

2000-30378



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

2000-30378

54. TÍTULO

DERIVADOS DE MONOFLUOROALQUILO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/18, 31/17

71. SOLICITANTE

Eli Lilly AND COMPANY

DOMICILIO

INDIANAPOLIS, ESTADO DE INDIANA,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO URGOTA

T.P. D.784
CODIGO 231

22. BOGOTÁ, D. C.,

27 ABR. 2000

202038

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PEDIENTE No.

2000-30378

TULO

" DERIVADOS DE MONOFLUOROALQUILO."

ASIFICACION INTERNACIONAL

A61K^{31/18}, ^{31/17}

LICITANTE

ELI LILLY AND COMPANY

OMICILIO

INDIANAPOLIS, ESTADO DE INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

CDERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

CODIGO 231

NTAFE DE BOGOTA, D.C.

27 ABR. 2000

202038

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 41100000 Folios: 512
Fecha (AÑO): 2000-01-01 15:25
Trámite: 12 PATENTE 1.501 1 REGISTRO/ 411 PRECATORIO
Jurisdicción: 12 PATENTE 1.501 NUEVAS CREACIONES



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **ELI LILLY AND COMPANY** 00 30378 existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Departamento o Estado **INDIANA**

Dirección **Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana, 46285, Estados Unidos de América.**

Ciudad **INDIANAPOLIS** Teléfono 009 1 317 276 3425

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **BOGOTA** Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **David Michael Bender, Buddy Eugene Cantrell, Andrew Hendley Fray, Winton Dennis Jones, William David Miller, David Mitchell, Richard Lee Simon, Hamideh Zarrinmayeh y Dennis Michael Zimmerman**

Identificación

Dirección **Anexo adjunto**

Ciudad **Indianapolis, Fountaintown, Carmel y otras. Teléfono 009 1 317 276 3425**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **" DERIVADOS DE MONOFLUOROALQUILO "**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País **US**
US

(32) Fecha **30-04-99**
21-01-00

(31) No. Solicitud **60/131.771**
60/177.566

Para Publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

30 OCT. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

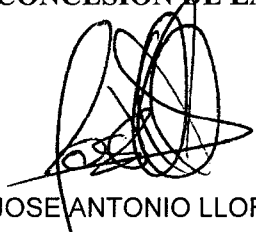
La presente invención proporciona ciertos derivados monofluoroalquilo útiles para la potenciación de la función de los receptores de gel en un mamífero, y por lo tanto, útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones, como trastornos psiquiátricos y neurológicos.

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. 11.271	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u>	
Copia certificada de la primera solicitud: US 60/131.771 DE FECHA 30-04-99 Y US 60/177.566 DE FECHA 21-01-00	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple de EDUARDO CALADO NOGUERA Nos. 0236 y 0237 de fechas 27 y 28 Marzo de 2000.	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

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

FIRMA



NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO**(72) NOMBRE Y DIRECCION DE INVENTORES:**

1. **David Michael Bender :**
10543 Fawn Ridge Lane
Indianapolis, Indiana 46236
2. **Buddy Eugene Cantrell :**
1206 West 600 South
Fountaintown, Indiana 46130
3. **Andrew Hendley Fray.**
6862 Walnut Bend Road
Indianapolis, Indiana 46254
4. **Winton Dennis Jones:**
1227 East 126th Street
Carmel, Indiana 46033
5. **William David Miller :**
7302 Trestle Way Court
Indianapolis, Indiana 46256
6. **David Mitchell :**
8728 Santana Lane
Indianapolis, Indiana 46278
7. **Richard Lee Simon :**
371 Redbud Place
Greenwood Indiana 46142
8. **Hamideh Zarrinmayeh :**
924 Sable Run
Carmel, Indiana 46032
9. **Dennis Michael Zimmerman:**
10343 Oak Ridge Drive
Zionsville, Indiana, 46077



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,134
FECHA : ABRIL 19 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00030378 00000000 Folios: 582
Fecha (AMD): 2000-04-27 16:58:25
Trabite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000656	1,791,000.00
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000657	2,129,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuyas prioridades ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

5

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona ciertos derivados monofluoroalquilo útiles para la potenciación de la función de los receptores de gel en un mamífero, y por lo tanto, útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones, 10 como trastornos psiquiátricos y neurológicos.

DERIVADOS DE MONOFLUOROALQUILO

La presente invención se refiere a la potenciación de la función de los receptores de gel utilizando ciertos derivados monofluoroalquilo. También se refiere a nuevos
5 derivados monofluoroalquilo, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

En el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, la transmisión de impulsos nerviosos está controlada por la
10 interacción entre un neurotransmisor, liberado por una neurona emisora, y un receptor de superficie en una neurona receptora, que produce la excitación de la neurona receptora. L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el SNC, media en la ruta de excitación principal de los
15 mamíferos, y se denomina un aminoácido excitador (EAA). Los receptores que responden al glutamato se denominan receptores de un aminoácido excitador (receptores de EAA). Véase Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981), Monaghan, Bridges, y Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*,
20 29, 365 (1989), Watkins, Krogsgaard-Larsen, y Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). Los aminoácidos excitadores son de gran importancia fisiológica, por jugar un papel en una serie de procesos fisiológicos, como la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de la
25 plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, la

regulación cardiovascular y la percepción sensorial.

Los receptores de aminoácidos excitadores se clasifican en dos tipos generales. Los receptores que se acoplan directamente a la entrada de los canales de cationes en la membrana celular de las neuronas se denominan "ionotrópicos". Este tipo de receptor se ha subdividido en al menos tres subtipos, que se definen por las acciones despolarizantes de los agonistas selectivos N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), y ácido caínico (KA). El segundo tipo general de receptor es la proteína G o receptor de aminoácido excitador "metabotrópico" ligado a segundo mensajero. Este segundo tipo está acoplado a múltiples sistemas de segundo mensajero que favorecen la hidrólisis de fosfoinositidas, la activación de fosfolipasa D, el aumento o disminución en la formación de c-AMP y cambios en la función del canal iónico. Schoepp y Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14, 13 (1993). Ambos tipos de receptores parecen no sólo mediar en la transmisión sináptica normal a lo largo de rutas de excitación, sino participar también en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y a lo largo de la vida. Schoepp, Bockaert y Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990), McDonald y Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990).

Los receptores AMPA están constituidos por cuatro subunidades protéicas conocidas como GluR1 a GluR4, mientras que los receptores de ácido caínico están constituidos por las subunidades GluR5 a GluR7, y KA-1 y KA-2. Wong y Meyer, 5 *Molecular Pharmacology* 44, 505-510, 1993. Todavía no se conoce cómo se combinan estas subunidades en estado natural. Sin embargo, se han resuelto las estructuras de ciertas variantes humanas de cada subunidad, y se han clonado las líneas celulares que expresan las variantes individuales de 10 las subunidades e incorporado a sistemas de ensayo diseñados para identificar compuestos que se unen o interaccionan con ellos, y por ello, que pueden modular su función. Así, la publicación de solicitud de patente europea número EP-A2-0574257 describe las variantes de subunidad humana GluR1B, 15 GluR2B, GluR3A y GluR3B. La publicación de solicitud de patente europea número EP-A1-0583917 describe la variante de subunidad humana GluR4B.

Una propiedad distintiva de los receptores AMPA y ácido caínico es su rápida desactivación y desensibilización al 20 glutamato. Yamada y Tang, *The Journal of Neuroscience*, septiembre de 1993, 13(9), 3904-3915 y Kathryn M. Partin, *J. Neuroscience*, 1 de noviembre de 1996, 16(21):6634-6647. Las implicaciones fisiológicas de una rápida desensibilización, y desactivación si la hubiera, no se comprenden totalmente.

25 Se sabe que la rápida desensibilización y desactivación

de los receptores AMPA y/o ácido caínico al glutamato puede inhibirse utilizando ciertos compuestos. Se codifica la acción de estos compuestos a menudo como una alternativa de "potenciación" de los receptores. Uno de dichos compuestos, 5 que potencia selectivamente la función receptor AMPA, es la ciclotiazida. Partin et al., *Neuron*. tomo 11, 1069-1082, 1993. Los compuestos que potencian los receptores AMPA, como la ciclotiazida, se denominan a menudo como ampaquinas.

La publicación de solicitud de patente internacional 10 número WO 9625926 describe un grupo de feniltioalquilsulfonamidas, S-óxidos y homólogos que se dice potencian las corrientes de membrana inducidas por ácido caínico y AMPA.

El documento de patente de Estados Unidos número 15 3.143.549 describe ciertas fenilalquilsulfamidas, incluyendo 1-metil-2-feniletildimetilsulfamida. Se dice que los compuestos tienen actividad sobre el sistema nerviosa central, en particular que tienen propiedades contra la ansiedad, y propiedades tranquilizantes.

20 La memoria descriptiva de la patente de Estados Unidos número 3.267.139 describe ciertas N'-trimetilacetil-N-fenilalquilsulfamidas y -fenilciclopropilsulfamidas con actividad sobre el sistema nervioso central y actividad anticonvulsiva. También se dice que estos compuestos producen 25 síntomas parecidos a los de Parkinson en animales

experimentales.

La memoria descriptiva de la patente de Estados Unidos número 3.860.723 describe un procedimiento para aumentar la ingestión de alimento en animales sanos utilizando ciertas fenilalquilsulfamidas.

Foye et al, *J. Pharm. Sci.* (1971), 60(7), 1095-6, describe ciertas fenilalquilmetilsulfonamidas que incluyen N-1-metil-2-feniletilmetanosulfonamidas con actividad hipotensora.

La memoria descriptiva de la patente británica número 1.059.360 describe ciertas fenilalquilsulfamidas con actividad sedante, narcótica y anticonvulsiva, incluyendo 1-(1-metil-2-feniletilaminosulfonil)piperidina.

La memoria descriptiva de la patente de Estados Unidos número 4.210.749 describe la N-1-metil-2-fenil-3-metoxietilbutanosulfonamida.

Gualtieri et al., *J. Pharm. Sci.* (1973), 62(5), 849-851 describe la N-1-metil-2-feniletilbutanosulfonamida y su evaluación como repelente contra mosquitos.

Foye et al., *J. Pharm. Sci.*, (1979), 68(5), 591-5 describe la N-1-metil-2-(4-clorofenil)etilmetanosulfonamida.

Foye y Sane, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66(7), 923-6 describe derivados de N-metanosulfonilo y N-trifluorometanosulfonilo de anfetaminas y ciertos análogos 4-sustituidos de éstos, y la evaluación de sus efectos

aminoácidos y sobre el sistema nervioso central.

La publicación de solicitud de patente europea número EP-A-1-0657442 describe ciertos derivados del ácido naftiloxiacético como agonistas y antagonistas de PEG2. Se describe la N-(2,2-difeniletil)metanosulfonamida como un intermedio en la página 53, línea 38.

La memoria descriptiva de la patente de Estados Unidos número 3.629.332 describe ciertas N-aril- y N-heteroaril-alquilfluoroalcanosulfonamidas como modificadores del crecimiento de las plantas, incluyendo N-(alfa-metilfeniletil)trifluorometanosulfonamida, difluorometanosulfonamida y fluorometanosulfonamida. Algunos de los compuestos se dice que tienen otras actividades biológicas, incluyendo actividad insecticida, acaricida, nematocida, analgésica y anti-inflamatoria.

Se ha mostrado que las ampaquinas mejoran la memoria en una serie de ensayos animales. Staubli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, tomo 91, pág, 777-781, 1994, *Neurobiology*, y Arai et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278:627-638, 1996.

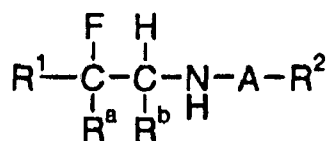
Además, se han descrito ciertos derivados de sulfonamidas que potencian la función de los receptores de gel en un mamífero en la publicación de solicitud de patente internacional WO 98/33496, publicada el 6 de agosto de 1998, y en la publicación de solicitud de patente internacional WO

7

99/43285, publicada el 2 de septiembre de 1999.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:

5



fórmula I

en la que

10 A representa SO₂, CO₂ o CONH,

R^a representa alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), -alquil(1-4C)-cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático,

R^b representa H, alquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), -alquil(1-4C) cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático, o

15 R^a y R^b, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado(3-8C), un anillo carbocíclico saturado(3-8C) que contiene un heteróatomo seleccionado entre el grupo consistente en azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico(5-8C) que contiene un
20 doble enlace,

R¹ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido,

R² representa alquilo(1-6C), cicloalquilo (3-6C),
25 fluoroalquilo(1-6C), cloroalquilo(1-6C), alquenilo(2-6C),

alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), o cuando A representa SO_2 , un grupo de fórmula R^3R^4N en la que R^3 y R^4 representan cada uno independientemente alquilo(1-4C) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico, morfolino, piperazínico, hexahidroazepínico u octahidroazocínico, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

10 La presente invención proporciona además un procedimiento de potenciación de la función de los receptores de gel en un paciente, que comprende la administración al citado paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

15 La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de trastornos cognitivos en un paciente, que comprende la administración al citado paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Además, la presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de déficit cognitivo asociado a psicosis en un paciente, que comprende la administración al citado paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

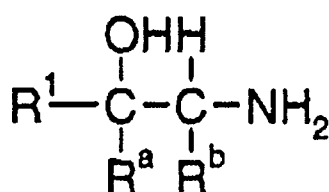
Según otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable de éste, para la elaboración de un medicamento para la potenciación de la función de los receptores de gel.

Además, la presente invención proporciona el uso de un
5 compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, para la potenciación de la función de los receptores de gel.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un
10 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye además compuestos de fórmula:



en la que

R^a representa alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C)
20 cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático,

R^b representa H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C)cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático, o

R^a y R^b, junto con los átomos de carbono a los que están
unidos, forman un anillo carbocíclico saturado(3-8C), un
25 anillo carbocíclico saturado(3-8C) que contiene un

10

heteróatomo seleccionado entre el grupo consistente en azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico(5-8C) que contiene un doble enlace,

R¹ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido,
5 un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, con la condición de que cuando R^a es metilo, R¹ es distinto de 4-bromofenilo.

10 Esta invención comprende también los nuevos intermedios, y procedimientos para la síntesis de compuestos de fórmula I.

En esta memoria descriptiva, el término "potenciar la
15 función de los receptores de gel" se refiere a cualquier respuesta aumentada de los receptores de glutamato, por ejemplo receptores AMPA, ante glutamato o un agonista e incluye, pero no está limitado, la inhibición de la rápida desensibilización o desactivación de los receptores AMPA al
20 glutamato.

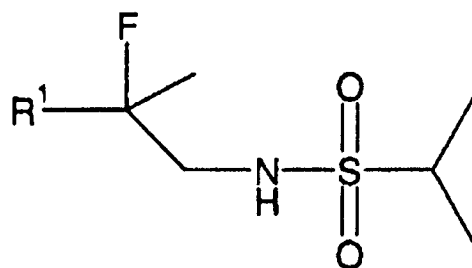
Pueden tratarse o prevenirse una amplia variedad de afecciones por los compuestos de fórmula I y sus sales, farmacéuticamente aceptables por medio de su acción como potenciadores de la función de los receptores de gel. Dichas
25 afecciones incluyen aquellas asociadas a la hipofunción

glutamato, como trastornos psiquiátricos y neurológicos, por ejemplo trastornos cognitivos, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la edad, deterioro de la memoria inducido por la edad, 5 trastornos del movimiento como disquinesia tardía, corea de Hungtigton, mioclono y enfermedad de Parkinson, reversión de estados inducidos por las drogas (como estados inducidos por cocaína, anfetaminas, o alcohol), depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit 10 de atención, psicosis, déficits cognitivos asociados a psicosis, psicosis inducidas por drogas y disfunciones sexuales. Los compuestos de fórmula I pueden ser también útiles para mejorar la memoria (tanto a corto como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La presente invención 15 proporciona el uso de compuestos de fórmula I para el tratamiento de cada uno de estas afecciones.

Se entiende que los compuestos de fórmulas Ia', Ib', Ic' y In',

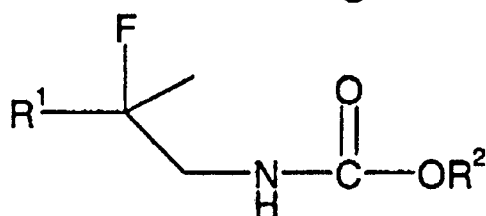
12

fórmula Ia'



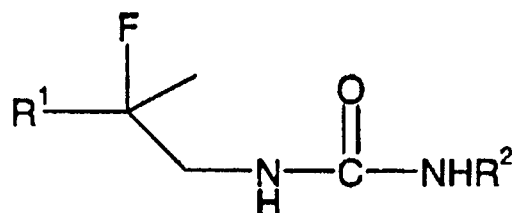
5

fórmula Ib'



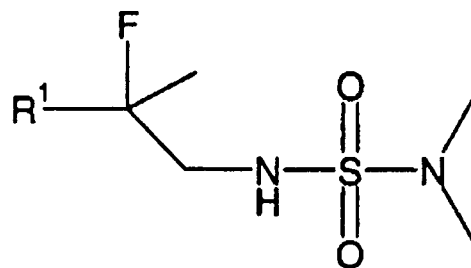
10

fórmula Ic'



15

fórmula Id'



en las que R¹

representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; están incluidos en el alcance de la fórmula I.

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I. Un compuesto de esta invención puede poseer un

grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y consiguientemente reaccionar con cualquiera de una serie de bases orgánicas e inorgánicas y ácidos orgánicos e inorgánicos, para formar una sal
5 farmaceuticamente aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente, se refiere a sales de los compuestos con la fórmula anterior que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente
10 aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptables. Dichas sales se conocen como sales de adición ácida y sales de adición básica. Dichas
15 sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) que son conocidas por el experto.

Los ácidos empleados habitualmente para formar sales de adición ácida son ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido
20 fosfórico y similares y ácidos orgánicos como ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido
25 cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Ejemplos

de dichas sales farmacéuticamente aceptables son sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprato, 5 caprilato, acrilato, ascorbato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, 10 cinnamato, hipurato, nitrato, ftalato, tereftalato, butin-1,4-dioato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, orto-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, ftalato, para-15 toluenosulfonato, para-bromobencenosulfonato, para-clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, trifluoroacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, bencenosulfonato, matanosulfonato, etanosulfonato, 20 propanosulfonato, hidroxietanosulfonato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 1,5-naftalenodisulfonato, mandelato, tartarato y similares. Las sales de adición ácidas farmaceuticamente aceptables preferidas con aquellas formadas con ácidos minerales como 25 ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y aquellas formadas

con ácidos orgánicos como ácido maléico y ácido metanosulfónico.

Las sales de adición básica incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, como hidróxidos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Así, las bases útiles en la preparación de sales de esta invención incluyen: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares. Las formas de sal de potasio y sodio son particularmente preferidas.

Debe reconocerse que el contraión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es habitualmente de naturaleza crítica, siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable en conjunto, y siempre que el contraión no contribuya a cualidades indeseadas en la sal como conjunto. Se entiende además que las sales anteriores pueden formar hidratos o existir en forma sustancialmente anhidra.

Como se utiliza en la presente, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se

denominan configuraciones. Como se utiliza en la presente, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes. Como se
5 utiliza en la presente, el término "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereoisómeros que tienen una configuración diferente en sólo un centro quiral se denominan en la presente
10 "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla a partes iguales de enantiómeros.

El término "enriquecimiento enantiomérico" como se utiliza en la presente, se refiere al aumento de la cantidad
15 de un enantiómero comparado con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se encuentra utilizando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

20

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por ello, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, como en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico
25 suficiente para producir una proporción final de 50:30, el

ee con respecto del primer enantiómero es 25%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto del primer enantiómero es 80%. Se prefiere un ee mayor del 90%, un ee mayor del 95% es el más preferido y un ee mayor del 99% es especialmente el más preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un conocedor de la técnica utilizando técnicas y procedimientos estándar, como cromatografía gaseosa o cromatografía líquida de alta resolución con columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico se encuentra al alcance de cualquier conocedor de la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un conocedor de la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, como los descritos por J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) y la solicitud de patente europea número EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una serie de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia

de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención aparecen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros. Todos estos racematos, 5 enantiómeros y diastereoisómeros están incluidos en el alcance de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se utilizan en la presente como se utilizan habitualmente en química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término 10 "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de los grupos prioritarios (del mayor al siguiente menor) en el sentido de las agujas del reloj cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a la 15 configuración de un centro quiral con una relación de los grupos prioritarios (del mayor al siguiente menor) en el sentido contrario a las agujas del reloj cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad.

La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en 20 orden decreciente de número atómico). Puede encontrarse una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., Ed., 1974) en las páginas 103-120.

25 Como se utiliza en la presente, el término "grupo

aromático" significa lo mismo que arilo, e incluye fenilo y un anillo carbocíclico aromático policíclico como 1- o 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

5 El término "grupo heteroaromático" incluye un anillo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno y un grupo bicíclico consistente en un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos
10 seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo benceno y otro anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de grupos heteroaromáticos son tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo,
15 oxadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo y quinolilo.

20 El término "sustituido", como se utiliza en la presente en el término "grupo aromático o heteroaromático sustituido", significa que pueden estar presentes uno o más (por ejemplo uno o dos) sustituyentes, estando seleccionados los citados sustituyentes entre los átomos de los grupos que, cuando
25 están presentes en el compuesto de fórmula I, no evitan que

el compuesto de fórmula I funcione como un potenciador de la función de los receptores de gel.

Se comprende que cuando R^1 representa un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido, pueden tener
5 lugar mezclas de isómeros cis y trans, que pueden separarse en los isómeros individuales cis y trans por un conocedor de la técnica utilizando técnicas y procedimientos estándar, como cromatografía líquida de alta resolución normal o de fase reversa, o cromatografía ultrarrápida, con una fase
10 estacionaria adecuada y un eluyente adecuado. Ejemplos de fases estacionarias adecuadas son gel de sílice, alúmina y similares. Ejemplos de eluyentes adecuados son acetato de etilo/hexano, acetato de etilo/tolueno, metanol/diclorometano y similares. Dichos isómeros individuales cis y trans están
15 incluidos en el alcance de la presente invención.

Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo aromático, un grupo heteroaromático o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido, incluyen halógeno, nitro, ciano, hidroxiimino, alquilo(1-10C), alquenilo(2-10C),
20 alquinilo(2-10C), cicloalquilo(3-8C), hidroxicicloalquilo(3-8C), oxocicloalquilo(3-8C), haloalquilo(1-10C), $(CH_2)_x X^1 R^9$ en el que y es 0 o un número entero de 1 a 4, X^1 representa O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, ONR^{13} , R^9 representa hidrógeno, alquilo(1-10C), alquenilo(3-10C),
25 alquinilo(3-10C), pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino

o cicloalquilo(3-8C) y R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo (1-10C), o R^9 y R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, o morfolino, N-alquil(1-4C)piperazino, N-fenilalquil(1-4C)piperazino, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino, dihidrotienilo, dihidrofurilo, dihidrotiopirano, dihidropirano, dihidrotiazolilo, alcoxil(1-4C)carbonildihidrotiazolilo, alcoxil(1-4C)carbonildimetildihidrotiazolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y un grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH_2CONH o $CH=CH$, L^a y L^b representan cada uno alquilenos(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C), alquino(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazino), haloalquilo(1-10C), cianoalqueno(2-10C), fenilo, y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa

hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C),
5 alqueno(3-10C), alquino(3-10C), cicloalquilo(3-8C), canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o que está sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ cada uno
10 independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino.

El término alquilo(1-10C) incluye alquilo(1-8C),
15 alquilo(1-6C) y alquilo(1-4C). Son valores particulares metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y decilo.

El término alqueno(2-10C) incluye alqueno(3-10C), alqueno(2-8C), alqueno(2-6C) y alqueno(2-4C). Son
20 valores particulares vinilo y prop-2-enilo.

El término alquino(2-10C) incluye alquino(3-10C), alquino(2-8C), alquino(2-6C) y alquino(3-4C). Un valor particular es prop-2-inilo.

El término alcoxi C₁-C₆ se refiere a una cadena alquilo
25 lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono unida a

un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C_1-C_6 típicos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi y similares. El término alcoxi C_1-C_6 incluye en esta definición el término alcoxi C_1-C_4 .

5 El término cicloalquilo(3-8C), como tal o en el término cicloalquiloxi(3-8C), incluye grupos monocíclicos y policíclicos. Los valores particulares son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.2]octano. El término incluye cicloalquilo(3-6C):
10 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente, los términos "número entero de 1 a 4" o "número entero de 1 a 3" incluyen los enteros 1, 2, 3 y 4 o los enteros 1, 2 y 3, respectivamente.

El término cicloalquilo(5-8C) incluye ciclopentilo,
15 ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término hidroxicicloalquilo(3-8C) incluye hidroxiciclopentilo, como 3-hidroxiciclopentilo.

El término oxocicloalquilo(3-8C) incluye oxociclopentilo, como 3-oxociclopentilo.

20 Los términos "halógeno", "Hal" o "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, a menos que se indique otra cosa.

El término haloalquilo(1-10C) incluye fluoroalquilo(1-10C), como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo y cloroalquilo(1-10C) como clorometilo.

25 El término cianoalqueno(2-10C) incluye 2-cianoetenilo.

El término alquileno(2-4C) incluye etileno, propileno y butileno. Un valor preferido es etileno.

El término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

El término furilo incluye fur-2-ilo y fur-3-ilo.

5 El término oxazolilo incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo.

El término isoxazolilo incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo.

El término oxadiazolilo incluye [1,2,4]oxadiazol-3-ilo
10 y [1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

El término pirazolilo incluye pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo.

El término tiazolilo incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo.

15 El término tiadiazolilo incluye [1,2,4]tiadiazol-3-ilo y [1,2,4]tiadiazol-5-ilo.

El término isotiazolilo incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo.

El término imidazolilo incluye imidazol-2-ilo, imidazol-
20 4-ilo e imidazol-5-ilo.

El término triazolilo incluye [1,2,4]triazol-3-ilo y [1,2,4]triazol-5-ilo.

El término tetrazolilo incluye tetrazol-5-ilo.

El término piridilo incluye pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y
25 pirid-4-ilo.

El término piridazinilo incluye piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-5-ilo y piridazin-6-ilo.

El término pirimidilo incluye pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-6-ilo.

5 El término benzofurilo incluye benzofur-2-ilo y benzofur-3-ilo.

El término benzotienilo incluye benzotien-2-ilo y benzotien-3-ilo.

El término benzoimidazolilo incluye benzoimidazol-2-ilo.

10 El término benzoxazolilo incluye benzoxazol-2-ilo.

El término benzotiazolilo incluye benzotiazol-2-ilo.

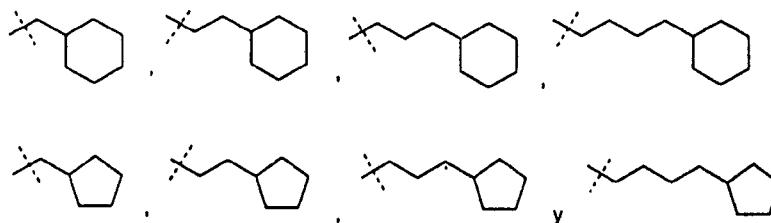
El término indolilo incluye indol-2-ilo e indol-3-ilo.

El término quinolilo incluye quinol-2-ilo.

El término dihidrotiazolilo incluye 4,5-dihidrotiazol-2-ilo y el término alcoxi(1-4C)carbonildihidrotiazolilo incluye 4-metoxycarbonil-4,5-dihidrotiazol-2-ilo.

El término -alquil(1-4C)cicloquilo(3-8C) incluye los siguientes:

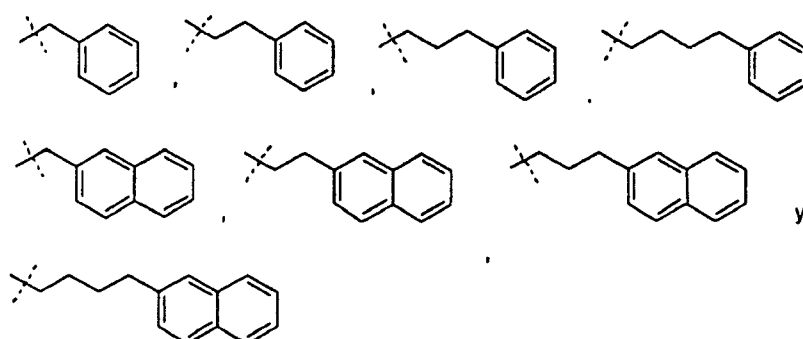
20



25

El término alquil(1-4C)aromático incluye los siguientes:

5



Preferiblemente R^a es metilo, etilo, propilo, n-butilo,
 10 sec-butilo, pentilo y hexilo con metilo como el más
 preferido.

Preferiblemente R^b es hidrógeno, metilo, etilo, propilo,
 n-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo con hidrógeno como el
 más preferido.

15 Preferiblemente R^3 y R^4 representan cada uno metilo.

Ejemplos de valores para R^2 son metilo, etilo, propilo,
 2-propilo, butilo, 2-metilpropilo, ciclohexilo,
 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, etenilo,
 prop-2-enilo, metoxietilo, fenilo, 4-fluorofenilo o
 20 dimetilamino. Preferiblemente R^2 es etilo, 2-propilo o
 dimetilamino.

Ejemplos de valores para R^9 son hidrógeno, metilo,
 etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, etenilo,
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-
 25 pirrolidinilo, morfolino o 2-tetrahidrofurilo.

R^9 preferiblemente es alquilo(1-4C), alqueno(2-4C), cicloalquilo(3-6C), pirrolidinilo, morfolino o tetrahidrofurilo.

Ejemplos de valores para R^{15} son hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxycarboniletilo, ciclohexilo, 10-canforilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 1-(5-dimetilamino)naftilo y 2-tienilo.

X^1 preferiblemente representa O, CO, CONH o NHCO.

z preferiblemente es 0.

Los valores particulares para los grupos $(CH_2)_y X^1 R^9$ y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ incluyen alcoxi(1-10C), incluyendo alcoxi(1-6C) y 15 alcoxi(1-4C), como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e isobutoxi, alquenoiloxi(3-10C), incluyendo alquenoiloxi(3-6C), como prop-2-eniloxi, alquinoiloxi(3-10C), incluyendo alquinoiloxi(3-6C), como prop-2-iniloxi, y alcanóilo(1-6C), como formilo y etanoóilo.

20 Ejemplos de valores particulares para y son 0 y 1.

Ejemplos de valores particulares para z son 0, 1, 2 y 3.

L^a y L^b representan cada uno independientemente CH_2 .

X^2 representa preferiblemente un enlace, O, NH, CO, 25 $CH(OH)$, CONH, NHCONH, o OCH_2CONH , siendo especialmente

preferidos un enlace, O, y CONH.

El grupo $(CH_2)_y X^1 R^9$ representa preferiblemente CHO, COCH₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂, NHCOR⁹, en los que R⁹ representa metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, etenilo, ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-pirrolidinilo o morfolino, CONHR⁹ en el que R⁹ representa ciclopropilo o cilopentilo, NHCOCOOCH₃ o 2-tetrahidrofurilmetoxi.

El grupo $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ representa preferiblemente NH₂, CH₂NH₂, (CH₂)₂NH₂, (CH₂)₃NH₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, CH₂OH, 10 CH(OH)CH₃, CH(OH)CH₂CH₂, CHO, COCH₃, COOH, COOCH₃, CH₂NHCOOC(CH₃)₃, (CH₂)₂NHCOOC(CH₃)₃, SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, NHSO₂CH(CH₃)₂, un grupo de fórmula $(CH_2)_2 NHSO_2 R^{15}$, en el que R¹⁵ representa CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₂CH₃, (CH₃)₃CH₃, bencilo, CH₂CF₃, 2-metoxycarboniletilo, ciclohexilo, 10-canforilo, 15 fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 1-(2-dimetilamino)naftilo o 2-tienilo, CH(OH)CH₂NHSO₂CH₃, (CH₂)₃NHSO₂CH(CH₃)₂, COCH₂N(OCOC(CH₃)₂SO₂CH₃, COCH₂NHSO₂CH₃, (CH₂)₂NHCOR¹⁵, en la que 20 R¹⁵ representa CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂(CH(CH₃)₂, fenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, bencilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-tienilo, CH=CH, CH=CHCN, OCH₃ o O(CH₂)₃CH₃.

Ejemplos de valores particulares para $(L^a)_n - X^2 - (L^b)_m$ son un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH₂, COCH₂, COCONH, 25 CH(OH)CH₂, CONH, NHCO, NHCONH, CH₂O, OCH₂, OCH₂CONH, CH₂NH,

NHCH₂ y CH₂CH₂, siendo un enlace, CONH y CH₂O especialmente preferidos.

R¹⁴ es preferiblemente un grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, benzotienilo o benzotiazolilo sustituido o no sustituido.

Ejemplos de valores particulares para R¹⁴ son fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 4-hidroxiiminofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-prop-2-enilfenilo, 4-(4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinil)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-bromometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-(2-cianoetenil)fenilo, 4-fenilo, 2-formilfenilo, 3-formilfenilo, 4-formilfenilo, 2-acetilfenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 2-propanoílfenilo, 2-(2-metilpropanoíl)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 2-(1-hidroxietil)fenilo, 3-(1-hidroxietil)fenilo), 4-(1-hidroxietil)fenilo, 2-(1-hidroxipropil)fenilo, 4-(1-hidroxipropil)fenilo, 2-(1-

hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo,
2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-N,N-dietilaminofenilo, 4-
aminometilfenilo, 4-(2-aminoetil)fenilo, 4-(3-
aminopropil)fenilo, 4-carboxifenilo, 4-carbamoílfenilo, 4-N-
5 metilcarbamoílfenilo, 4-N,N-dimetilcarbamoílfenilo, 2-
isopropilaminometilfenilo, 4-terc-
butoxicarbonilaminometilfenilo, 4-(2-
isopropoxycarboxamido)etilfenilo, 4-(2-terc-
butoxicarboxamido)etilfenilo, 4-isopropilsulfonilaminofenilo,
10 4-(2-metanosulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-
(etilsulfonilamino)etilfenilo, 4-(3-
isopropilsulfonilamino)propilfenilo, 4-(1-(2-(2-
propano)sulfonilamino)propil)fenilo, 4-(2-
propilsulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-
15 isopropilsulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-
butilsulfonilamino)etilfenilo, 4-(1-
isopropilsulfonilaminometil)etilfenilo, 4-(1-hidroxi-2-
metanosulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-(2,2,2-
trifluoroetil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
20 ciclohexilsulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-(2,2,2-
trifluoroetil)sulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-N,N-
dimetilaminosulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-
fenilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(2-
fluorofenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-
25 fluorofenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(2-

trifluorometilfenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-
 trifluorometilfenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-
 metoxifenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(1-(5-
 dimetilamino)naftalenosulfonilamino)etilfenilo, 4-(2-(2-
 5 tienil)sulfonilamino)etil)fenilo, 4-(2-benzamidoetil)fenilo,
 4-(2-(4-fluorobenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(3-
 metoxibenzamido)etilfenilo, 4-(2-(3-
 flurobenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(4-
 metoxibenzamido)etilfenilo, 4-(2-(2-
 10 metoxibenzamido)etil)fenilo, 4-(1-(2-(2-
 metoxicarboniletanosulfonilamino)etil)fenilo, 4-(1-(2-(10-
 camforsulfonilamino)etil)fenilo, 4-(1-(2-
 (bencilsulfonilamino)etil)fenilo), 4-(2-
 fenilacetamido)etil)fenilo, 4-
 15 metanosulfonilaminoetanoílfenilo, 4-(N-(terc-butoxi-
 carbonil)metanosulfonilaminoetanoíl)fenilo, 4-(2-(2-
 tienilcarboxamido)etil)fenilo, tien-2-ilo, 5-
 hidroximetiltien-2-ilo, 5-formiltien-2-ilo, tien-3-ilo, 5-
 hidroximetiltien-3-ilo, 5-formiltien-3-ilo, 2-bromotien-3-
 20 ilo, fur-2-ilo, 5-nitrofur-2-ilo, fur-3-ilo, isoxazol-5-ilo,
 3-bromoisoxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, 5-
 trimetilsililisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-
 hidroximetilisoxazol-3-ilo, 5-metil-3-fenilisoxazol-4-ilo,
 5-(2-hidroxietil)isoxazol-3-ilo, 5-acetilisoxazol-3-ilo, 5-
 25 carboxiisoxazol-3-ilo, 5-N-metilcarbamoílisoxazol-3-ilo, 5-

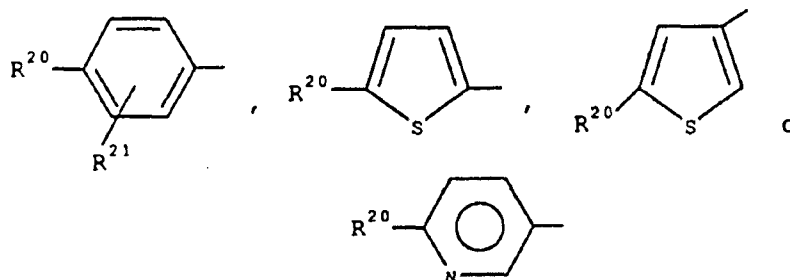
metoxycarbonilisoxazol-3-ilo, 3-bromo[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, tiazol-2-ilo, 4-hidroximetiltiazol-2-ilo, 4-metoxycarboniltiazol-2-ilo, 4-carboxitiazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, 2-sulfhidrilimidazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 5 tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 2-etiltetrazol-5-ilo, 2-isopropiltetrazol-5-ilo, 2-(2-propenil)tetrazol-5-ilo, 2-benciltetrazol-5-ilo, pirid-2-ilo, 5-etoxycarbonilpirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo, 6-cloropiridazin-3-ilo, 6-10 metilpiridazin-3-ilo, 6-metoxipirazin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y quinol-2-ilo.

Ejemplos de grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido representado por R¹ son fenilo, furilo, tienilo (como 3-tienilo) y piridilo (como 3-piridilo) 15 sustituidos o no sustituidos.

Ejemplos de grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido representado por R¹ son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo sustituidos o no sustituidos, siendo preferido ciclohexilo.

20 Más preferiblemente, R¹ representa 2-naftilo o un grupo de fórmula

33



5

en la que

R²⁰ representa halógeno, nitro, ciano, hidroxiiimino,
 10 alquilo(1-10C), alquenilo(2-10C), alquinilo(2-10C),
 cicloalquilo(3-8C), hidroxicicloalquilo(3-8C),
 oxocicloalquilo(3-8C), haloalquilo(1-10C), (CH₂)_xX¹R⁹ en la que
 y es 0 o un número entero de 1 a 4, X¹ representa O, S, NR¹⁰,
 CO, COO, OCO, CONR¹¹, NR¹²CO, NR¹²COCOO, OCONR¹³, R⁹ representa
 15 hidrógeno, alquilo(1-10C), alquenilo(3-10C), alquinilo(3-
 10C), pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o
 cicloalquilo(3-8C) y R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan cada uno
 independientemente hidrógeno o alquilo(1-10C), o R⁹ y R¹⁰, R¹¹,
 R¹² o R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
 20 forman un grupo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o
 morfolino, N-alquil(1-4C)piperazinilo, N-fenilalquil(1-
 4C)piperazinilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridilo,
 piridazinilo, pirimidinilo, dihidrotienilo, dihidrofurilo,
 25 dihidrotiopiranilo, dihidropiranilo, dihidrotiazolilo,

alcoxi(1-4C)carbonildihidrotiazolilo, alcoxi(1-4C)carbonildimetildihidrotiazolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiranilo, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y un
 5 grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH(OH), CONH, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH_2CONH o CH=CH, NHCO, L^a y L^b representan cada uno alquileno(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido
 10 o sustituido con uno o dos grupos halógeno, ciano, alquilo(1-10C), alquenilo(2-10C), alquinilo(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalquenilo(2-10C), fenilo, $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en el que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, $NHSO_2NR^{17}$, NHCONH, OCONR¹⁹ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-10C),
 15 fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), alquenilo(3-10C), alquinilo(3-10C), cicloalquilo(3-8C), canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada
 20 uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-

10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino, y

R^{21} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de
5 halógeno, un grupo alquilo(1-4C) o un grupo alcoxi(1-4C).

Ejemplos de valores particulares para R^{20} son flúor, cloro, bromo, ciano, hidroximinio, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-hidroxiciclopentilo, 3-
10 oxociclopentilo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, acetilo, acetilamino, etilcarboxamido, propilcarboxamido, 1-butanoílamido, terc-butilcarboxamido, acrilóilamido, 2-pirrolidinilcarboxamido, 2-tetrahidrofurilmetoxi, morfolinocarboxamido, metiloxalilamido,
15 ciclopropilcarboxamido, ciclobutilcarboxamido, ciclopentilcarboxamido, ciclohexilcarboxamido, ciclopropilcarbamoílo, ciclopentilcarbamoílo, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidin-1-ilo, N-metilpiperazinil, N-bencilpiperazinil, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo,
20 isoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-4-metoxicarboniltiazol-2-ilo, 4,5-dihidro-4-metoxicarbonil-5,5-dimetiltiazol-2-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo,
25 2,3-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-

diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo,
4-metilfenilo, 4-(4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinil)fenilo,
3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-(2-
cianoetenil)fenilo, 2-formilfenilo, 3-formilfenilo, 4-
5 formilfenilo, 3-acetilfenilo, 4-acetilfenilo, 4-
carboxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-
hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-(1-
hidroxietil)fenilo, 4-(1-hidroxietil)fenilo, 4-(1-
hidroxipropil)fenilo, 2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-N,N-
10 dietilaminofenilo, 4-aminometilfenilo, 4-(2-aminoetil)fenilo,
4-(3-aminopropil)fenilo, 4-(2-acetilaminoetil)fenilo, 4-terc-
butoxicarboxilaminoetil)fenilo, 4-(2-terc-
butoxicarboxilaminoetil)fenilo, bencilsulfonilamino, 4-
isopropilsulfonilaminofenilo, 4-(2-
15 metanosulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
etilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
propilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
butilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
isopropilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(1-hidroxi-2-
20 metanosulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
dimetilaminosulfonilaminoetil)fenilo, 4-(1-(2-(2-
propil)sulfonilaminopropil)fenilo, 4-(2-(2,2,2-
trifluoroetil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
(ciclohexilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-
25 fenilsulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(2-

fluorofenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-fluorofenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(2-trifluorometilfenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-trifluorometilfenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(4-metoxifenil)sulfonilaminoetil)fenilo, 4-(2-(1-(5-dimetilamino)naftalenosulfonilamino)etil)fenilo, 4-(2-(2-tienil)sulfonilamino)etil)fenilo, 4-(2-benzamidoetil)fenilo, 4-(2-(4-fluorobenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(3-metoxibenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(3-fluorobenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(4-metoxibenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(2-metoxibenzamido)etil)fenilo, 4-(2-(2-tienilcarboxamido)etil)fenilo, 4-carbamoílfenilo, 4-metilcarbamoílfenilo, 4-dimetilcarbamoílfenilo, 4-(2-(2-metilpropanamido)etil)fenilo, 4-(2-(3-metilbutanamido)etil)fenilo, benzoílfenilo, benzamido, 2-fluorobenzamido, 3-fluorobenzamido, 4-fluorobenzamido, 2,4-difluorobenzamido, 3-clorobenzamido, 4-clorobenzamido, 4-bromobenzamido, 4-yodobenzamido, 4-cianobenzamido, 3-metilbenzamido, 4-metilbenzamido, 4-etilbenzamido, 4-propilbenzamido, 4-terc-butilbenzamido, 4-vinilbenzamido, 2-trifluorometilbenzamido, 3-trifluorometilbenzamido, 4-trifluorometilbenzamido, 2-fluoro-4-trifluorometilbenzamido, 2-metoxibenzamido, 3-metoxibenzamido, 4-metoxibenzamido, 4-butoxibenzamido, 4-fenilfenilcarboxamido, 4-

bencilcarboxamido, 4-fenoximetilcarboxamido, 2-fluorobencilamino, benciloxi, 2-fluorobenciloxi, 2-hidroxi-2-feniletilo, 2-fluorofenilcarbamoilo, 4-(1-(2-(2-metoxicarboniletanosulfonilamino)etil)fenilo, 4-(1-(2-(10-canforsulfonilamino)etil)fenilo, 4-(1-(2-bencilsulfonilamino)etil)fenilo, 4-(2-fenilacetamido)etil)fenilo, 4-(metanosulfonilaminoetanoil)fenilo, 4-(N-terc-butoxicarbonil)metanosulfonilaminoetanoil)fenilo, 2-tienilcarboxamido, 2-furilcarboxamido, 3-(5-metilisoxazolil)carboxamido, 5-isoxazolcarboxamido, 2-benzotienilcarboxamido, 4-(5-metil-3-fenilisoxazolil)carboxamido, 4-piridilcarboxamido, 2-(5-nitrofuril)carboxamido, 2-piridilcarboxamido, 6-cloro-2-piridil-carboxamido, 2-tienilsulfonamido, 2-tienilmetilamino, 3-tienilmetilamino, 2-furilmetilamino, 3-furilmetilamino, 3-acetilureido y 2-(2-tienil)etilureido.

