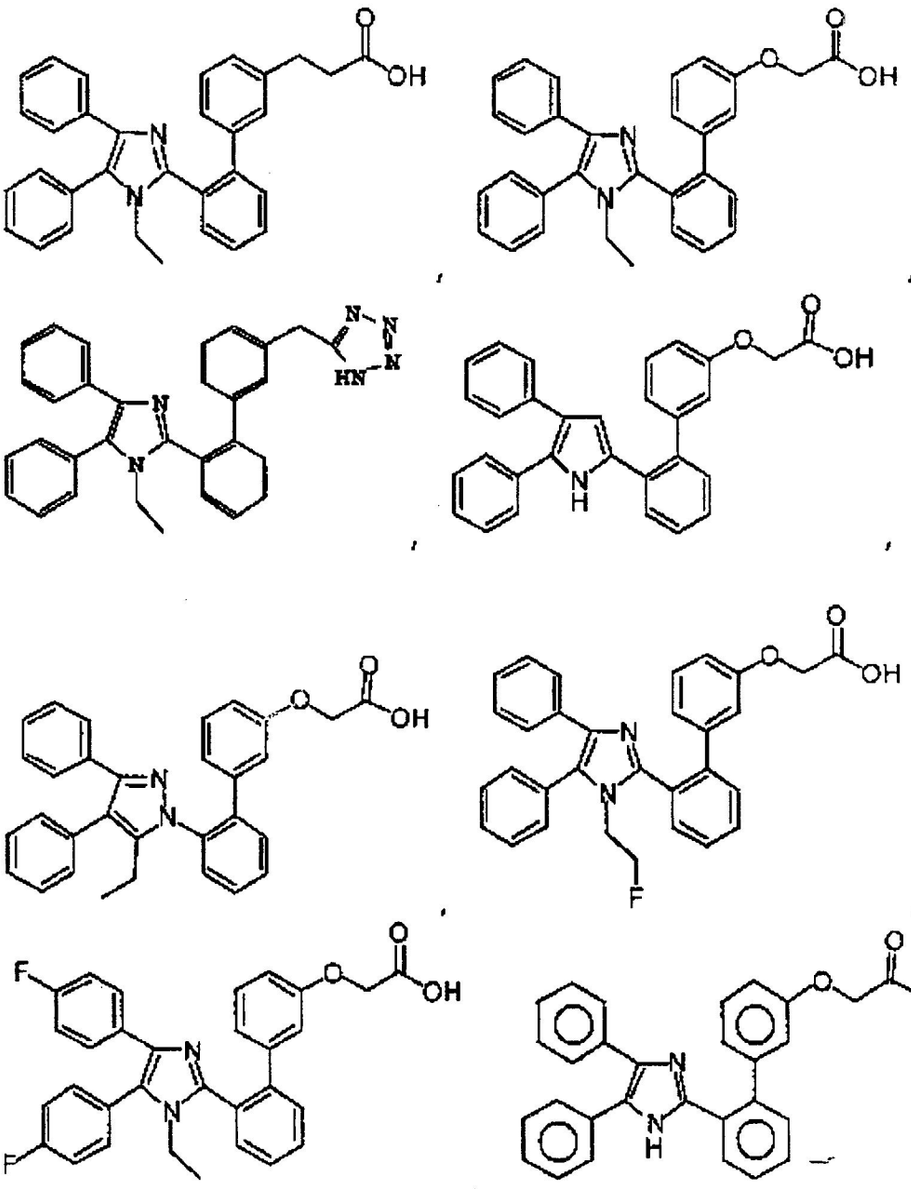






311

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



312

17. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. Una combinación farmacéutica que caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de aP2 de conformidad con la reivindicación 1 y un agente antidiabético diferente de un inhibidor de aP2, un agente de anti-obesidad, un agente anti-plaqueta y/o un agente anti-infectivo.

19. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de aP2 y una gente antidiabético.

20. La combinación de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de biguanida, sulfonil-urea, inhibidores de glucosidasa, un agonista de PPAR-γ, un agonista dual de PPAR, un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un sintetizador de insulina, un péptido-1 tipo glucagón

313

(GLP-1), insulina y/o meglitinida.

21. La combinación de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el agente antidiabético es 1, 2, 3 o más de glibúrido, glipemirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JJT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, rapaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, y/o NVP-DPP_728A.

22. La combinación de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el compuesto se presenta en una relación en peso al agente antidiabético dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100:1.

23. La combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el agente anti-obesidad es un agonista beta 3-adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la re-admisión de la serotonina (y dopamina), un compuesto beta del receptor de tiroide, y/o un agente anoréctico.