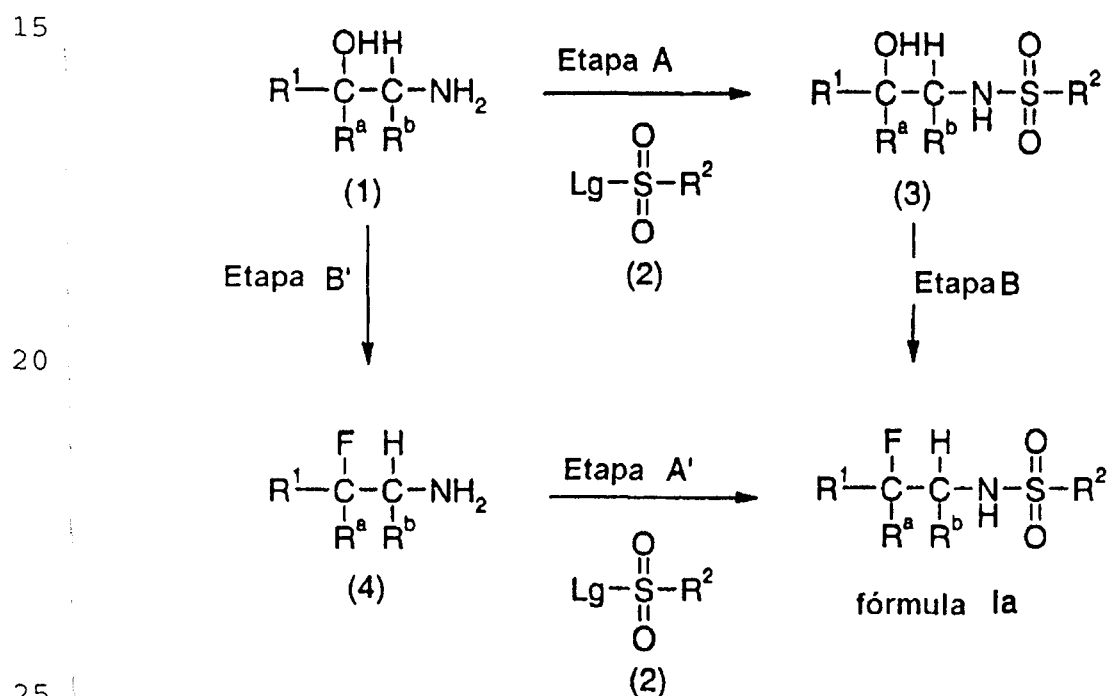
Ejemplos de valores particulares de R^{21} son hidrógeno y cloro. R^{21} es preferiblemente orto respecto a R^{20} .

Ejemplos de valores particulares para R^1 son 2-naftilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamidofenilo, 4-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-isobutilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-ciclopentilfenilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-(2-hidroximetilfenil)fenilo, 4-(4-hidroximetilfenil)fenilo, 4-

(2-furil)fenilo, 4-(3-furil)fenilo, 4-(2-tienil)fenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)fenilo, 4-(piperidin-1-il)fenilo, 3-cloro-4-piperidin-1-ilfenilo, 4-benciloxifenilo, 4-(2-fluorofenilo)fenilo, 4-(3-fluorofenil)fenilo, 4-(2-formilfenil)fenilo, 4-(3-formilfenil)fenilo, 4-(4-formilfenil)fenilo, 4-(4-metilfenil)fenilo y 4-(2-metoxifenil)fenilo.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse siguiendo los diversos procedimientos indicados a continuación. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema I



En el esquema I, etapa A, el compuesto de estructura (1) se combina con el compuesto de estructura (2) en condiciones bien conocidas en la técnica proporcionando el compuesto de estructura (3). Más específicamente, el compuesto (1) se disuelve, por ejemplo, en un disolvente orgánico adecuado. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares. La disolución se trata con un ligero exceso de una base adecuada y después se enfría a una temperatura de alrededor de -78°C a alrededor de 0°C . Ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares. Se añade a la disolución agitada un equivalente del compuesto (2). El término "Lg" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo saliente adecuado. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen Cl, Br, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bencenosulfonilo, para-toluenosulfonilo y similares. Cl es el grupo saliente preferido. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 50°C durante un periodo de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 16 horas. Entonces se aísla el compuesto (3) y se purifica por técnicas bien conocidas en la técnica, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la mezcla se lava con bisulfato de sodio al 10%, se separan las capas y se extrae la capa acuosa varias veces con un disolvente orgánico

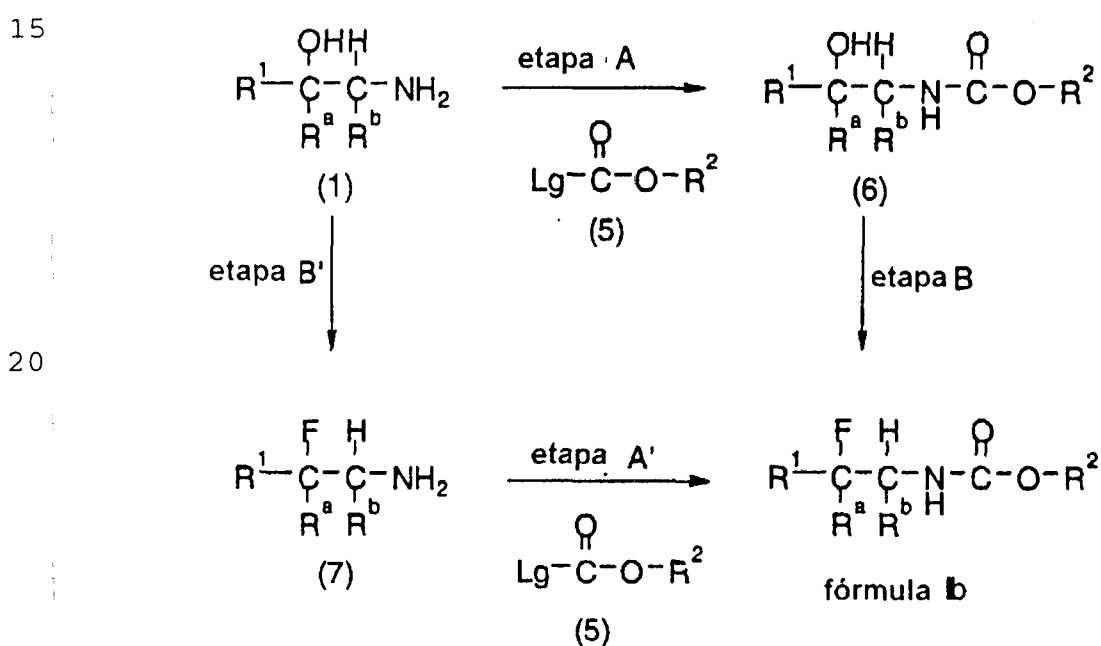
adecuado, como cloruro de metileno. Se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío. Después se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado como acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto (3).

En el Esquema I, etapa B, el compuesto de estructura (3) se fluora en condiciones bien conocidas en la técnica, proporcionando el compuesto de fórmula Ia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (3) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, y se enfría la disolución a alrededor de -78°C en atmósfera inerte, como nitrógeno. A esta disolución se añade lentamente alrededor de un equivalente de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) disuelto en un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno con agitación. Entonces se deja calentar a temperatura ambiente la reacción (alrededor de 22°C) y se aísla y purifica el compuesto de fórmula Ia utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se diluye la reacción con agua y cloruro de metileno. Se separan las capas y se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío proporcionando el compuesto bruto de fórmula Ia. Este material bruto puede purificarse entonces por técnicas

estándar, como recristalización a partir de un eluyente adecuado, o cromatografía ultrarrápida o cromatografía radial (la cromatografía radial se lleva a cabo utilizando un Chromatotron Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto, Ca 94306) sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como hexano/acetato de etilo, proporcionando un compuesto purificado de fórmula Ia.

Como alternativa, en el esquema I etapa B', el compuesto (1) se fluora de manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B anterior con DAST, proporcionando el compuesto de estructura (4). En el esquema I etapa A', el compuesto (4) se convierte en el compuesto de fórmula Ia de manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A anterior.

Esquema II



En el esquema II, etapa A, el compuesto (1) se convierte en el carbamato (6) en condiciones estándar de formación de carbamatos bien conocidas por los conocedores de la técnica. Para ejemplos de condiciones estándar de formación de carbamato véase J. March. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 2ª edición, McGraw Hill Inc. (1977), páginas 382-383, y T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. (1981), páginas 223-248.

Más específicamente, por ejemplo, el compuesto (1) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano o cloruro de metileno y se trata con un equivalente de un compuesto (5) en el que "Lg" representa un grupo saliente adecuado. Ejemplos de grupos salientes adecuados son Cl, Br, I y similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde alrededor de -10°C a alrededor de 50°C, preferiblemente a una temperatura desde alrededor de 0°C a alrededor de 25°C. Después de un periodo de alrededor de 2 horas a alrededor de 12 horas se aísla el carbamato (6) y se purifica mediante técnicas bien conocidas en la técnica, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se diluye la reacción con un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Entonces

el producto bruto puede purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un disolvente adecuado, como acetato de etilo/hexanos, proporcionando el carbamato purificado (6).

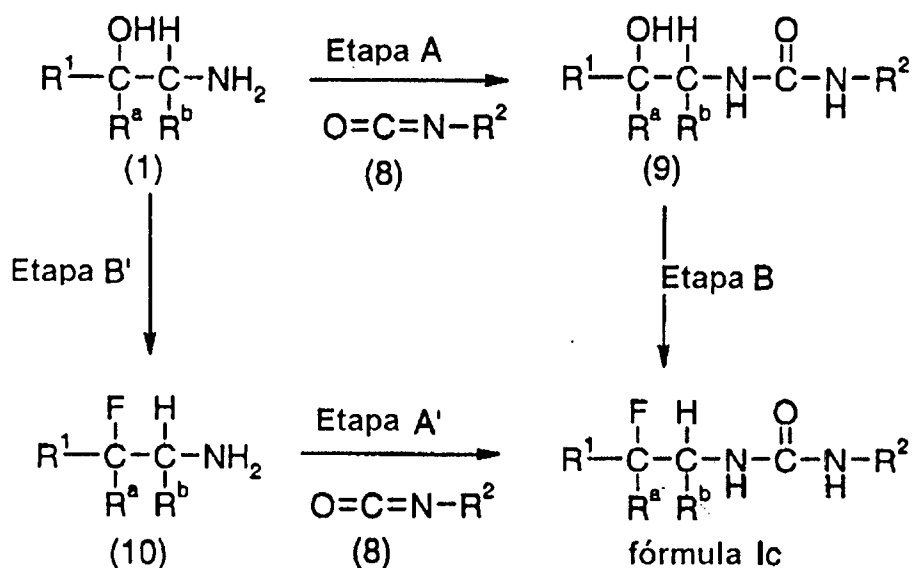
5 En el esquema II, etapa B, el carbamato (6) se convierte en el compuesto de fórmula Ib de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B.

Como alternativa, en el esquema II, etapa B', el compuesto (1) se fluora de manera análoga al procedimiento
10 descrito en la etapa B anterior con DAST, proporcionando el compuesto de estructura (7). En el esquema II, etapa A', el compuesto (7) se convierte en el compuesto de fórmula Ib de manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A anterior.

15

Esquema III

20



25

En el esquema III, etapa A, se prepara la urea (9) a partir del compuesto (1) en condiciones estándar de formación de urea bien conocidas por los conocedores de la técnica. Para ejemplos de condiciones estándar de formación de urea véase J. March. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 2ª edición, McGraw Hill Inc. (1977), página 823, y T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. (1981), páginas 248-49.

Más específicamente, por ejemplo, se disuelve un compuesto de fórmula (1) en un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, y la disolución se trata con alrededor de 1,1 equivalentes de isocianato (8). La reacción puede realizarse a una temperatura de alrededor de -10°C a alrededor de 50°C durante un periodo de alrededor de 2 horas a alrededor de 12 horas, proporcionando la urea (9). La urea (9) puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, la reacción se diluye con un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El producto bruto puede entonces purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexanos, proporcionando la urea purificada (9).

En el esquema III, etapa B, la urea (9) se convierte en el compuesto de fórmula Ic de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B.

Como alternativa, en el esquema III, etapa B', el compuesto (1) se fluora de manera análoga al procedimiento descrito en la etapa B anterior con DAST, proporcionando el compuesto de estructura (10). En el esquema III, etapa A', el compuesto (10) se convierte en el compuesto de fórmula Ic de manera análoga al procedimiento descrito en la etapa A anterior.

Los compuestos de fórmula I en la que R¹ representa un grupo 4-bromofenilo, un grupo 4-yodofenilo o un grupo 4-(triflato)fenilo, pueden convertirse convenientemente en otros compuestos de fórmula I en la que R representa otro grupo fenilo 4-sustituido, en condiciones bien conocidas en la técnica, como mediante reacción con un derivado apropiado de ácido borónico, por ejemplo un derivado de ácido bencenoborónico. Véase por ejemplo la publicación internacional número WO 98/33496, publicada el 6 de agosto de 1998, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia. Más específicamente, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador tetraquis(triarilfosfina) paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) y una base como carbonato de potasio. Los disolventes convenientes para la

reacción incluyen hidrocarburos aromáticos como tolueno. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción está convenientemente en el intervalo de 0 a 150°C, preferiblemente de 75 a 120°C. Los intermedios de bis-
5 aromáticos útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I pueden prepararse por reacción de un compuesto bromoaromático o bromoheteroaromático con un ácido borónico aromático o heteroaromático de manera análoga.

Como alternativa, la reacción de acoplamiento puede
10 llevarse a cabo utilizando diacetato de paladio con un disolvente orgánico adecuado, como n-propanol o acetona. Véase por ejemplo *Organic Synthesis* 1998, 75, 61, Goodson, F.E., Wallow, T.I., Novak, B.M, y *Organic Synthesis* 1998, 75, 53, Huff, B.E., Koenig, T.M., Mitchell, D., Staszak, M.A.,
15 en las que se emplean condiciones de acoplamiento análogas.

El derivado de ácido borónico empleado como material de partida puede prepararse por reacción de un borato de trialquilo, como borato de triisopropilo, con un compuesto organolitio apropiado a temperatura reducida. Por ejemplo,
20 puede prepararse ácido 2-fluorobencenoborónico por reacción de 2-fluorobromobenceno con butil-litio en tetrahidrofurano a alrededor de -78°C proporcionando 2-fluorofenil-litio, y después por reacción de este compuesto organolitio con borato de triisopropilo. Esto es seguido de hidrólisis con
25 HCl acuoso.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I en la que R' representa un grupo 4-bromofenilo, pueden convertirse en un grupo 4-(trimetilestannil)fenilo o 4-(tri-n-butilestannil)fenilo por tratamiento del correspondiente bromuro con un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y hexaalquildiestannano, en el que el grupo alquilo es metilo o n-butilo, en un disolvente aprótico como tolueno, en presencia de una base amina terciaria como trietilamina, a temperaturas en el intervalo de 80 a 140°C, preferiblemente entre 90 y 110°C.

Los compuestos de fórmula I en la que R' representa un grupo 4-(tri-n-butilestannil)fenilo pueden hacerse reaccionar entonces con un bromuro de arilo o heteroarilo, como 2-bromotiofeno-5-carboxaldehído o un yoduro de arilo o heteroarilo o triflato de arilo o heteroarilo, en presencia de un catalizador de paladio(0), como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o un catalizador de paladio(II), como dicloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II), en un disolvente aprótico, como dioxano, a temperaturas en el intervalo de 80 a 140°C, preferiblemente de 90 a 110°C, proporcionando el correspondiente compuesto sustituido con 4-(aril)fenilo o 4-(heteroaril)fenilo.

Los compuestos de fórmula I en la que R' representa un grupo 4-bromofenilo, pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I en la que R' represente un grupo alquil- o

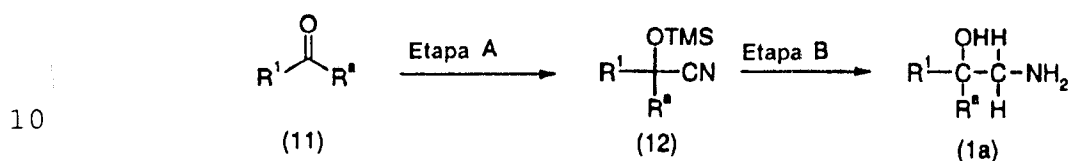
cicloalquilfenilo 4-sustituido, como 4-ciclopentilfenilo, por tratamiento del correspondiente bromuro con un reactivo de Grignard alquílico o cicloalquílico apropiado, como bromuro de ciclopentil-magnesio, en presencia de un catalizador de paladio(II), como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf)), en un disolvente aprótico como dietiléter, a temperaturas en el intervalo entre -78°C a 25°C.

Los compuestos de fórmula I en la que R¹ representa un grupo 4-bromofenilo, pueden convertirse en un grupo carboxialdehídofenil(formilfenilo) 4-sustituido por reacción del correspondiente bromuro con el gas monóxido de carbono que se burbujea en la reacción a presión atmosférica en presencia de un catalizador de paladio(II), como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y formiato de sodio en un disolvente aprótico, como dimetilformamida, a temperaturas en el intervalo entre 70°C y 110°C, preferiblemente a 90°C.

Los compuestos de fórmula I, en la que R¹ representa un grupo 4-hidroxifenilo, pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I, en la que R¹ represente un grupo alcoxi, por tratamiento del correspondiente grupo hidroxifenilo con un haluro de alquilo apropiado, como bromuro de bencilo, en presencia de hidruro de sodio en un disolvente aprótico como dimetilformamida a temperaturas en el intervalo de 25°C a 100°C, preferiblemente de 50°C a 90°C.

Los compuestos de estructura (1a) pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito en el esquema IV. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para los conocedores de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema IV



TMS= trimetilsililo

En el esquema IV, etapa A, el compuesto de estructura (11) se convierte en el compuesto de estructura (12) en condiciones estándar. Por ejemplo, véase Greenlee y Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983). Por ejemplo, el compuesto (11) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano seco, que contiene 18-corona-6 en exceso y cianuro de potasio en exceso. A esta mezcla se añade a temperatura ambiente gota a gota alrededor de 1,2 equivalentes de cianotrimetilsilano. La mezcla de reacción se deja agitar durante alrededor de 1 a 4 horas proporcionando el compuesto (12). El compuesto (12) se lleva entonces directamente a la etapa B sin aislamiento.

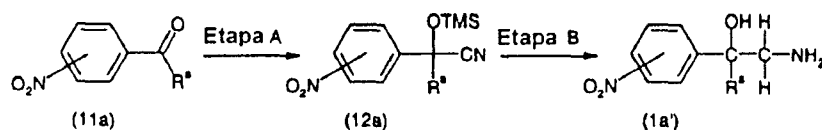
Como alternativa, en el esquema IV, etapa A, por ejemplo el compuesto (11) se combina con una cantidad catalítica de yoduro de zinc seguido por una lenta adición de cianuro de trimetilsililo en exceso, con generación de calor. La
5 disolución resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante alrededor de 8 a 16 horas. Después, la mezcla se diluye con un disolvente orgánico adecuado, como cloroformo, se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio
10 anhidro, se filtra y se concentra a vacío proporcionando el compuesto (12).

En el esquema IV, etapa B, el compuesto (12) se convierte en el compuesto de estructura (1a). Por ejemplo, el compuesto (11) preparado anteriormente, todavía en
15 disolución, se trata con una disolución de alrededor de 1,4 equivalentes de borano en dimetilsulfuro. Después se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante alrededor de 16 horas y después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata cuidadosamente con HCl anhidro en metanol,
20 y se deja agitar durante alrededor de 1 hora. Se aísla el producto (1a) y se purifica utilizando técnicas y procedimientos estándar. Por ejemplo, se elimina el disolvente a vacío y se tritura el residuo con un disolvente orgánico adecuado, como metil-terc-butiléter y se recoge el
25 sólido por filtración. Se suspende entonces el sólido en una

mezcla cloruro de metileno/tetrahidrofurano (1:2,4) y se trata con NaOH 1N hasta alcanzar un pH de 12,3. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera. Se concentra la fase orgánica a vacío y se tritura el residuo con dietiléter proporcionando el compuesto purificado (1a). El compuesto (1a) se utiliza entonces en los esquemas I, II y III de manera análoga a los procedimientos descritos para el compuesto (1).

Más específicamente, los compuestos de estructura (1a') pueden prepararse como se describe en el esquema V. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema V



20

En el esquema V, etapa A, el compuesto de estructura (11a) se convierte en el compuesto de estructura (12a) de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema IV, etapa A.

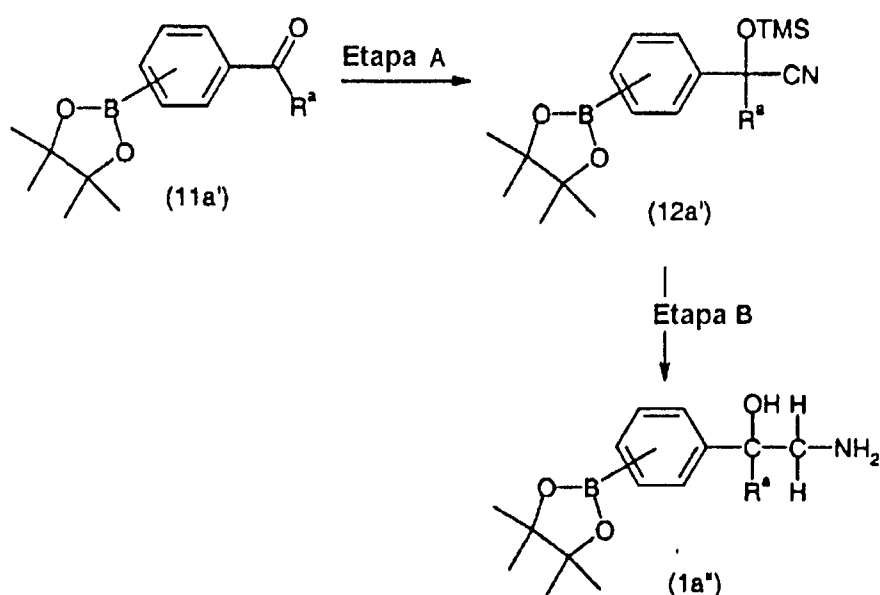
25

En el esquema V, etapa B, el compuesto de estructura

(12a) se convierte en el compuesto de estructura (1a') de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema IV, etapa B. El compuesto (1a') puede convertirse entonces en sulfonamida, carbamato o urea de manera análoga a los procedimientos descritos en los esquemas I, II y III anteriores. La sulfonamida, el carbamato o la urea resultantes pueden entonces fluorarse con DAST de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente en los esquemas I, II y III. El producto fluorado resultante con un sustituyente nitro en el grupo fenilo, puede hidrogenarse en condiciones estándar bien conocidas para el conocedor de la técnica, proporcionando el correspondiente compuesto amino sustituido. Por ejemplo véase J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", segunda edición, 1977, 1968 McGraw-Hill, Inc., páginas 1125-1126.

Además, los compuestos de estructura (1a'') pueden prepararse según se describe en el esquema Va. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

54

Esquema Va

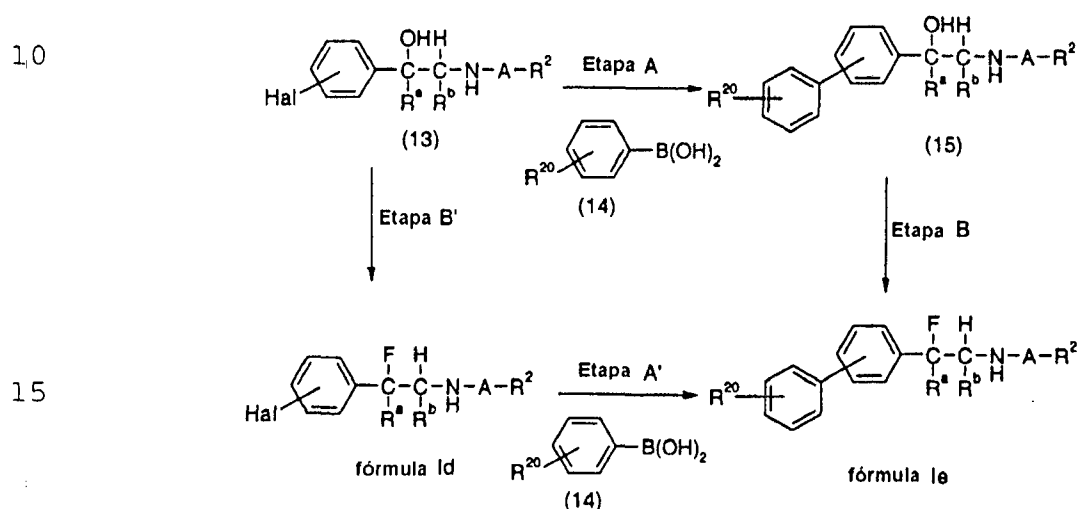
En el esquema Va, etapa A, el compuesto de estructura (11a') se convierte en el compuesto de estructura (12a') de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema IV, etapa A.

En el esquema Va, etapa B, el compuesto de estructura (12a') se convierte en el compuesto de estructura (1a'') de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema IV, etapa B. El compuesto (1a'') puede convertirse entonces en sulfonamida, carbamato o urea de manera análoga a los procedimientos descritos en los esquemas I, II y III anteriores. La sulfonamida, el carbamato o la urea resultantes pueden entonces fluorarse con DAST de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente en los

esquemas I, II y III.

Los compuestos de fórmula I y fórmula Ie pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito en el esquema VI. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema VI



En el esquema VI, etapa A, el compuesto de estructura (13) se acopla con el compuesto de estructura (14) en condiciones estándar proporcionando un compuesto de estructura (15). Por ejemplo, el compuesto (13) se combina con alrededor de 1,5 equivalentes de compuesto (14), alrededor de 1,5 equivalentes de carbonato de potasio, y alrededor de 0,06 equivalentes de

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, como dioxano/agua (3:1). La mezcla se calienta entonces a alrededor de 100°C durante alrededor de 18 horas. Después se enfría la reacción y se
5 aisla y se purifica el compuesto (15) utilizando técnicas y procedimientos estándar, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción un un disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lavan con agua, se
10 secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío. Después se purifica el material bruto por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como hexano/acetato de etilo, proporcionando el compuesto (15) purificado.

15 En el esquema VI, etapa B, el compuesto (15) se fluora en condiciones estándar proporcionando el compuesto de fórmula Ie. Por ejemplo, el compuesto (15) se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno y se añade alrededor de un equivalente de DAST a alrededor de
20 -78°C con agitación y en atmósfera de nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se aisla y purifica el compuesto de fórmula Ie utilizando técnicas estándar, como técnicas de extracción y cromatografía. Por ejemplo, se diluye la mezcla de reacción con agua y un disolvente
25 orgánico adecuado, como cloruro de metileno. Se separan las

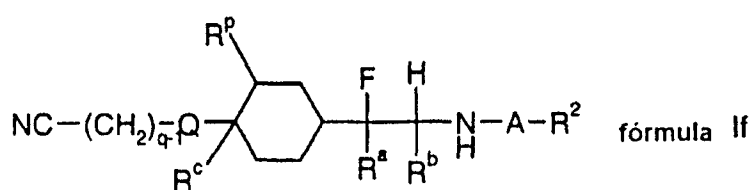
capas y se lava la capa orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Entonces se purifica el material bruto por cromatografía sobre gel del sílice con un eluyente adecuado, como
5 hexano/acetato de etilo, proporcionando el compuesto de fórmula Ie purificado.

Como alternativa, en el esquema VI, etapa B', se fluora el compuesto (13) proporcionando el compuesto de fórmula Id de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente en
10 la etapa B.

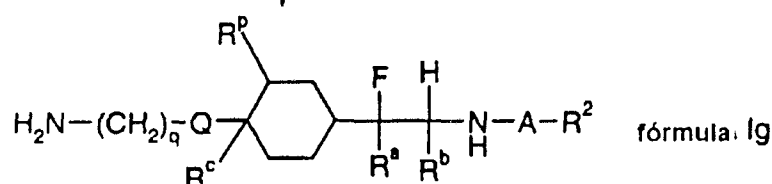
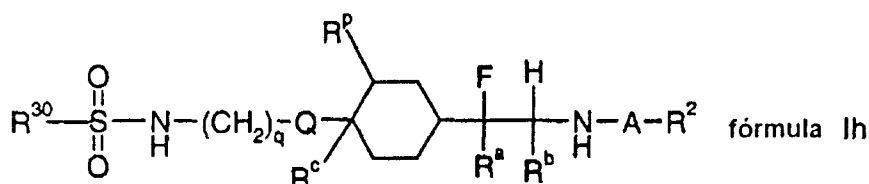
Además, en el esquema VI, etapa A', el compuesto de fórmula Id se convierte en el compuesto de fórmula Ie de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente en la etapa A.

15 Más específicamente, los compuestos de fórmula Ig e Ih pueden prepararse como muestra el esquema VII. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para los conocedores de la técnica, por ejemplo véase la solicitud de patente estadounidense número de serie 09/251058, presentada
20 el 23 de febrero de 1999, que corresponde esencialmente con la solicitud internacional de patente n° PCT/US99/03449, presentada el 18 de febrero de 1999, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencias. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se
25 definieron anteriormente.

Esquema VII



Etapa A

Etapa B
 $\text{R}^{30}\text{SO}_2\text{Cl}$ 

En el esquema VII, etapa A, el compuesto de fórmula If en la que Q representa un cicloalquilo(3-8C), un grupo aromático sustituido o no sustituido, como fenilo, o un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, R^c representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(1-4C), alcoxi(1-4C)carbonilo o, junto con R^p, un enlace, R^p representa hidrógeno, hidroxilo, o, junto con R^c, un enlace, q es un número entero entre 1, 2, 3 o 4, R₃₀ representa alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fluoroalquilo(1-6C), cloroalquilo(1-6C), alqueno(2-6C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi (1-4C), alquil(1-

4C)fenilo, en el que el grupo fenilo no está sutituido o está sutituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), y los sustituyentes restantes se definen como anteriormente; se convierte en la amina de fórmula Ig en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto If se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano y se calienta a reflujo. Se añade a la disolución a reflujo alrededor de 1,1 equivalentes de reactivo borano, como el complejo dimetilsulfuroborano.

10 Después se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante alrededor de 1 a 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y después se trata con HCl 6N. La reacción se vuelve a calentar a reflujo durante aproximadamente 1 hora, se enfría y se ajusta el pH a alrededor de pH 10 con hidróxido de sodio

15 acuoso. El producto, el compuesto Ig, se aísla y purifica mediante técnicas estándar como extracción y cromatografía.

Por ejemplo, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, como diclorometano. Se combinan los extractos orgánicos, se secan

20 sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a vacío proporcionando la fórmula Ig.

En el esquema VII, etapa B, el compuesto de fórmula Ig se sulfonila proporcionando el compuesto de fórmula Ih en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el

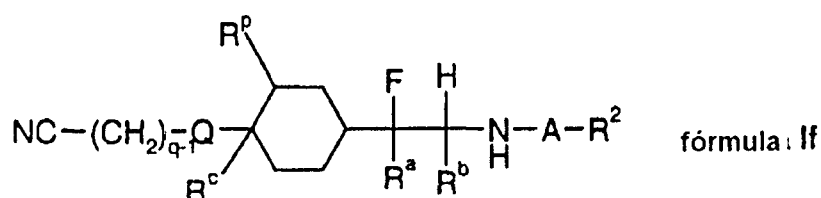
25 compuesto Ig se disuelve en un disolvente orgánico adecuado,

como diclorometano, seguido por adición de alrededor de 1,05 equivalentes de trietilamina. La disolución se enfría a alrededor de 0°C y se trata con alrededor de 1,05 equivalentes de un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula
5 $R^{30}SO_2Cl$, como cloruro de metanosulfonilo. La reacción se deja entonces calentar a temperatura ambiente más de 2 horas con agitación. Se aísla el producto, el compuesto Ih, y se purifica utilizando técnicas bien conocidas por los conocedores de la técnica, como extracción y cromatografía.

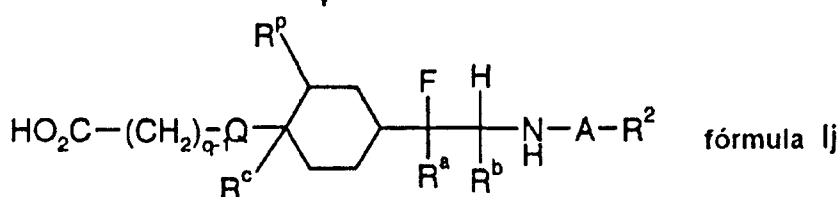
10 Por ejemplo, se diluye entonces la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, como diclorometano y bisulfato de sodio acuoso al 10%. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con diclorometano. Se combinan entonces la capa orgánica y los extractos, se secan sobre
15 sulfato de sodio anhidro, se filtran y concentran a vacío, proporcionando el compuesto Ih. El compuesto Ih puede entonces purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto purificado Ih.

20 Más específicamente, los compuestos de fórmula Ij e Ik pueden prepararse como muestra el esquema VIII. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

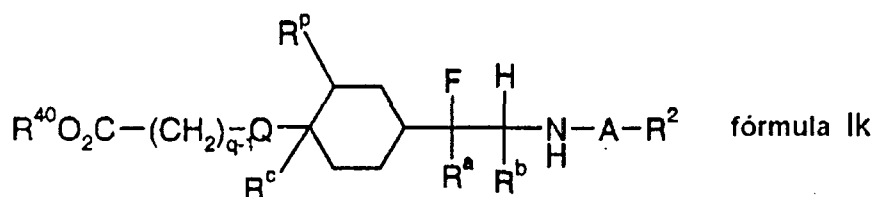
61

Esquema VIII

Etapa A



Etapa B

 $\downarrow \text{R}^{40}\text{OH}$ 

En el esquema VIII, etapa A, el compuesto de fórmula If puede hidrolizarse en condiciones estándar proporcionando el compuesto de fórmula Ij. Por ejemplo, se disuelve el compuesto If en un disolvente orgánico adecuado, como dioxano y se trata con una base adecuada, como hidróxido de sodio. Después se calienta la mezcla de reacción a alrededor de 100°C durante alrededor de 24 horas. Se enfría entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se acidifica con bisulfato de sodio al 10%. Se aísla entonces el compuesto Ij y se purifica mediante técnicas bien conocidas en la técnica,

coom extracción y cromatografía.

Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a vacío proporcionando el compuesto Ij. El compuesto Ij puede purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como metanol/cloroformo.

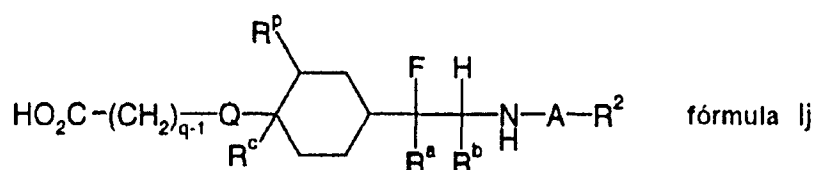
En el esquema VIII, etapa B, el compuesto de fórmula Ij puede esterificarse en condiciones bien conocidas en la técnica proporcionando el compuesto de fórmula Ik. Por ejemplo, el compuesto Ij se disuelve en un disolvente orgánico adecuado de fórmula $R^{40}OH$, en la que R^{40} representa alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fluoroalquilo(1-6C), cloroalquilo(1-6C), alquenilo(2-6C), alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), alquil(1-4C)fenilo en el que el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), como etanol, y se burbujea HCl gas en la disolución hasta que la mezcla se satura. Entonces se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante alrededor de 24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra a vacío. Se añade más etanol al residuo y se vuelve a concentrar la mezcla a vacío proporcionando el éster etílico del compuesto Ik. El

compuesto Ik puede entonces purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano.

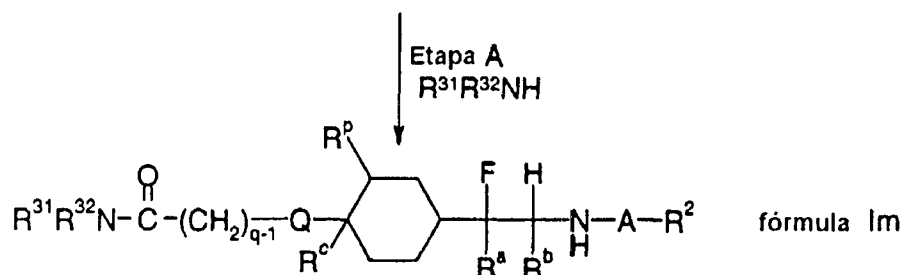
Más específicamente, los compuestos de fórmula Im pueden prepararse como muestra el esquema IX. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema IX

10



15



En el esquema IX, etapa A, se convierte fácilmente un compuesto Ij en la amida de fórmula Im en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto Ij en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano, y se trata con un exceso de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante alrededor de 16 horas y después se concentra a vacío. El residuo se disuelve después en un disolvente

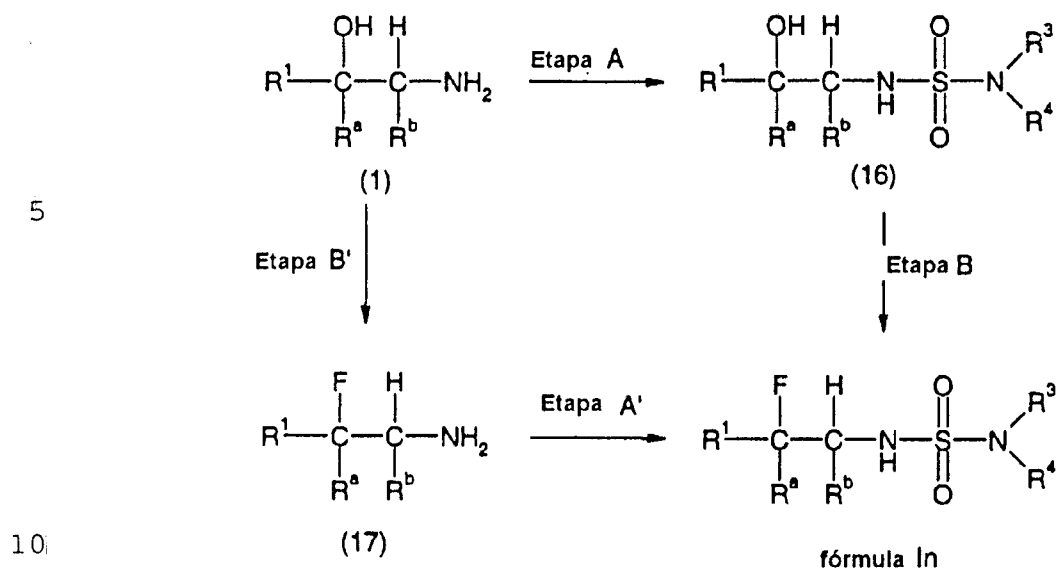
orgánico adecuado, como cloruro de metileno.

Se añade la disolución a una disolución de un equivalente de una amina adecuada de fórmula $R^{31}R^{32}NH$, en la que R^{31} y R^{32} representan independientemente alquilo(1-4C) o, junto con el
5 átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, hexahidroazepinilo u octahidroazocinilo, como dimetilamina en diclorometano con agitación. La mezcla se agita alrededor de 2 horas a alrededor de 0°C y después se
10 añade bisulfato de sodio acuoso al 10%. Se aísla entonces el compuesto Im y se purifica mediante técnicas bien conocidas en la técnica, como extracción y cromatografía ultrarrápida.

Por ejemplo, se extrae la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, se
15 combinan los extractos orgánicos, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío proporcionando el compuesto Im. Este puede purificarse entonces por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano
20 proporcionando el compuesto purificado Im.

Los compuestos de fórmula In pueden prepararse como muestra el esquema X. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa,
25 son como se definieron anteriormente.

Esquema X



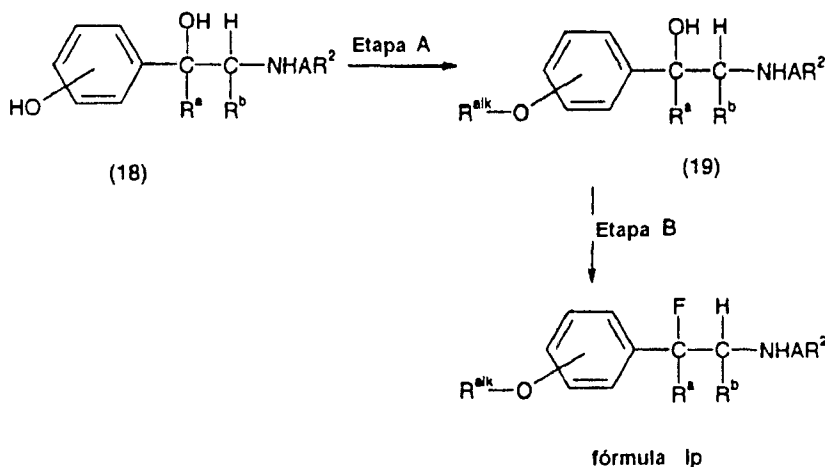
En el esquema X, etapa A, se combina un compuesto de estructura (1) con un compuesto de f\u00f3rmula $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ en condiciones est\u00e1ndar proporcionando el compuesto de estructura (16). Por ejemplo, se disuelve el compuesto (1) en un disolvente org\u00e1nico adecuado, como tetrahidrofurano y se trata con alrededor de un equivalente de una base adecuada, como DBU, a alrededor de 0\u00b0C. La soluci\u00f3n se trata entonces con alrededor de un equivalente de un compuesto de f\u00f3rmula $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$. Se deja calentar entonces la reacci\u00f3n a temperatura ambiente y se agita durante alrededor de 4 a 16 horas. Despu\u00e9s, se concentra la reacci\u00f3n a vac\u00edo proporcionando el producto bruto (16) que pueden purificarse mediante cromatograf\u00eda sobre gel de s\u00edlice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano.

En el esquema X, etapa B, se convierte el compuesto (16) en el compuesto de fórmula In de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B.

Como alternativa, en el esquema X, etapa B', se fluora el compuesto (1) de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B, con DAST proporcionando el compuesto de estructura (17). En el esquema X, etapa A', el compuesto (17) se convierte en el compuesto de fórmula In de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente en la etapa A.

Los compuestos de fórmula Ip pueden prepararse como muestra el esquema XI. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

67

Esquema XI

10

En el esquema XI, etapa A, se alquila el fenol de estructura (18) con un agente alquilante adecuado de estructura $\text{R}^{\text{alk}}\text{-Hal}$ en condiciones estándar en la que Hal es

15 Br o Cl, y R^{alk} es un grupo aromático no sustituido o sustituido, un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C) o alquino(2-10C); proporcionando el compuesto de estructura (19). Por

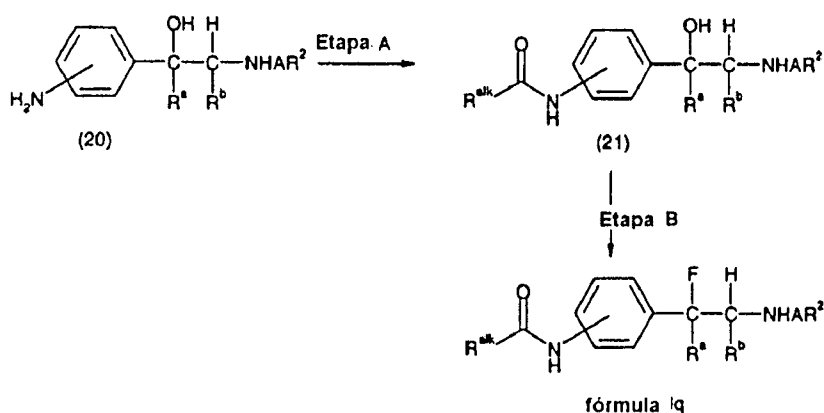
20 ejemplo, se añade el compuesto (18) a alrededor de un equivalente de una base adecuada, como hidruro de sodio, en un disolvente orgánico adecuado, como dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción durante alrededor de 30 minutos a temperatura ambiente y se trata con alrededor de un

25 equivalente de un agente alquilante $\text{R}^{\text{alk}}\text{-Hal}$ adecuado, seguido

por adición de yoduro de sodio. La reacción se calienta a alrededor de 100°C durante alrededor de 2 horas y después se enfría. La reacción se diluye con agua, se extrae con un disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo, se combinan los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran proporcionando el compuesto bruto (19). El material bruto puede purificarse por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano.

10 En el esquema XI, etapa B, el compuesto (19) se fluora de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B, con DAST proporcionando el compuesto de fórmula Ip.

Los compuestos de fórmula Iq pueden prepararse como muestra el esquema XII. Los reactivos y materiales de partida
15 están fácilmente disponibles para el conocedor de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se definieron anteriormente.

Esquema XII

En el esquema XII, etapa A, se convierte el compuesto de estructura (20) en la amida de estructura (21) en condiciones estándar de acoplamiento amida bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se disuelve el compuesto (20) en un disolvente orgánico adecuado, como cloruro de metileno, y se trata con una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP), alrededor de 1,6 equivalentes de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, y alrededor de un equivalente de un ácido adecuado de fórmula $\text{R}^{\text{alq}}\text{COOH}$. R^{alq} es un grupo aromático no sustituido o sustituido, un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo(5-8C) no sustituido o sustituido, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C) o alquino(2-10C). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor

15

20

25

de 4 a 64 horas y se vierte en agua. La mezcla de reacción inactivada se extrae entonces con un disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío proporcionando el producto bruto (21). El material bruto puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano.

Como alternativa, en la etapa A, el compuesto 20 se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, como tetrahidrofurano, añadiendo alrededor de 1,2 equivalentes de trietilamina. Después se trata la disolución gota a gota con alrededor de un equivalente de un cloruro de ácido de fórmula $R^{alq}COCl$. R^{alq} es un grupo aromático no sustituido o sustituido, un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo(5-8C) no sustituido o sustituido, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C) o alquino(2-10C). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 2 a 24 horas y se vierte en agua. La mezcla de reacción inactivada se extrae entonces con un disolvente orgánico adecuado, como acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío proporcionando el producto bruto (21). El material bruto puede purificarse mediante cromatografía sobre gel de sílice

con un eluyente adecuado, como acetato de etilo/hexano.

En el esquema XII, el compuesto (21) se fluora de manera análoga al procedimiento descrito en el esquema I, etapa B, con DAST, proporcionando el compuesto de fórmula Iq.

5 La capacidad de los compuestos de fórmula I de potenciar la respuesta mediada por un receptor de glutamato puede determinarse utilizando tintes indicadores de calcio fluorescentes (Molecular Probes, Eugene Oregon, Fluo-3) y por medida del eflujo de calcio provocado por glutamato en
10 células HEK293 transfectadas con GluR4B, como se describe con más detalle a continuación.

En un ensayo se preparan placas de 96 pocillos que contenían monocapas confluentes de células HEK293 que expresan establemente GluR4B humana (obtenida como se
15 describe en la publicación de solicitud de patente europea número EP-A1-583917). Se desecha el medio de cultivo del tejido en los pocillos y se lava cada pocillo una vez con 200 μ l de tampón (glucosa 10 mM, cloruro de sodio 138 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de calcio
20 5 mM, ácido N-[2-hidroxietil]piperazin-N-[etanosulfónico] 10 mM, a pH 7,1-7,3). Se incuban las placas durante 60 minutos en la oscuridad con tinte Fluo3-AM 20 μ M (obtenido de Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon) en tampón en cada pocillo. Después de la incubación se lava cada pocillo con
25 100 μ l de tampón, se añaden 200 μ l de tampón y se incuban los

pocillos durante 30 minutos.

Las disoluciones de uso en el ensayo se preparan también como se indica a continuación. Se preparan diluciones 30 μM , 10 μM , 3 μM y 1 μM del compuesto de ensayo utilizando tampón a partir de una disolución 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO. Se prepara una disolución de ciclotiazida 100 μM por adición de 3 μl de ciclotiazida 100 mM a 3 ml de tampón. Se prepara la disolución tampón control por adición de 1,5 μl de DMSO a 498,5 μl de tampón.

10 Cada ensayo se lleva a cabo como se indica a continuación. Se desechan 200 μl de tampón control en cada pocillo y se sustituyen por 45 μl de disolución tampón control. Se toma una medida de fluorescencia de referencia utilizando un fluorímetro FLUOROSKAN II (obtenido de
15 Labsystems, Needham Heights, MA, EE.UU, una división de Life Sciences International Plc.). Se elimina entonces el tampón y se sustituye por 45 μl de tampón y 45 μl del compuesto de ensayo en tampón en los pocillos apropiados. Se toma una segunda lectura de fluorescencia 5 minutos después de la
20 incubación. Se añaden 15 μl de disolución de glutamato 400 μM a cada pocillo (concentración final de glutamato 100 μM) y se toma una tercera medida. Se determinan las actividades de las soluciones de ciclotiazido y de los compuestos de ensayo sustrayendo la segunda lectura de la tercera
25 (fluorescencia debida a la adición de glutamato en presencia

o ausencia del compuesto de ensayo o ciclotiazida) y se expresan con respecto al aumento de fluorescencia producido por ciclotiazida 100 μ M.

En otro ensayo, se utilizan células HEK293 que expresan
5 establemente GluR4 humano (obtenido como se describe en la publicación de la solicitud de patente europea número EP-A1-0583917) en la caracterización electrofisiológica de los potenciadores del receptor AMPA. La disolución de registro extracelular contiene NaCl 140 mM, KCl 5 mM, HEPES 10 mM,
10 MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM, pH= 7,4 con NaOH, 295 mOsm kg⁻¹. La disolución de registro intracelular contiene CsCl 140 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES (ácido (N-[2-hidroxietil]piperazino-N-1-[2-etanosulfónico) 10 mM, EGTA (ácido (etilen-bis-(oxietilen-nitrilo)tetraacético) 10 mM,
15 pH =7,2 con CsOH, 295 mOsm kg⁻¹. Con estas disoluciones, las pipetas de registro tienen una resistencia de 2-3 M Ω . Utilizando la técnica de fijación de voltaje en célula completa (Hamill et al. (1981) Pflügers Arch., 391:85-100), las células se fijan por voltaje a -60 mV y se provocan
20 respuestas de corriente de control ante glutamato 1 mM. Se determinan las respuestas ante glutamato 1 mM en presencia del compuesto de ensayo. Se consideran los compuestos activos si, a una concentración de ensayo 10 μ M o menor, producen un aumento superior al 10% del valor de la corriente provocada
25 por glutamato 1 mM.

Para determinar la potencia de los compuestos de ensayo se aumenta la concentración del compuesto de ensayo, tanto en la disolución de baño como en la aplicada junto con el glutamato, en unidades semilogarítmicas hasta observar el
5 máximo efecto. Los datos recogidos de esta manera se ajustan a la ecuación de Hill, proporcionando un valor de EC_{50} , indicativo de la potencia del compuesto de ensayo. Se determina la reversibilidad de la actividad del compuesto de ensayo por evaluación de las respuestas control a glutamato
10 1 mM. Una vez se restablecen las respuestas control al ensayo con glutamato, se determina la potenciación de estas respuestas por ciclotiazida 100 μ M mediante su inclusión en tanto en la disolución de baño como en la disolución que contiene glutamato. De esta manera puede determinarse la
15 eficacia del compuesto de ensayo relativa a la de los ciclotiazida.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un
20 diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Al preparar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo
25 estará normalmente mezclado con un vehículo, o diluido en un

vehículo, o incluido en un vehículo, y puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser material sólido, semisólido o líquido el que actúe como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir además agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la

técnica.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis desde alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg, más preferiblemente desde alrededor de 5 mg a alrededor de 300 mg (por ejemplo 25 mg) del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente adecuado. Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Formulación 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparan utilizando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/ cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón, secado	200
Estearato de magnesio	10
Total	460

77

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan las cápsulas de gelatina dura con cantidades de 460 mg de dicha mezcla.

Formulación 2

- 5 Los comprimidos que contienen cada uno 60 mg de compuesto activo se preparan como sigue:

		Cantidad (mg/comprimido)
	Ingrediente activo	60
	Almidón	45
10	Celulosa microcristalina	35
	Polivinilpirrolidona	4
	Carboximetilalmidón de sodio	4,5
	Estearato de magnesio	0,5
	Talco	1
15	Total	150

El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un filtro US de trama n° 45 y se mezclan completamente. La disolución de polivinilpirrolidina se
20 mezcla con el polvo resultante, que se pasa a través de un filtro US de trama n° 14, Los gránulos así producidos se secan a 50°C y se pasan a través de un filtro US de trama n°

18. Se añaden a los gránulos carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio y talco, previamente pasados a través de un filtro US de trama n° 60, los cuales se comprimen, después de mezclarlos, en una máquina de compresión para
5 proporcionar comprimidos de 150 mg de peso.

Como se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero, como un ratón, conejillo de Indias, rata, perro o humano. Se comprende que el paciente preferido es un humano.

10 Como se utiliza en la presente, los términos "tratamiento" o "tratar" significan cada uno aliviar los síntomas, eliminar la causa de manera temporal o permanente, o prevenir o retrasar la aparición de síntomas del trastorno indicado. Como tales, los procedimientos de esta invención
15 comprenden tanto la administración terapéutica como la profiláctica.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I que es eficaz, por administración de una dosis simple o
20 múltiple a un paciente, para tratar a un paciente que sufra el mencionado trastorno.

La cantidad eficaz puede determinarla fácilmente el facultativo a cargo, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y por observación de los resultados
25 obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la

cantidad eficaz o dosis, el facultativo a cargo considera una serie de factores, incluyendo, pero no limitándose a ellos: la especie de mamífero, su tamaño, edad, y estado general de salud, el trastorno o enfermedad específico implicado, el
5 grado, implicación o gravedad del trastorno o enfermedad particular, la respuesta del paciente individual, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosificación seleccionado, el uso
10 de medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

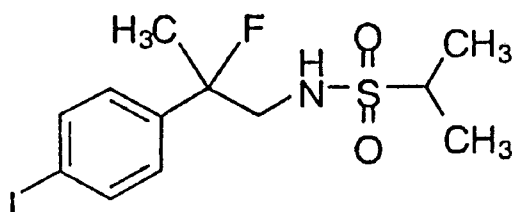
Los compuestos pueden administrarse por una serie de vías, incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Como alternativa, el compuesto puede administrarse por
15 infusión continua. Una dosis diaria típica contendrá desde alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg del compuesto activo de la invención. Preferiblemente, las dosis diarias serán desde alrededor de 0,05 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, más preferiblemente desde alrededor de 0,1 mg/kg
20 a alrededor de 25 mg/kg.

Los siguientes ejemplos y preparaciones representan síntesis típicas de los compuestos de fórmula I como se describen de forma general anteriormente. Estos ejemplos son tan sólo ilustrativos y no pretenden limitar la invención de
25 ninguna manera. Los reactivos y materiales de partida están

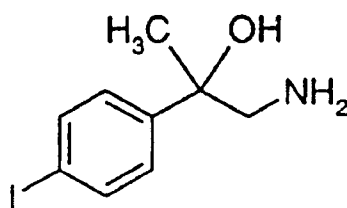
fácilmente disponibles para un conocedor de la técnica. Como se utilizan en la presente, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "l" se refiere a litros, "ml" se refiere a mililitros, " μ l" se refiere a microlitros, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "kPa" se refiere a kilopascales, "min" se refiere a minutos, "h" se refiere a horas, " $^{\circ}$ C" se refiere a grados Celsius, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, " R_f " se refiere al factor de retención; " R_t " se refiere a tiempo de retención, " δ " se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "ac" se refiere a acuoso, "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo, "metil DAST" se refiere a trifluoruro de dimetilaminoazufre, "DAST" se refiere a trifluoruro de dietilaminoazufre, "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, y "t.a." se refiere a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

Preparación de [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)-sulfonil]amina



Preparación de 1-amino-2-(4-yodofenil)propan-2-ol



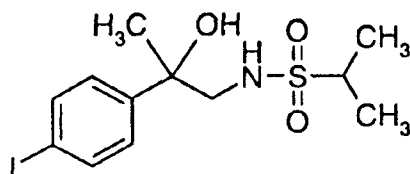
Esquema IV, etapa A: El derivado trimetilsilil-protegido
15 cianhidrina de 4-yodoacetofenona se preparó *in situ* siguiendo
generalmente el procedimiento descrito por Greenlee y
Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983). De acuerdo
con esto, el cianotrimetilsilano (21,4 g, 0,216 mol) se
añadió gota a gota durante más de 5 minutos a una disolución
20 seca a temperatura ambiente que contiene 4-yodoacetofenona
(44,3 g, 0,180 mol), 18-corona-6 (1,6 g, 6,1 mmol) y KCN
(1,17 g, 0,018 mol) en THF (100 ml). La disolución resultante
se dejó con agitación durante 2,5 h. El análisis TLC (3:7
EtOAc/Hexanos) mostró el consumo de la acetofenona de
25 partida.

Esquema IV, etapa B: Una disolución 10 M de borano en dimetilsulfuro (25 ml, 0,25 mol) se añadió rápidamente a la disolución de reacción y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl al 10 % (en peso) anhidro en metanol lentamente durante más de 1 h (EVOLUCIÓN DE GAS). La disolución se dejó agitar durante una hora más y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título bruto en forma de un sólido blanco y de la sal clorhidrato.

Esta sal se trituró con metil t-butil éter y se filtró. La base libre se preparó añadiendo NaOH 1 N a una suspensión de la sal HCl en CH₂Cl₂ (150 ml) y THF (350 ml) hasta que se logró un pH 12,3. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml). La fase orgánica que contenía la amina libre se concentró a presión reducida y los sólidos resultantes se trituraron con dietil éter (30 ml) para producir el compuesto intermedio del título (35,6 g, 71,3%) en forma de un polvo blanquecino tras el secado a vacío. RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,68 (d, 2H, J=8,4), 7,24 (d, 2H, J=8,7), 2,78 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

Preparación de [2-hidroxi-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)-sulfonil]amina

83



5 Esquema I, etapa A: En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadió gota a gota cloruro de 2-propanosulfonilo (1,60 g, 0,011 mol) a 1-amino-2-(4-yodofenil)propan-2-ol (2,77 g, 0,01 mol) en 125 ml de CH_2Cl_2 , mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de
 10 nitrógeno. La reacción después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la mezcla se vertió en H_2O y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío
 15 reducido. El semi-sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el dispositivo Prep. LC-2000 y eluyendo con un disolvente de hexano/ EtOAc 3:1 para producir el compuesto intermedio del título (744 mg, 19%) en forma de un material sólido. FDMS (Espectrometría de
 20 masas de desorción de campo) 382 (M^+).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ I:

Teórico: C, 37,61 H, 4,73 N, 3,65

Encontrado: C, 38,08 H, 4,26 N, 3,55

Preparación alternativa del compuesto del título

Esquema I, etapa A: En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 2,10 g de cloruro de propanosulfonilo a 2,77 g de 1-amino-2-(4-yodofenil)propan-2-ol y 2,30 g de DBU en CH_2Cl_2 (150 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y la capa orgánica se lavó dos veces con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir un aceite viscoso. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de metileno/metanol 19:1 para producir el compuesto intermedio del título (1,0 g, 31%) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 382 (M^+-1).

Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de boca única de 10 ml, una disolución de [2-hidroxí-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil) sulfonil]amina (158 mg, 0,41 mmol) en 1,7 ml de CH_2Cl_2 se añadió con jeringa lentamente a una disolución de DAST (66 mg, 0,41 mmol) en 0,3 ml de CH_2Cl_2 mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La

reacción después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir el compuesto final del título (113 mg) en forma de un sólido. E.M. de nebulización iónica 384 (M^+-1).

Preparación adicional del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadió gota a gota 1,0 g de [2-hidroxí-2-(4-yodofenil)propil][metiletil)sulfonil]amina en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0,3 ml de DAST en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron y usando un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un gradiente de disolvente hexano/acetato de etilo 9:1 a hexano/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto final del título (0,906 g) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 384 (M^+-1).

25 Análisis para $C_{12}H_{17}NO_2SFI$:

86

Teórico: C, 37,42 H, 4,44 N, 3,64

Encontrado: C, 37,27 H, 4,33 N, 3,61

Ejemplo 1a

5 Preparación de (+)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil]-
[(metiletil)sulfonil]amina y (-)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)-
propil] [(metiletil)sulfonil]amina

La [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)-
sulfonil]amina (2,0 g, preparado en el ejemplo 1) se disolvió
10 en etanol 3A (30 ml) y después se diluyó con heptano (20 ml).
[Como se usa en la presente el término "etanol 3A" se refiere
al etanol que contiene un 5% de metanol.] La mezcla se agitó
mediante ultrasonidos para formar una disolución clara e
incolora. Este lote se cargó en una columna cromatográfica
15 preparativa Chiralpak AD, 8 x 28 cm, que se preequilibró con
etanol 3A 60%/ heptano 40 %. El flujo de eluyente era de 300
ml/min y la longitud de onda de detección era 240 nm. La
primera sustancia eluida fue (+)-[2-fluoro-2-(4-
yodofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina, $[\alpha]_D = +18,5$
20 (c=1,08, MeOH) y la sustancia eluida después fue (-)-[2-
fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina, $[\alpha]_D$
= -23,5 (c=1,02, MeOH). El procedimiento anterior se repitió
dos veces de forma análoga con [2-fluoro-2-(4-
yodofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina (segunda vez, 3,0
25 g disueltos en 50 ml de etanol 3A/heptano 3:2 y una tercera

vez, 0,8 g disueltos en 40 ml de etanol 3A/heptano 3:2). De este modo, en tres veces, un total de 5,8 g de [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina se resolvió en sus componentes enantiómeros con los siguientes
5 rendimientos tras la concentración (a vacío) de las fracciones:

(+) - [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (2,38 g, 41,0%); (-) - [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (1,2 g, 20,7%).
10

Condiciones del análisis: Chiralpak AD, 0,46 x 35 cm, etanol 60% (5% metanol)/heptano 40%; Flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 240 nm.

15 Para el (+) - [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina: R_t = 5,4 min E.M. (ES+) Espectrometría de masas por Electronebulización 384 (M-1).

^1RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,73 (d, 2H, $J=8,1$), 7,09 (d, 2H, $J=8,4$), 4,27 (t, 1H, $J=6,2$), 3,50 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 1,69
20 (d, 3H, $J=22$), 1,30 (d, 3H, $J=7$), 1,27 (d, 3H, $J=7$).

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FINO}_2\text{S}$:

Teórico: C, 37,41 H, 4,45 N, 3,64.

Encontrado: C, 37,54 H, 4,43 N, 3,64.

25 Para el (-) - [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina:

sulfonil]amina: $R_t=10,1$ min E.M. (ES+) 384 (M-1).

Espectro RMN ^1H idéntico al del (+)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil) sulfonil]amina.

Análisis para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FINO}_2\text{S}$:

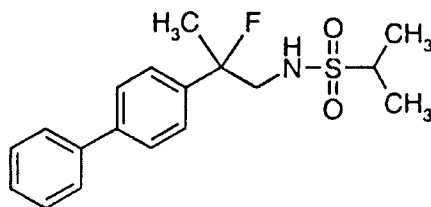
5 Teórico: C, 37,41 H, 4,45 N, 3,64.

Encontrado: C, 37,56 H, 4,43 N, 3,59.

Ejemplo 2

Preparación de [2-fluoro-2-(4-fenilfenil)propil][(metiletil)-

10 sulfonil]amina



15 Esquema VI, etapa A: En un matraz de boca única de 10 ml se puso [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil) sulfonil]amina (113 mg, 0,29 mmol, preparado en el ejemplo 1), ácido fenilbórico (54 mg, 0,44 mmol), carbonato de potasio (61 mg, 0,44 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0) (17 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (3:1, 7 ml).
20 La mezcla entonces se calentó a 100°C con agitación durante 18 horas. La reacción entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con H_2O , se secó sobre
25 Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El

semi-sólido resultante se purificó por cromatografía radial (Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306) usando un rotor de 2000 micrómetros (gel de sílice) y eluyendo con un disolvente de hexano/EtOAc 4:1 para producir el compuesto del título (33 mg, 34%) en forma de un aceite tostado que cristalizó lentamente. E.M. de nebulización iónica 335 (M^+1).

Análisis para $C_{18}H_{22}NO_2S$:

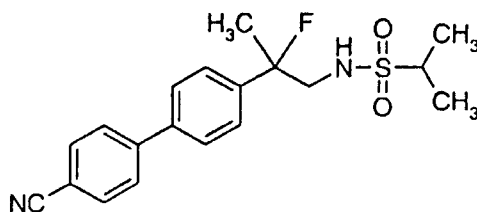
Teórico: C, 64,45 H, 6,61 N, 4,18

10 Encontrado: C, 65,50 H, 6,46 N, 4,05

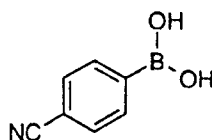
Ejemplo 3

Preparación de 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]bencenocarbonitrilo

15



20 Preparación de ácido 4-cianobencenoborónico

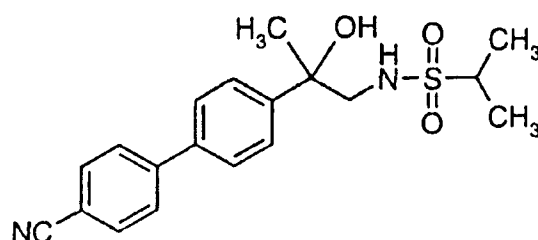


Una disolución de 4-bromobencenonitrilo (91 g, 0,50 moles) en THF (1,1 l) se secó en presencia de tamices

25

moleculares de 3Å activados a temperatura ambiente. Esta disolución se filtró y se enfrió hasta -100°C . Una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexanos (355 ml, 0,567 mol) se añadió a la disolución fría durante más de 15 min manteniendo la temperatura interna entre -105°C y -93°C . A la mezcla de reacción naranja resultante se añadió trimetilborato (81 g, 0,78 mol) durante más de 3 min, aumentando brevemente la temperatura de reacción hasta -72°C . La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta -100°C durante más de 5 minutos y entonces se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante más de 2,3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4N hasta pH 2,2 y se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir un sólido amarillo pálido. Este sólido se purificó adicionalmente por disolución en NaOH 1N y extracción en CH_2Cl_2 / THF (1:1, 2 x 200 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 4N hasta pH 2,2 y se extrajo en CH_2Cl_2 / THF (1:1, 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir un sólido bruto (64,6 g) que se trituró con dietil éter (160 ml) y se secó a vacío para producir el compuesto intermedio del título (44,0 g, 59,9%) en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (d_6 -acetona, 300 MHz): δ 8,03 (d, 2H, $J=8,1$), 7,75 (d, 2H, $J=8,4$), 7,54 (s, 2H).

Preparación de 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]bencenocarbonitrilo



Esquema VI, etapa A: En un matraz de boca única de 50 ml se puso [2-hidroxi-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil) sulfonil]amina (350 mg, 0,90 mmol, intermedio preparado en el ejemplo 1), ácido 4-cianobencenoborónico (206 mg, 1,40 mmol), carbonato de potasio (193 mg, 1,40 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,045 mmol) en dioxano/agua (3:1, 25 ml) y la mezcla se calentó a 100°C con agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido. El semi-sólido resultante se purificó por cromatografía radial (Chromatotron) con un rotor de 4000 micrómetros (gel de sílice) y eluyendo con un disolvente de hexano/EtOAc 3:1 para producir el compuesto del título (265 mg, 82%) en forma de un sólido. E.M. de nebulización iónica 357 (M⁺+1).

25 Análisis para C₁₉H₂₂N₂O₃S:

Teórico: C, 63,66 H, 6,18 N, 7,81

Encontrado: C, 63,26 H, 6,49 N, 7,67

Preparación del compuesto final del título

5 Esquema VI, etapa B: En un matraz de boca única de 25 ml, una disolución de 4-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]bencenocarbonitrilo
(253 mg, 0,70 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 se añadió con jeringa
lentamente a una disolución de DAST (114 mg, 0,71 mmol) en
10 2 ml de CH_2Cl_2 mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de
nitrógeno. La reacción después se dejó calentar hasta
temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2 .
Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces
con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se
15 concentró a vacío reducido para producir el compuesto del
título bruto en forma de un sólido. Este material bruto se
purificó entonces por cromatografía radial empleando un rotor
de 2000 micrómetros (gel de sílice) eluyendo con un
disolvente de hexano/EtOAc 3:1 para producir el compuesto del
20 título (174 g, 69 %) en forma de un sólido blanco. p.f.
(punto de fusión) $123^\circ\text{--}126^\circ\text{C}$. E.M. de nebulización iónica 359
(M^+-1).

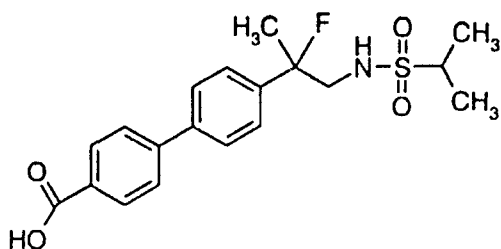
Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}$:

Teórico: C, 63,31 H, 5,87 N, 7,77

25 Encontrado: C, 62,72 H, 5,76 N, 7,72

Ejemplo 4

Preparación de ácido 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico



Esquema VI, etapa A': En un matraz de boca única de 50
10 ml [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)
sulfonil]amina (300 mg, 0,78 mmol, preparado en el ejemplo
1), ácido 4-carboxibencenoborónico (188 mg, 1,13 mmol),
carbonato de potasio (156 mg, 1,13 mmol) y
tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,05 mmol) se
15 combinaron en dioxano/agua (30 ml, 3:1). La mezcla entonces
se calentó a 100°C con agitación durante 18 horas. La
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en
H₂O. El producto deseado se extrajo con acetato de etilo y la
capa orgánica se separó, se lavó dos veces con H₂O, se secó
20 sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir el
material bruto (350 mg) en forma de un sólido tostado. El
material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de
sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000
micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de
25 metileno/metanol 9:1 para producir el compuesto del título

(91 mg, 31%) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 378 ($M^+ - 1$).

Ejemplo 4a

Preparación de ácido 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-
5 sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico (enantiómero 1)

(+) - [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)-sulfonil] (1,00 g, 2,6 mmol, preparado en el ejemplo 1a), ácido 4-carboxibencenoborónico (627 mg, 3,8 mmol), carbonato de potasio (520 mg, 3,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-
10 paladio(0) (206 mg, 0,2 mmol) y dioxano/agua (112 ml, 3:1) se mezclaron juntos en un matraz de boca única y se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en HCl 1N y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre
15 $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 1,43 g en forma de un aceite oscuro. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/metanol 9:1
20 para producir el compuesto del título (355 mg, 36%) en forma de un sólido tostado. E.M. de nebulización iónica 378,3 ($M^+ - 1$).

Ejemplo 4b

Preparación de ácido 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-
25 sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico (enantiómero 2)

(-)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)-sulfonil] (1,00 g, 2,6 mmol, preparado en el ejemplo 1a), ácido 4-carboxibencenoborónico (485 mg, 2,9 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4,4 ml, exceso), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (206 mg, 0,2 mmol) y dioxano (20 ml) se mezclaron juntos en un matraz de boca única de 50 ml y se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en HCl 1N y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 871 mg en forma de una espuma. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/metanol 9:1 para producir el compuesto del título (500 mg, 51%) en forma de un sólido tostado. E.M. de nebulización iónica 378,1 (M^+-1).

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{F} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

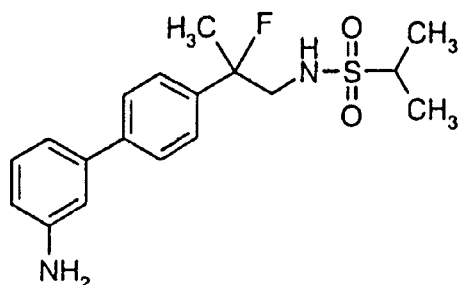
Teórico: C, 57,41 H, 6,09 N, 3,52

Encontrado: C, 57,20 H, 5,82 N, 3,52

Ejemplo 5

Preparación de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}-[(metiletil)sulfonil]amina

96



5

Esquema VI, etapa A': En un matraz de boca única de 50 ml [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil) sulfonil]amina (200 mg, 0,53 mmol, preparado en el ejemplo 1), ácido 3-aminobencenoborónico (188 mg, 0,76 mmol), carbonato de potasio (104 mg, 0,76 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (41 mg, 0,036 mmol) se combinaron en dioxano/agua (20 ml, 3:1). La mezcla se calentó a 100°C con agitación durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O. El producto deseado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir el material bruto (276 mg) en forma de un aceite oscuro. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (164 mg, 90%) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 351,4 (M⁺+1).

25

97

Análisis calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_2$ S F:

Teórico: C, 61,69 H, 6,62 N, 7,99

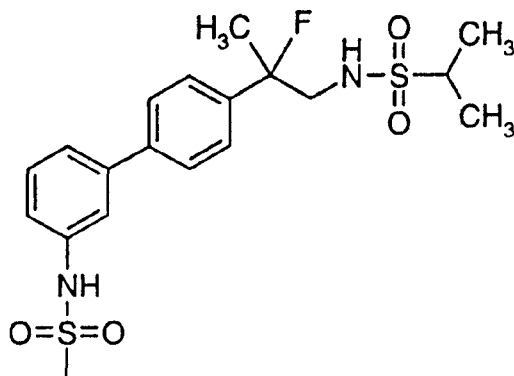
Encontrado: C, 61,53 H, 6,55 N, 8,13

5

Ejemplo 6

Preparación de [2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]-
fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina

10



15

Un matraz de 50 ml provisto de un agitador y un
termómetro, se cargó con DBU (67 mg, 1,1 eq), {2-[4-(3-
aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina
(140 mg, 0,44 mmol, preparado en el ejemplo 5) y cloruro de
metileno (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta
20 0°C. Mientras se agitaba esta disolución se añadió gota a
gota cloruro de cloro-metanosulfonilo (69 mg, 1,5 eq). La
reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se
agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la
mezcla se vertió en H_2O y las capas se separaron. La capa
25 orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4

anhidro, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir el material bruto (192 mg) en forma de un aceite amarillo. Este material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor
 5 de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto del título (50 mg, 29%) en forma de una espuma blanca. Espectro de masas de nebulización iónica 427,1 (M^+-1).

10 Análisis para $C_{19}H_{25}N_2O_4S_2F$:

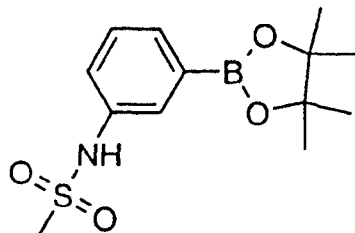
Teórico: C, 53,25 H, 5,88 N, 6,54

Encontrado: C, 53,56 H, 6,11 N, 6,29

Ejemplo 6a

15 Preparación de [2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (enantiómero 1)

Se mezclaron juntos en un matraz (+)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (300 mg, 0,78
 20 mmol, preparados en el ejemplo 1a), el borato de fórmula:



(347 mg, 1,5 eq), carbonato de potasio (156 mg, 1,5 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg, 0,06 mmol) y dioxano/agua (36 ml, 3:1) en un matraz de boca única de 100 ml y se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 191 mg en forma de un aceite viscoso. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (86 mg, 36%) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 427,1 (M⁺-1).

Calculado para C₁₉H₂₅N₂O₄S₂F-H₂O:

Teórico: C, 51,08 H, 6,09 N, 6,27

Encontrado: C, 51,29 H, 5,63 N, 6,29

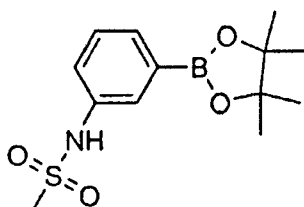
Ejemplo 6b

Preparación de [2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (enantiómero 2)

(-)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonyl]amina (493 mg, 1,28 mmol, preparados en el ejemplo

100

1a), el borato de fórmula:



5

(385 mg, 1,30 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 2,0 M (2,2 ml, exceso), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg, 0,09 mmol) y dioxano (15 ml) se mezclaron juntos en un matraz de boca
 10 única de 50 ml y se agitó a 80°C durante la noche. Por la mañana la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 , se filtró y se concentró a presión reducida para
 15 producir 571 mg en forma de una espuma. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (294 mg, 56%) en forma de
 20 un sólido marrón. E.M. de nebulización iónica 427,3 (M^+-1).

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{F}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

Teórico: C, 51,08 H, 6,09 N, 6,27

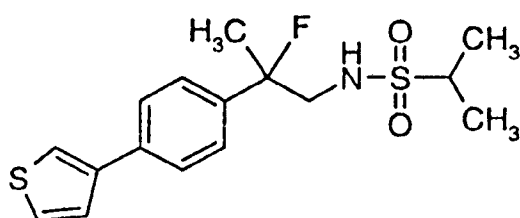
Encontrado: C, 51,29 H, 5,63 N, 6,29

25

101

Ejemplo 7

Preparación de [2-fluoro-2-(4-(3-tienil)fenil)propil]-
[(metiletil) sulfonil]amina



Esquema VI, etapa A': En un matraz de boca única de 50
10 ml [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina
(150 mg, 0,39 mmol, preparado en el ejemplo 1), ácido
tiofeno-3-bencenoborónico (74 mg, 0,56 mmol), carbonato de
potasio (80 mg, 0,56 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)-
paladio(0) (31 mg, 0,027 mmol) se combinaron en dioxano/agua
15 (15 ml, 3:1). La mezcla se calentó a 100°C con agitación
durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura
ambiente y se vertió en H₂O. El producto deseado se extrajo
con acetato de etilo y la capa orgánica se separó y se lavó
dos veces con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío
20 reducido para producir el material bruto (236 mg) en forma
de un aceite oscuro. El aceite resultante se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron
con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente
de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto del
25 título (107 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. E.M. de

102

nebulización iónica 340,0 ($M^+ - 1$).

Análisis calculado para $C_{16}H_{20}NO_2S_2F$:

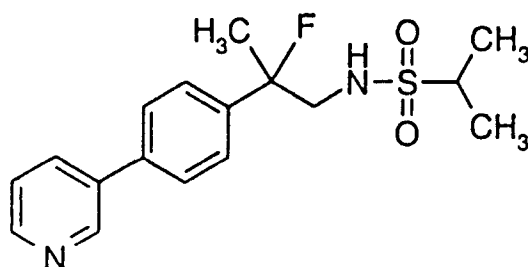
Teórico: C, 56,28 H, 5,90 N, 4,10

5 Encontrado: C, 56,24 H, 5,86 N, 3,79

Ejemplo 8

Preparación de [2-fluoro-2-(4-(3-piridil)fenil)propil]
[(metiletil)sulfonil]amina

10



15

Esquema VI, etapa A': [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil]
[(metiletil)sulfonil]amina (200 mg, 0,52 mmol, preparado en
el ejemplo 1), ácido piridilborónico (93 mg, 0,76 mmol),
carbonato de potasio (104 mg, 0,76 mmol) y tetrakis(trifenil-
fosfina)paladio(0) (41 mg, 0,036 mmol) y dioxano/agua (20 ml,
20 3:1) se mezclaron juntos en un matraz de boca única de 100
ml y se agitaron a 90°C durante la noche. Por la mañana, la
reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en
 H_2O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La
capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 , se
25 filtró y se concentró a presión reducida para producir 235

103

mg de un aceite viscoso. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (126 mg, 72%) en forma de un semi-sólido. E.M. de nebulización iónica 337,2 ($M^+ + 1$).

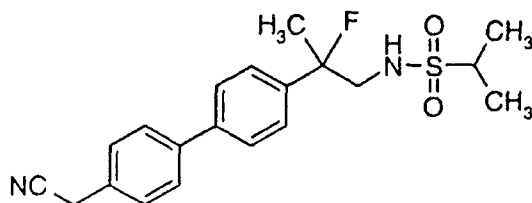
Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_2O_4SF$:

Teórico: C, 60,69 H, 6,29 N, 8,33

Encontrado: C, 60,86 H, 6,17 N, 7,99

Ejemplo 9

Preparación de 2-{4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}etanonitrilo



Esquema VI, etapa A': [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina (500 mg, 1,3 mmol, preparado en el ejemplo 1), ácido 4-fenilacetoneitriloborónico (193 mg, 1,4 mmol), carbonato de potasio (193 mg, 1,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg, 0,65 mmol) y dioxano/agua (30 ml, 3:1) se mezclaron juntos en un matraz de boca única de 100 ml y se agitaron a 90°C durante la

noche. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a presión reducida para producir un aceite viscoso. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto del título (143 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo. El material se recrystalizó en acetato de etilo-hexano 1:1. p.f.: 155° - $157^{\circ}C$. E.M. de nebulización iónica 373 (M^+-1).

Calculado para $C_{20}H_{23}N_2O_2SF$:

Teórico: C, 64,15 H, 6,19 N, 7,48

Encontrado: C, 63,91 H, 5,96 N, 7,37

Ejemplo 10

Preparación de 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil]benzaldehído

cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

5 Este material se recrystalizó en acetato de etilo-hexano 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (519 mg) en forma de un sólido. E.M. de nebulización iónica 360 (M^+-1).

Calculado para $C_{19}H_{23}NO_4S$:

Teórico: C, 63,13 H, 6,41 N, 3,87

10 Encontrado: C, 62,94 H, 6,29 N, 3,82

Preparación del compuesto final del título

Esquema VI, etapa B: En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 4-[4-(1-
15 hidroxil-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]-benzaldehído (519 mg) en CH_2Cl_2 (25 ml) gota a gota a 0,19 ml de DAST en CH_2Cl_2 (35 ml) mientras se agitaba a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (75 ml). Esta capa
20 orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío reducido para producir un aceite. Este material de dos puntos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de
25 hexano/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto final

107

del título (0,337 g, 66 %, punto inferior) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 362 ($M^+ - 1$).

Calculado para $C_{19}H_{22}NO_3SF$:

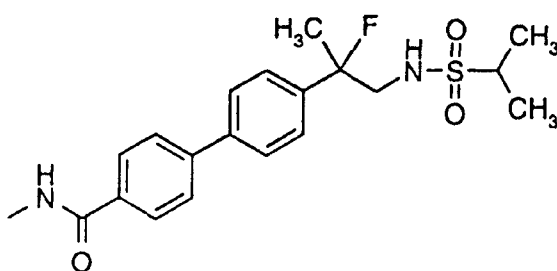
Teórico: C, 62,79 H, 6,10 N, 3,85

5 Encontrado: C, 65,22 H, 6,13 N, 3,21

Ejemplo 11

Preparación de {4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)fenil]fenil}-N-metilcarboxamida

10



15

En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico (150 mg, 0,40 mmol, preparado en el ejemplo 4) en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material se puso en THF (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de metilamina al 40% en agua (5 ml) a

20

25

temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 159 mg en forma de un semi-sólido. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (51 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 393,1 ($M^+ + 1$).

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:

Teórico: C, 61,21 H, 6,42 N, 7,14

Encontrado: C, 59,92 H, 5,86 N, 6,84

15

Ejemplo 11a

Preparación de {4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)fenil]fenil}-N-metilcarboxamida (enantiómero 1).

20

En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido (+)-4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico (300 mg, 0,79 mmol, preparado en el ejemplo 1a) en CH_2Cl_2 (20 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se

25

añadió con pipeta iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material se puso en dioxano (20 ml) y se añadió
5 gota a gota a una disolución agitada de metilamina al 40% en agua (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en
10 cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 271 mg en forma de un semi-sólido. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de
15 metileno/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (100 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 391,2 (M⁺-1).

Calculado para C₂₀H₂₅N₂O₃SF-1/2 H₂O:

Teórico: C, 59,82 H, 6,52 N, 6,98

20 Encontrado: C, 59,69 H, 6,29 N, 6,81

Ejemplo 11b

Preparación de {4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]fenil}-N-metilcarboxamida
25 (enantiómero 2).

En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido (-)-4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[metiletil]sulfonil]amino)etil]fenil]benzoico (300 mg, 0,79 mmol, preparado en el ejemplo 1a) en 5 cloruro de metileno (15 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío reducido para producir un semi-10 sólido blanco. Este material se puso en dioxano (20 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de metilamina al 40% (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en cloruro 15 de metileno y la capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a vacío reducido para producir 391 mg en forma de un sólido. Este material se purificó por recristalización en hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (231 mg, 49 %) en forma 20 de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 391,4 (M⁺-1).

Calculado para C₂₀H₂₅N₂O₃SF-1/2 H₂O:

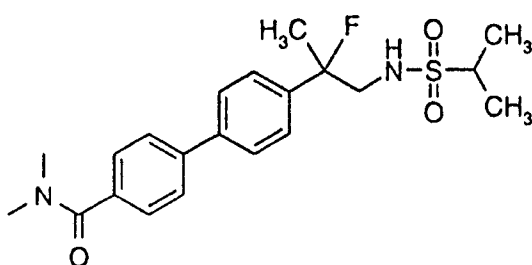
Teórico: C, 59,82 H, 6,52 N, 6,98

Encontrado: C, 59,78 H, 6,53 N, 6,89

111

Ejemplo 12

Preparación de 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil)fenil]fenil}-N-N-dimetilcarboxamida



En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con
10 jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido 4-[4-(1-fluoro-1-
metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil)fenil]benzoico (150
mg, 0,40 mmol, preparado en el ejemplo 4) en CH₂Cl₂ (10 ml)
mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura
ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta
15 iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó
una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío
reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material
se puso en THF (10 ml) y se añadió gota a gota a una
disolución agitada de dimetilamina al 40% en agua (5 ml) a
20 temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche.
Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y
el aceite resultante se tomó en CH₂Cl₂ y la capa orgánica se
lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a
vacío reducido para producir 167 mg en forma de un aceite.
25 Este material se purificó entonces por cromatografía sobre

112

gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (97 mg, 60 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 407,4 (M^+1).

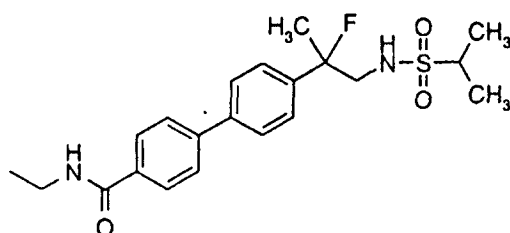
Calculado para $C_{21}H_{27}N_2O_3SF$:

Teórico: C, 62,05 H, 6,70 N, 6,89

Encontrado: C, 61,32 H, 6,69 N, 6,85

Ejemplo 13

Preparación de N-étil-4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonyl]amino}etil)fenil]fenil]carboxamida



En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonyl]amino}etil)fenil]benzoico (140 mg, 0,37 mmol, preparado en el ejemplo 4) en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío

reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material se puso en THF (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de etilamina 2,0 M en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche.

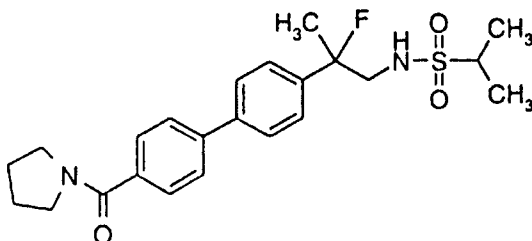
5 Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 151 mg en forma de un aceite. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre
10 gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (127 mg, 85 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 407,4 ($M^+ + 1$).

15

Ejemplo 14

Preparación de 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil]fenilpirrolidinilcetona

20



En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con
25 jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a ácido 4-[4-(1-fluoro-1-

metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]benzoico(200 mg, 0,53 mmol, preparado en el ejemplo 4) en CH_2Cl_2 (15 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta
5 iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y después se concentró a vacío reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material se puso en THF (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de 94 mg de pirrolina en THF (10 ml) a
10 temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 271 mg en forma de un aceite.
15 Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto del título (141 mg, 62 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de
20 nebulización iónica 433,3 (M^+1).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:

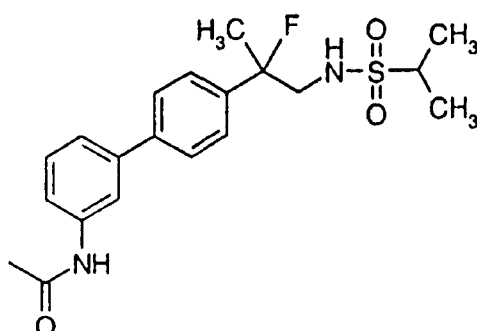
Teórico: C, 63,86 H, 6,76 N, 6,48

Encontrado: C, 62,93 H, 6,40 N, 5,95

115

Ejemplo 15

Preparación de N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}acetamida



En un matraz de boca única de 100 ml se añadieron gota a gota 49 mg de cloruro de acetilo a 200 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 5) y 63 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 193 mg en forma de una espuma. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (121 mg, 54 %) en forma de una espuma blanca. E.M. de nebulización iónica 391,2 (M⁺-1).

116

Calculado para $C_{20}H_{25}N_2O_3SF$:

Teórico: C, 61,20 H, 6,42 N, 7,13.

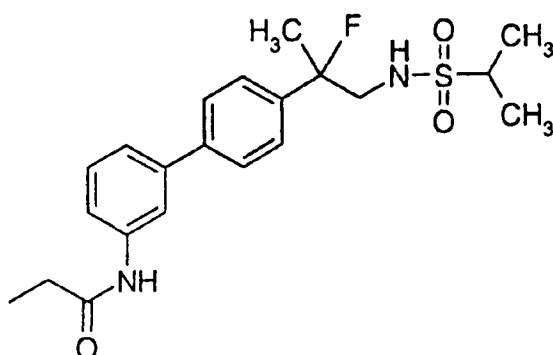
Encontrado: C, 60,28 H, 6,40 N, 6,76.

5

Ejemplo 16

Preparación de N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}propanamida

10



15

En un matraz de boca única de 100 ml se añadieron gota a gota 58 mg de cloruro de propinilo a 200 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 5) y 63 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 256 mg en forma de una espuma. Este material se purificó entonces por

25

117

cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (130 mg, 56 %) en forma de una espuma blanca. E.M. de nebulización iónica 405,5 (M^+-1).

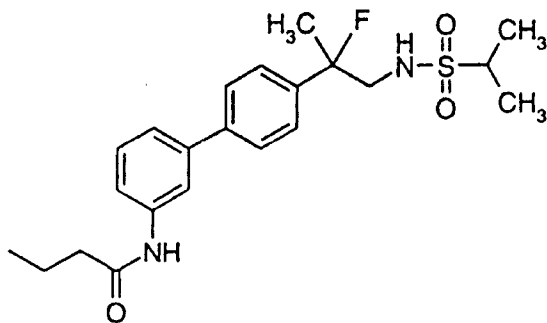
Calculado para $C_{21}H_{27}N_2O_3SF \cdot 1/2H_2O$:

Teórico: C, 60,69 H, 6,79 N, 6,74.

Encontrado: C, 60,95 H, 6,49 N, 6,77.

Ejemplo 17

Preparación de N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)fenil]fenil}butanamida



En un matraz de boca única de 100 ml se añadieron gota a gota 71 mg de cloruro de butirilo a 200 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 5) y 63 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a

118

esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 211 mg en forma de un aceite. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (130 mg, 54 %) en forma de una espuma blanca. E.M. de nebulización iónica 419,2 ($M^+ - 1$).

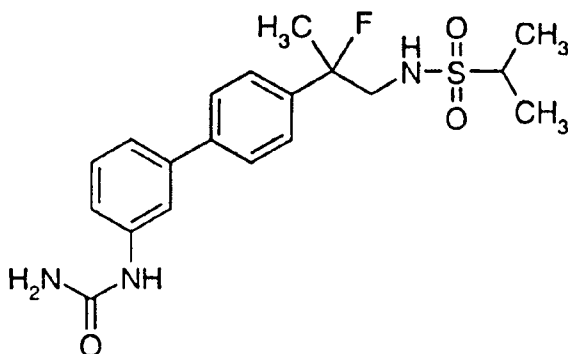
Calculado para $C_{22}H_{29}N_2O_3SF$:

Teórico: C, 62,83 H, 6,95 N, 6,66.

Encontrado: C, 62,49 H, 6,84 N, 6,60.

Ejemplo 18

Preparación de amino-N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}amida



119

En un matraz de boca única de 100 se añadió gota a gota 0,1 ml de TFA en tolueno (5 ml) a 200 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 5) y 56 mg de cianato de sodio en tolueno (15 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a 45°-50°C. La reacción entonces se calentó hasta 80°C durante 1 h. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío reducido para producir un sólido. Esta sal TFA se liberó con NaOH 1N y el producto deseado se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 168 mg en forma de una espuma. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:9 para producir el compuesto del título (77 mg, 34 %) en forma de una espuma amarilla. E.M. de nebulización iónica 392,2 (M⁺-1).

20 Calculado para C₁₉H₂₄N₃O₃SF-H₂O:

Teórico: C, 55,45, H, 6,37, N, 10,21.

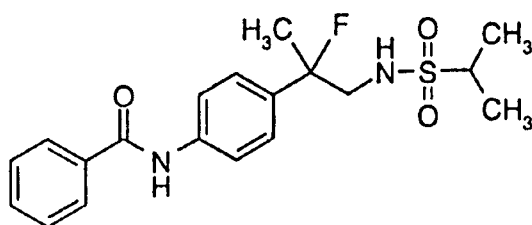
Encontrado: C, 55,82, H, 6,02, N, 9,91.

Ejemplo 19

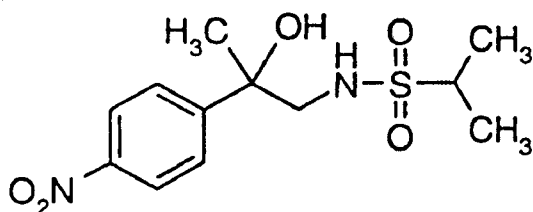
25 Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-

120

{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil}benzamida



Preparación de [2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)propil]-
[(metiletil)sulfonil]amina

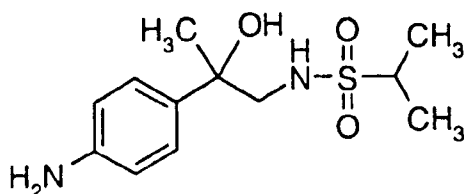


En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de un
15 agitador y un termómetro se añadieron gota a gota 2,98 g de
cloruro de propanosulfonilo a 3,92 g de 2-hidroxi-2-(4-
nitrofenil)propilamina y 3,19 g de DBU en CH_2Cl_2 (200 ml)
mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La
reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se
20 agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la
reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y la capa orgánica se
lavó dos veces con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a
vacío reducido para producir un aceite viscoso. Este material
se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando
25 el dispositivo Prep 2000 de Water y eluyendo con un

121

disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (940 mg, 16 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 302,1 ($M^+ - 1$).

5 Preparación de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil]
[(metiletil)sulfonil]amina



10

900 mg de [2-hidroxi-2-(4-nitrofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina y 1,2 equivalentes de Pd/C al 10% en acetato de etilo (50 ml) se sometió a atmósfera de hidrógeno con agitación a 413,68 kPa durante 3 horas. La disolución se filtró a través de un lecho de Celite^(R) y el filtrado resultante se concentró a vacío reducido para producir 720 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el

15

20 Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (340 mg, 42 %) en forma de un sólido tostado. E.M. de nebulización iónica 271,4 ($M^+ - 1$).

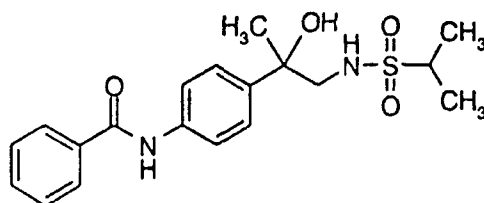
25 Calculado para $C_{12}H_{20}N_2O_3S$:

122

Teórico: C, 52,92, H, 7,40, N, 10,29.

Encontrado: C, 53,26, H, 7,40, N, 10,11.

Preparación de N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
5 {[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]benzamida



10

Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml se añadió gota a gota 77 mg de cloruro de benzoilo a 135 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil][(metiletil)-sulfonil]amina y 56 mg de trietilamina en THF (20 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 233 mg en forma de un sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de acetato de etilo para producir el compuesto intermedio del título (151 mg, 80
25 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica

123

375,2 (M^*-1).

Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml
5 provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 130 mg
de N-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-[[metiletil)sulfonil]amino]
etil)fenil]benzamida en cloruro de metileno (5 ml) gota a
gota a 62 mg de DAST en cloruro de metileno (5 ml) mientras
se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se
10 dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con
cloruro de metileno (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con
 H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para
producir 136 mg en forma de una espuma blanca. Este material
se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando
15 el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se
eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para
producir el compuesto final del título (79 mg, 60 %) en forma
de un sólido blanco. Rendimiento=60%. E.M. de nebulización
iónica 377,4 (M^*-1).

20 Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:

Teórico: C, 60,30 H, 6,13 N, 7,31.

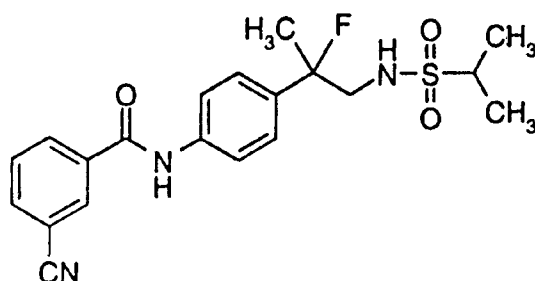
Encontrado: C, 60,20 H, 6,05 N, 7,30.

Ejemplo 20

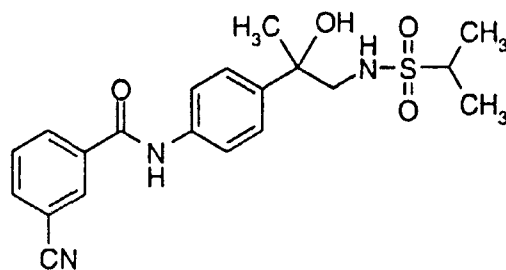
25 Preparación de (3-cianofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-

124

{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida



Preparación de (3-cianofenil)-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml se añadió gota a gota 91 mg de cloruro de 3-cianobenzilo a 135 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil][(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 56 mg de trietilamina en THF (20 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 254 mg en forma de un sólido.

Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de acetato de etilo para producir el compuesto intermedio del título (131 mg, 66 % en forma de un aceite. E.M. de nebulización iónica 400,1 ($M^+ - 1$).

Calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_4S$:

Teórico: C, 59,83, H, 5,77, N, 10,47.

Encontrado: C, 61,33, H, 5,64, N, 10,19.

Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 110 mg de (3-cianofenil)-N-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-
15 {[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida en cloruro de metileno (5 ml) gota a gota a 48 mg de DAST en cloruro de metileno (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (25 ml). Esta
20 capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 110 mg en forma de un sólido tostado. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un
25 disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el

126

compuesto final del título (62 mg, 62 %) en forma de un sólido amarillo. E.M. de nebulización iónica 402,2 (M^+ -1).

Calculado para $C_{20}H_{22}N_3O_3SF$:

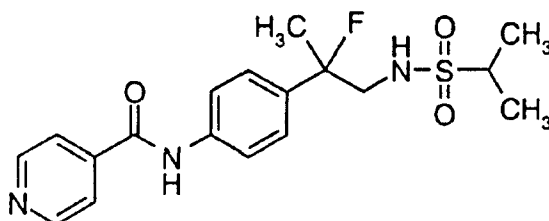
Teórico: C, 59,54, H, 5,49, N, 10,41.

5 Encontrado: C, 58,74, H, 5,29, N, 10,03.

Ejemplo 21

Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]-4-piridilcarboxamida

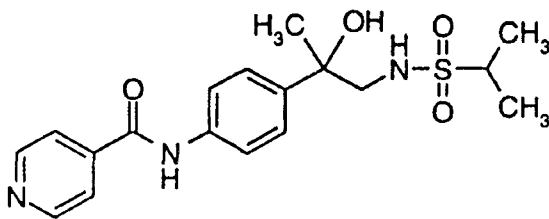
10



15

Preparación de N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]-4-piridilcarboxamida

20



Esquema XII, etapa A: La [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil] [(metiletil)sulfonil]amina (350 mg, 1,3 mmol, preparado en el ejemplo 19), ácido isonicotínico (176 mg, 1 mmol), trietilamina (333 mg, 3,3 mmol), 4-dimetilamina

25

127

piridina (12,2 mg, DMAP), y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (298 mg, 1,6 mmol, DCC) se mezclaron juntos con cloruro de metileno (15 ml) en un matraz de boca única de 50 ml en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 64 horas. La disolución se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 471 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de metileno/metanol 19:1 para producir el compuesto intermedio del título (131 mg, 27 %) en forma de un aceite. E.M. de nebulización iónica 378,5 (M⁺+1).

15 Calculado para C₁₈H₂₃N₃O₄S:

Teórico: C, 57,27, H, 6,14, N, 11,13.

Encontrado: C, 57,75, H, 5,97, N, 11,05.

Preparación del compuesto final del título

20 Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 80 mg de N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]-amino)etil)fenil]-4-piridilcarboxamida en cloruro de metileno (5 ml) gota a gota a 0,1 ml de DAST en cloruro de metileno
25 (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno.

128

La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 62,2 mg en forma de un sólido amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 1000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de acetato de etilo para producir el compuesto final del título (32 mg, 40 %) en forma de un sólido amarillo. E.M. de nebulización iónica 380,4 (M⁺+1).

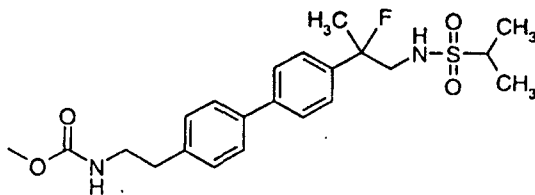
Calculado para C₁₈H₂₂N₃O₃SF-1/2 H₂O:

Teórico: C, 55,56, H, 5,96, N, 10,81.

Encontrado: C, 55,40, H, 5,73, N, 10,41.

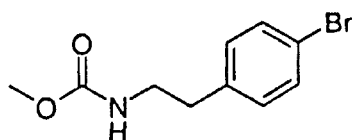
Ejemplo 22

Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil]{4-[2-(metoxycarbonilamino)-etil]fenil}carboxamida



Preparación de N-[2-(4-bromofenil)etil]metoxycarboxamida

129



En un matraz de boca única de 50 ml se añadieron gota
5 a gota 260 mg de cloroformiato de metilo en acetona (5 ml)
a 500 mg de amina de 4-bromofenetilamina y 291 mg de Na_2CO_3
en acetona (20 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente
en atmósfera de nitrógeno. La reacción entonces se agitó
durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la
10 reacción se vertió en H_2O y el producto deseado se extrajo
con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se
secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para
producir el compuesto intermedio del título (714 mg) en forma
de un sólido blanco. Este material se tomó para la siguiente
15 reacción sin posterior purificación. E.M. de nebulización
iónica 259,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Preparación del compuesto final del título

En un matraz de boca única de 100 ml, una mezcla de 285 mg
20 de [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina
(preparado en el ejemplo 1), 200 mg de 4,4,5,5-tetrametil-
1,2,3-dioxaborolano (Dibron) y 215 mg de acetato de potasio
en DMF (15 ml) se agitó y desgasificó con argón durante 10
minutos. Después, se añadieron 15 mg de PdCl_2 (dppf) en
25 porciones y la reacción se agitó a 80°C en atmósfera de

130

nitrógeno durante 2 horas. La reacción entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 3,40 mg de N-[2-(4-bromofenil)etil]metoxycarboxamida, 1,80 ml de $\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{H}_2\text{O}$, y 15 mg más de PdCl_2 (dppf) en porciones todas ellas y la
5 mezcla se calentó entonces hasta 80°C y se agitó durante la noche. Por la mañana, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para
10 producir 616 mg en forma de un aceite oscuro. Este material de dos puntos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1. La recolección del punto
15 inferior produjo el compuesto final del título (55 mg, 17 %) en forma de un aceite que cristalizó lentamente. E.M. de nebulización iónica 435,3 (M^+-1).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$:

Teórico: C, 60,53, H, 6,70, N, 6,42.

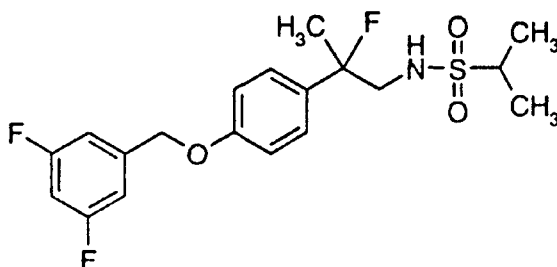
20 Encontrado: C, 60,52, H, 6,77, N, 6,06.

Ejemplo 23

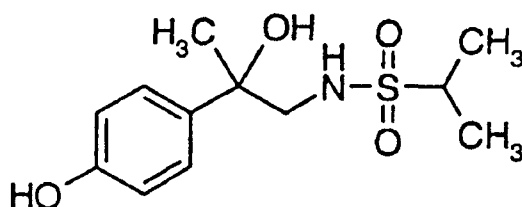
Preparación de (2-{4-[(3,5-difluorofenil)metoxil]fenil}-2-fluoropropil)[(metiletil)sulfonil]amina

25

131



Preparación de [2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina

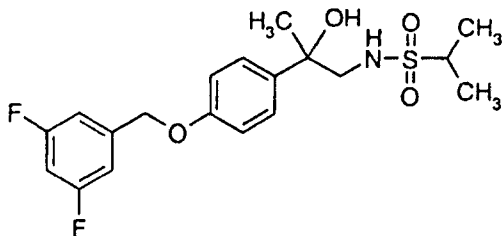


En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro se puso 1,0 g de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil][(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 4,06 g de HBF_4 al 48% en H_2O (20 ml) a 0°C . La reacción entonces se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se añadieron 0,26 mg de nitrito de sodio en porciones a la mezcla y se continuó agitando a esta temperatura durante 30 minutos más. La reacción entonces se calentó lentamente a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la disolución se llevó a pH 12 con NaOH 1N y la disolución se filtró. El filtrado se llevó a pH 3,0 con HCl 1N y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La

132

capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 1,20 g de un aceite oscuro. Este material de dos puntos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1. La recolección del punto inferior produjo el compuesto intermedio del título (200 mg, 20 %) en forma de un aceite que cristalizó lentamente cristalizable. E.M. de nebulización iónica 272,4 ($\text{M}^+ - 1$).

Preparación de (2-{4-[(3,5-difluorofenil)metoxi]fenil}-2-hidroxipropil)[(metiletil)sulfonil]amina



Esquema XI, etapa A: En un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 200 mg de [2-hidroxipropil][4-(3,5-difluorofenil)metoxi]fenil]-(metiletil)sulfonil]amina en DMF (5 ml) gota a gota a 35 mg de NaH en DMF (20 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a esta temperatura durante 30 minutos, se añadieron 153 mg de bromuro de 3,5-difluorobencilo en DMF (5 ml) gota a gota seguido de adición

de 92 mg de NaI en porciones. La reacción se calentó entonces a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 410 mg en forma de un aceite marrón. Este material de dos puntos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1. La recolección del punto inferior produjo el compuesto intermedio del título (70 mg, 24 %) en forma de un aceite. E.M. de nebulización iónica 398,1 (M⁺-1).

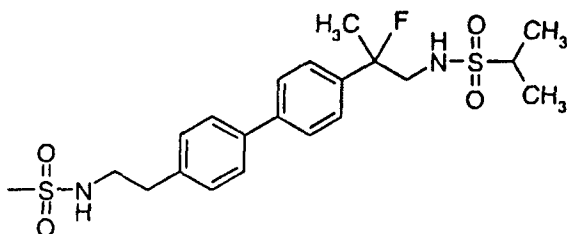
15 Preparación del compuesto final del título

Esquema XI, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 70 mg de (2-{4-[(3,5-difluorofenil)metoxi]fenil}-2-hidroxipropil)-[(metiletil)sulfonil]amina en cloruro de metileno (5 ml) gota a gota a 0,1 ml de DAST en cloruro de metileno (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 64 mg de un aceite. Este material se

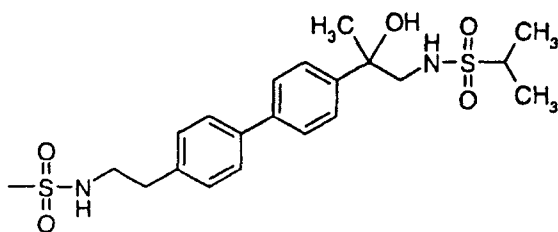
purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 1000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto final del título (45 mg, 63 %) en forma de un aceite naranja. E.M. de nebulización iónica 401,3 (M⁺).

Ejemplo 24

Preparación de {2-fluoro-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina



Preparación de {2-hidroxi-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina.



Esquema VI, etapa A: [2-hidroxi-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina (383 mg, 100 mmol, intermedio preparado en el ejemplo 1), ácido BOC-4-(etil)metil-fenilborónico (688 mg, 200 mmol), carbonato de

potasio (276 mg, 200 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-
paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) y dioxano/agua (60 ml, 3:1) se
mezclaron en un matraz de boca única de 250 ml y se agitó a
90°C durante la noche. Por la mañana, la reacción se enfrió
5 hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto
deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se
lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a
presión reducida para producir un aceite viscoso de tres
puntos. Este material se purificó por cromatografía sobre gel
10 de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000
micrómetros mientras se eluía con un disolvente de
hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto
intermedio del título (383 mg, 72%, punto inferior) en forma
de un aceite. E.M. de nebulización iónica 453 (M⁺-1).
15 Calculado para C₂₁H₃₀N₂O₅S₂:
Teórico: C, 55,48, H, 6,65, N, 6,16.
Encontrado: C, 55,11, H, 6,48, N, 6,04.

Preparación del compuesto final del título

20 Esquema VI, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50
ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 383
mg de {2-hidroxi-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-
fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina en cloruro de
metileno (5 ml) gota a gota a 0,1 ml de DAST en cloruro de
25 metileno (20 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de

136

nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (50 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros mientras se eluía con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto final del título (228 mg, 56 %) en forma de un aceite. E.M. de nebulización iónica 455 ($M^+ - 1$).

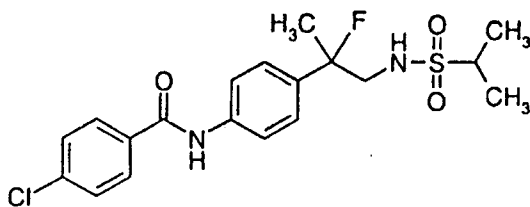
Calculado para $C_{21}H_{29}N_2O_4S_2F$:

Teórico: C, 55,24, H, 6,41, N, 6,13.

Encontrado: C, 55,05, H, 6,41, N, 6,10.

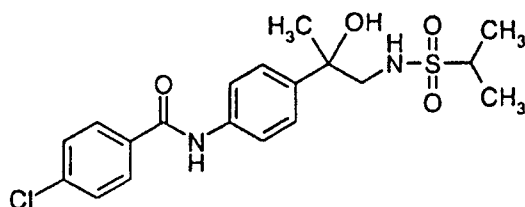
Ejemplo 25

Preparación de (4-clorofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil]carboxamida



Preparación de (4-clorofenil)-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil]-carboxamida

137



5 Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml, se añadieron 142 mg de cloruro de 4-clorobenzoílo gota a gota a 200 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil] [(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 83 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en
10 atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío
15 reducido para producir 310 mg en forma de un sólido blanco. Este material se purificó por recristalización en hexano-acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (165 mg, 54 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 409,2 (M⁺-1).

20 Calculado para C₁₉H₂₃N₂O₄SCl:

Teórico: C, 55,53, H, 5,64, N, 6,82.

Encontrado: C, 55,33, H, 5,47, N, 6,75.

Preparación del compuesto final del título

25 Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25

138

ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 100 mg de (4-clorofenil)-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
 {[(metiletil)sulfonil] amino}etil)fenil]carboxamida en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a 0,03 ml de DAST en CH_2Cl_2 (5 ml) mientras
 5 se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 108 mg en forma de una espuma. Este material se trituroó en
 10 hexano/acetato de etilo 19:1 durante $1/2$ h y después se filtró para producir el compuesto final del título (90 mg, 87 %) en forma de un sólido tostado. E.M. de nebulización iónica 413,1 (M^+).

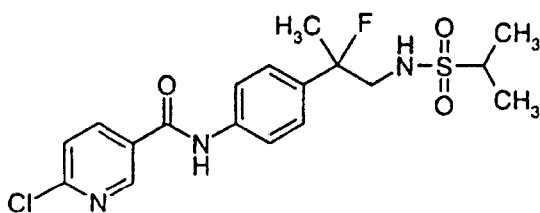
Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{SFCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$:

15 Teórico: C, 54,08, H, 5,49, N, 6,64.

Encontrado: C, 53,91, H, 5,28, N, 6,75.

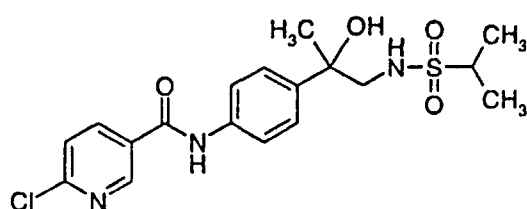
Ejemplo 26

Preparación de (6-cloro(3-piridil))-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
 20 {[(metiletil)sulfonil] amino}etil)fenil]carboxamida



139

Preparación de (6-cloro(3-piridil))-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[[(metiletil)sulfonil]amino]etil)fenil]-carboxamida



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml, se añadieron 142 mg de cloruro de 6-cloronicotinoílo gota a gota a 200 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil] [(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 83 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 294 mg en forma de un sólido blanco. Este material se purificó por recristalización en acetato de etilo para producir el compuesto intermedio del título (161 mg, 53 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 412,1 (M⁺-1).

Calculado para C₁₈H₂₂N₃O₄SCl:

Teórico: C, 52,49, H, 5,38, N, 10,20.

Encontrado: C, 51,94, H, 5,20, N, 9,87.

Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 100 mg de (6-cloro(3-piridil))-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
5 {[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a 0,03 ml de DAST en CH_2Cl_2 (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó
10 sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 118 mg en forma de una espuma. Este material se trituroó en hexano/acetato de etilo 19:1 durante $\frac{1}{2}$ h y después se filtró para producir el compuesto final del título (80 mg, 81 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 414,1
15 (M^+).

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{SFCl}$:

Teórico: C, 52,23, H, 5,11, N, 10,15.

Encontrado: C, 52,49, H, 5,26, N, 9,75.

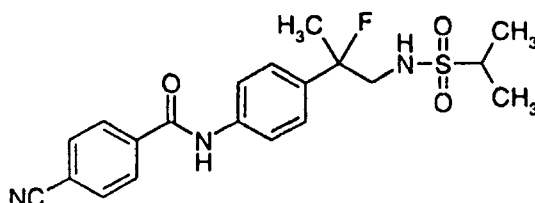
20

Ejemplo 27

Preparación de (4-cianofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida

25

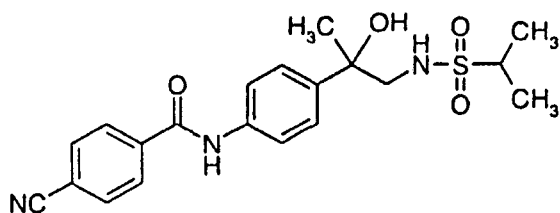
141



5

Preparación de (4-cianofenil)-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil-carboxamida

10



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml, se añadieron 135 mg de cloruro de 4-cianobenzoílo gota a gota a 200 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil] [(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 83 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 294 mg en forma de un sólido blanco. Este material se purificó por recristalización en acetato de etilo/hexano 2:1 para producir el compuesto intermedio del título (131 mg, 55 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de

142

nebulización iónica 400,2 (M^*-1).

Calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_4S$:

Teórico: C, 59,83, H, 5,77, N, 10,46.

Encontrado: C, 59,00, H, 5,53, N, 10,27.

5

Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 100 mg de (4-cianofenil)-N-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-
10 {[(metiletil)sulfonil] amino}etil)fenil]carboxamida en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a 0,03 ml de DAST en CH_2Cl_2 (5 ml) mientras se agitaba a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó
15 sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 107 mg en forma de un sólido amarillo. Este material se trituroó en hexano/acetato de etilo 19:1 durante $\frac{1}{2}$ h y después se filtró para producir el compuesto final del título (65 mg, 65 %) en forma de un sólido tostado. E.M. de nebulización
20 iónica 404,1 (M^*+1).

Calculado para $C_{20}H_{22}N_3O_3SF-1/2 H_2O$:

Teórico: C, 58,23, H, 5,62, N, 10,18.

Encontrado: C, 58,36, H, 5,37, N, 10,16.

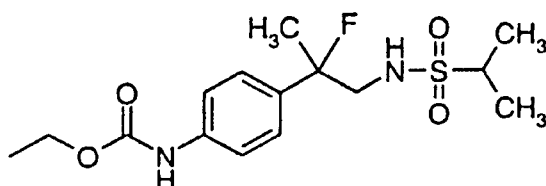
25

Ejemplo 28

143

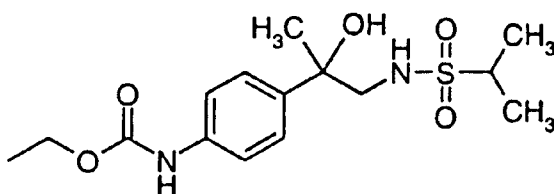
Preparación de etoxi-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida

5



Preparación de etoxi-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]-carboxamida

10



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100 ml, se añadieron 89 mg de cloroformiato de etilo gota a gota a 200 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil][(metiletil)-sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 83 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 317 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente

isocrático de cloruro de metileno/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto intermedio del título (200 mg, 78 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 343,2 (M^*-1).

5 Calculado para $C_{15}H_{24}N_2O_5S$:

Teórico: C, 52,30, H, 7,02, N, 8,13.

Encontrado: C, 52,01, H, 6,98, N, 7,95.

Preparación del compuesto final del título

10 Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 175 mg de etoxi-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil]carboxamida en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a 0,04 ml de DAST en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 181 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto final del título (101 mg, 57 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 345,1 (M^*-1).

25 Calculado para $C_{15}H_{23}N_2O_4SF$:

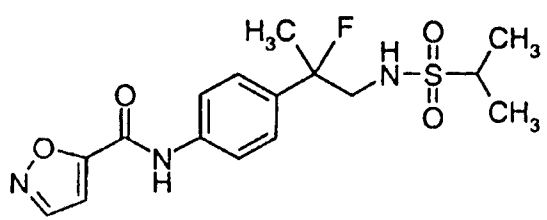
Teórico: C, 52,01, H, 6,69, N, 8,09.

Encontrado: C, 51,82, H, 6,64, N, 8,22.

Ejemplo 29

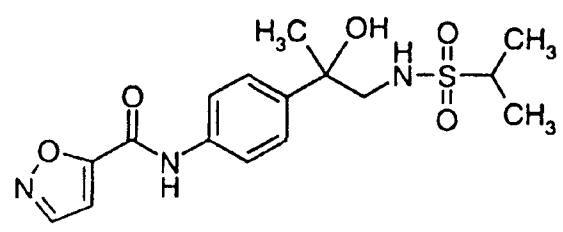
5 Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]isoxazol-5-ilcarboxamida

10



Preparación de N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]isoxazol-5-ilcarboxamida

15



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 100
20 ml, se añadieron 159 mg de cloruro de isoxazol-5-carbonilo
gota a gota a 300 mg de [2-(4-aminofenil)-2-
hidroxipropil][(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el
ejemplo 19) y 122 mg de trietilamina en THF (35 ml) mientras
se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.
25 La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante

2 h. La mezcla se vertió entonces en H_2O y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 y se concentró a vacío reducido para producir 416 mg en forma de un sólido.

5 Este material se purificó por recristalización en acetato de etilo/hexano 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (207 mg, 51 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 366,1 (M^+-1).

10 Calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_5S$

Teórico: C, 52,30, H, 5,76, N, 11,43.

Encontrado: C, 52,25, H, 5,80, N, 11,25.

Preparación del compuesto final del título

15 Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 200 mg de N-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil]isoxazol-5-ilcarboxamida en CH_2Cl_2 (5 ml) gota a gota a 0,07 ml de DAST en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba
20 a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 321 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía
25 sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor

147

de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto final del título (187 mg, 94 %) en forma de un semi-sólido. E.M. de nebulización iónica 368,2 (M^+-1).

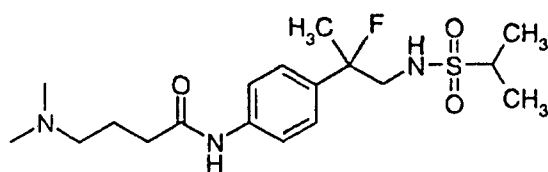
5 Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_4SF$:

Teórico: C, 52,02, H, 5,46, N, 11,37.

Encontrado: C, 51,70, H, 5,59, N, 10,88.

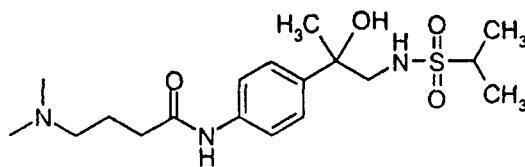
Ejemplo 30

10 Preparación de 4-(dimetilamino)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]butanamida



15

Preparación de 4-(dimetilamino)-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]butanamida



20

En un matraz de boca única de 50 ml se añadió con jeringa 1 ml de cloruro de oxalilo a 306 mg de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico en CH_2Cl_2 (20 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

25

Entonces, a esta temperatura, 1 gota de DMF se añadió con pipeta y la mezcla empezó a espumar. La reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 1 h y después se concentró a vacío reducido para producir un sólido amarillo. Este sólido se añadió en porciones a un matraz de boca única de 100 ml que contenía 460 mg de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil][(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 19) y 183 mg de trietilamina en THF (25 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras 2 h a esta temperatura, la mezcla se concentró a vacío reducido y el sólido resultante se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 794 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente isocrático de metanol/ 1% NH₄OH para producir el compuesto intermedio del título (350 mg, 51 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 385 (M⁺).

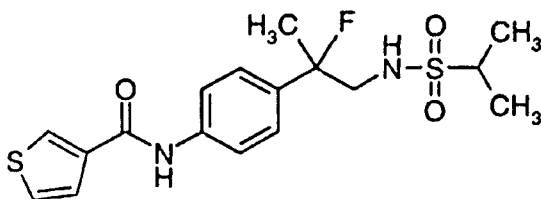
Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 355 mg de 4-(dimetilamino)-N-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-[[[(metiletil)sulfonil]amino}etil]fenil]butanamida en CH₂Cl₂,

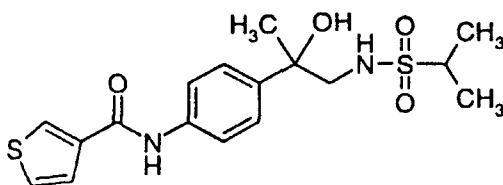
(5 ml) gota a gota a 0,11 ml de DAST en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O ,
 5 se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 160 mg en forma de un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de metanol/ 1% NH_4OH para producir el compuesto
 10 final del título (100 mg, 30 %) en forma de un semi-sólido. E.M. de nebulización iónica 388,0 (M^+1).

Ejemplo 31

Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)-
 15 sulfonil]amino]etil)fenil]-3-tienilcarboxamida



20 Preparación de N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[[(metiletil)-sulfonil]amino]etil)fenil]-3-tienilcarboxamida



Esquema XII, etapa A: La [2-(4-aminofenil)-2-hidroxi-
propil] [(metiletil)sulfonil]amina (300 mg, 1,1 mmol,
preparado en el ejemplo 19), ácido 3-tiofenocarboxílico (169
mg, 1,2 mmol), trietilamina (333 mg, 3,0 mmol), 4-
5 dimetilaminopiridina (15 mg, DMAP), 1-[3-(dimetilamino)-
propil]-3-etilcarbodiimida-HCl (260 mg, 1,2 mmol) y cloruro
de metileno (25 ml) se mezclaron juntos en un matraz de boca
única de 50 ml y se agitaron en atmósfera de nitrógeno a
temperatura ambiente durante 64 horas. La disolución se
10 vertió entonces en H₂O y el producto deseado se extrajo con
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O,
se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para
producir 634 mg en forma de un aceite. Este material se
purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el
15 Chromatotron, con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con
un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir
el compuesto intermedio del título (151 mg, 36 %) en forma
de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 381,1
(M⁺+1).

20 Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₄S₂:

Teórico: C, 53,38, H, 5,80, N, 7,32.

Encontrado: C, 53,29, H, 5,79, N, 7,39.

25 Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 100 mg de N-[4-(1-hidroxí-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]-3-tienilcarboxamida en CH₂Cl₂ (5 ml) gota a gota a 0,03 ml de DAST en CH₂Cl₂ (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 111 mg en forma de una espuma. Este material se trituroó en hexano/acetato de etilo 19:1 durante 1/2 h y después se filtró para producir el compuesto final del título (80 mg, 70 %) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 385,1 (M⁺+1).

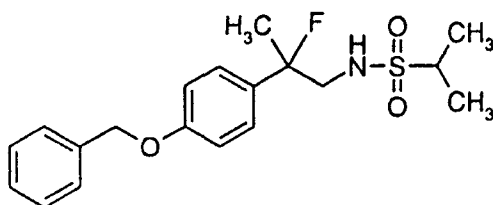
Calculado para C₁₇H₂₁N₂O₃S₂F:

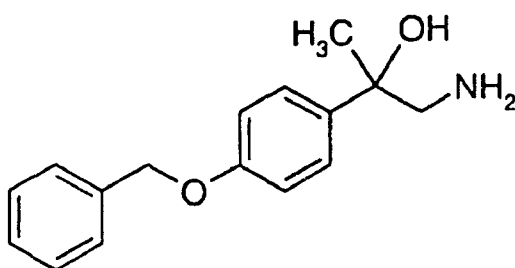
15 Teórico: C, 53,11, H, 5,51, N, 7,29.

Encontrado: C, 52,93, H, 5,44, N, 7,15.

Ejemplo 32

Preparación de {2-fluoro-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propil}
20 [metiletil)sulfonil]amina



Preparación de 1-amino-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propan-2-ol

5

En un matraz de boca única de 100 ml se añadió gota a gota 50 ml de cianuro de trimetilsililo a 26 g de 4'-
10 benciloxacetofenona y 3,9 g de yoduro de zinc mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante la noche. Por la mañana, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y la capa orgánica se lavó una vez con
15 Na_2HCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 23,25 g en forma de un aceite naranja. Debido a posibles problemas de estabilidad, este material se utilizó inmediatamente y se puso en 300 ml de THF en un matraz de boca única de 1000 ml. Mientras se agitaba a temperatura
20 ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 100 ml del complejo BH_3 -THF con jeringa y la reacción se agitó durante la noche. Por la mañana, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota a temperatura ambiente y apareció una espumación intensa. La mezcla entonces se
25 concentró a vacío reducido. La sal HCl resultante se liberó

mientras se agitaba en NaOH 1N y la amina libre se extrajo en acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 24,31 g en forma de un semi-sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el dispositivo Prep. 2000 de Waters y eluyendo con un gradiente de disolvente de cloruro de metileno/metanol 9:1 a metanol/ 1% NH₄OH para producir el compuesto intermedio del título (8,61 g, 27 %) en forma de un sólido blanco. E.M.

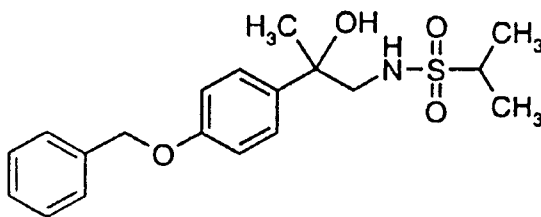
10 (FDSM) 256,9 (M^{*}).

Calculado para C₁₆H₁₉NO₂:

Teórico: C, 74,68, H, 7,44, N, 5,44.

Encontrado: C, 74,20, H, 7,29, N, 5,44.

15 Preparación de {2-hidroxi-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propil}
[(metiletil)sulfonil]amina



20

Esquema I, etapa A: En un matraz de tres bocas de 1000 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 5,69 g de cloruro de propanosulfonilo gota a gota a 8,60 g de 1-amino-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propan-2-ol y 6,21 g de DBU en

25

THF (300 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El
5 aceite resultante se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 10,2 g en forma de un sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el dispositivo Prep. 2000 de Waters
10 y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto intermedio del título (6,14 g, 50%) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 362,2 (M⁺-1).

Calculado para C₁₉H₂₅NO₄S:

15 Teórico: C, 62,79, H, 6,93, N, 3,85.

Encontrado: C, 62,85, H, 6,89, N, 3,88.

Preparación del compuesto final del título

20 Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 400 mg de {2-hidroxi-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propil}-[(metiletil)sulfonil]amina en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0,1 ml de DAST en CH₂Cl₂ (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de
25 nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura

ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 340 mg en forma de un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron, con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto final del título (271 mg, 68%) en forma de un semi-sólido. E.M. de nebulización iónica 364,2 (M^+-1).

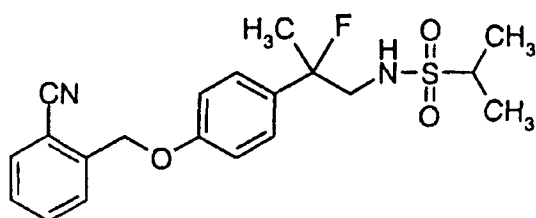
10 Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{SF}$:

Teórico: C, 62,44, H, 6,62, N, 3,83.

Encontrado: C, 62,39, H, 6,58, N, 3,92.

Ejemplo 33

15 Preparación de 2-{[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino]etil)fenoxi]metil}bencenocarbonitrilo

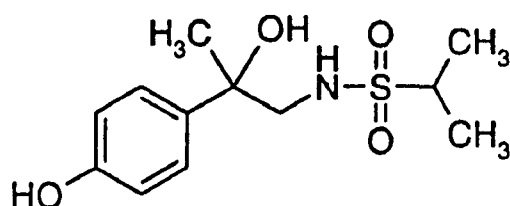


20

Preparación de [2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil] [(metiletil)sulfonil]amina

25

156



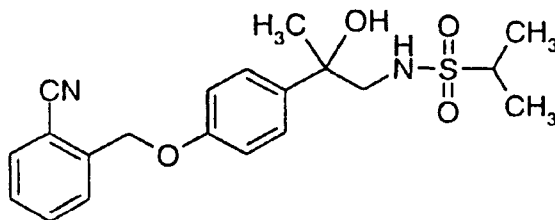
5 Se sometieron 3,00 g de {2-hidroxi-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 32) y 3,10 g de Pd/C al 10% en acetato de etilo (300 ml) a atmósfera de hidrógeno con
 10 filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado resultante se concentró a vacío reducido para producir el compuesto intermedio del título (2,48 g, 100%) en forma de una espuma. Este material se recrystalizó lentamente y se utilizó sin posterior purificación. E.M. de nebulización
 15 iónica 272,1 ($M^+ - 1$).

Calculado para $C_{12}H_{19}NO_4S - 1/2 H_2O$:

Teórico: C, 51,03, H, 7,14, N, 4,96.

Encontrado: C, 51,20, H, 7,21, N, 4,71.

20 Preparación de 2-{[4-(1-hidroxi-1-metil-2-{[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)fenoxi]metil}bencenocarbonitrilo



25

Esquema XI, etapa A: En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 400 mg de [2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)propil][(metiletil)-sulfonil]amina en DMF (10 ml) gota a gota a 40 mg de NaH en 5 DMF (30 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar a esta temperatura durante 30 minutos, se añadieron 290 mg de alfa-bromo-2-cianotolueno en DMF (10 ml) gota a gota seguido de adición de 184 mg de NaI en porciones. La reacción se calentó 10 entonces a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a vacío reducido para producir 612 mg en forma de un aceite marrón. Este 15 material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (161 mg, 28 %) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 20 387,9 (M⁺-1).

Calculado para C₂₀H₂₄N₂O₄S:

Teórico: C, 61,84, H, 6,23, N, 7,21.

Encontrado: C, 59,83, H, 5,65, N, 7,36.

25 Preparación del compuesto final del título

Esquema XI, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro se añadieron 150 mg de 2-{[4-[(1-hidroxi-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]-amino}etil)fenoxi]metil}bencenocarbonitrilo en CH_2Cl_2 (5 ml) 5 gota a gota a 0,06 ml de DAST en CH_2Cl_2 (5 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 157 10 mg de un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto final del título (91 mg, 60 %) en forma de un sólido. E.M. 15 de nebulización iónica 389,2 (M^+-1).

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:

Teórico: C, 61,52, H, 5,94, N, 7,17.

Encontrado: C, 61,16, H, 5,93, N, 7,14.

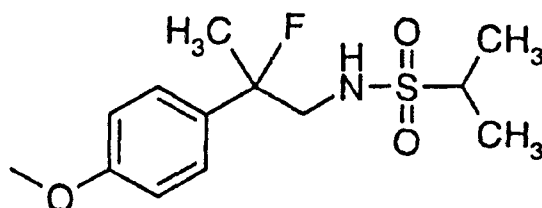
20

Ejemplo 34

Preparación de [2-fluoro-2-(4-metoxifenil)propil]
[(metiletil)sulfonil]amina

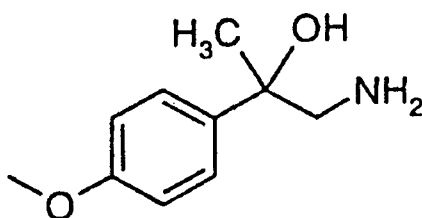
25

159



5

Preparación de 1-amino-2-(4-(metoxifenil)propan-2-ol



10

En un matraz de boca única de 100 ml se añadieron gota a gota 28,5 ml de cianuro de trimetilsililo a 10 g de 4'-metoxiacetofenona y 2,28 g de yoduro de zinc mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación a esta temperatura durante la noche. Por la mañana, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y la capa orgánica se lavó una vez con Na_2HCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 13 g en forma de un aceite tostado. Debido a posibles problemas de estabilidad, este material se utilizó inmediatamente y se puso en 200 ml de THF en un matraz de boca única de 500 ml. Mientras se agitaba a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 70 ml