314

24. La combinación de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque el agente anti-obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axocina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, y/o mazindol.

25. La combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el agente de disminución de lípido es un inhibidor de MTP, un inhibidor de HMG CoA-reductasa, un inhibidor de escualeno-sintetasa, un derivado de ácido fíbrico, un regulador ascendente de la actividad del receptor LDL, un inhibidor lipoxigenasa, o un inhibidor de ACAT.

26. La combinación de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el agente de disminución de lípido es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700 y/o LY295427.

315

27. La combinación de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque el inhibidor de aP2 se presenta en una relación de peso al agente de disminución de lípido dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100:1.

28. La combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el agente anti-hipertensivo es un inhibidor de ACE, un inhibidor de vasopeptidasa, un antagonista de angiotensina II, un bloqueador del canal de calcio, un alfa-bloqueador, un beta-bloqueador, un abridor del canal de potasio, un agonista alfa que actúa de manera central, y/o un diurético.

29. La combinación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque el agente anti-hipertensivo es omapatrilat [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético, lisinoprilo, enalaprilo, quinaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, fentiaprilo, ramiprilo, captoprilo, enalaprilato, moexiprilo, tranolaprilo, perindoprilo, losartan, valsartano, irbesartan, candesartano, telmisartano, amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamilo,

316

feldodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, terazosina, doxozosina, prazosina, nadolol, propanolol, metoprolol, atenolol, carvedilol, o sotalol, hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactona, indapamida, clonidina y/o guanfacina.

30. La combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el agente anti-plaqueta es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida, y/o ifetroban.

31. La combinación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el anti-infectivo es azitromicina, gatifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina o trovafloxacina.

32. Un método para tratar la resistencia a insulina, hiperinsulinemia, o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres o glicerol, obesidad, hipertrigliceridemia, síndrome X, complicaciones diabéticas o aterosclerosis, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad del tratamiento una

317

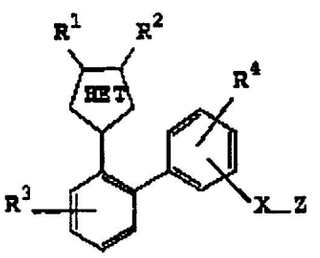
cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17.

33. Un método para tratar la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema o lupus eritematoso sistémico, caracterizado porque comprende administrar al paciente humano en necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

34. Un método para tratar la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema o lupus eritematoso sistémico, caracterizado porque comprende administrar al paciente humano en necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe aP2.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona un compuesto que inhibe aP2 que tiene la fórmula

I 

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.

319

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024081 00000000 Folios: 318
Fecha (AMD): 2000-04-03 16:54:18
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMI

319

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

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 320

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-024081.

Fecha: 4 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de mayo de 1999,

del folio 106.177 al folio 106.186 del libro de Protocolo N° 370, obra el poder N° 19358 conferido por BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

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

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir sì.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 321

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000/04/04

EXPEDIENTE 00-024081

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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

Santafé de Bogotá, D.C.,4 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 322

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

430
2000/05/02

EXPEDIENTE N°00-24081
CONCEPTO TÉCNICO N° 678 **IPC: A61K 31/41, 31/42, 31/425**

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

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO X	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI X NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI X NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI X NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO X	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO X	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO X	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 02 de mayo de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1º EXAMEN DE FORMA

372
2000/04/02

CONCEPTO TÉCNICO Nº 678

EXPEDIENTE Nº 00-24081 IPC: A61K 31/41, 31/42. 31/425

- -La reivindicación 1 no es clara en la parte donde se refiere a "alquileno inferior", porque son términos relativos que causan ambigüedad y no definen claramente nada.
- -La reivindicación 18 no se sabe que se quiere significar con los términos "agente anti-plaqueta" y "agente anti-infectivo", se deben cambiar estos términos por los términos técnicos correctos.

En las reivindicaciones no se aceptan como nombre de sustancias químicas un código o una referencia numérica tal como por ejemplo GI-262570 ó YM-440, porque químicamente no significan nada, o sea con esos códigos no se puede determinar inequívocamente a que sustancia se refieren.

El titulo no esta acorde con el capitulo descriptivo y reivindicatorio, además es confuso, realmente se refiere a derivados de heterociclo bifenilo.

- -Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal, junto con las tarjetas para los archivos temático, propietarios y extracto para publicación debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 02 de abril de 2000.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

230.
2000/05/11

EXPEDIENTE 00-024081

AUTO 0950

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Ramiro Castro Duque, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 11 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA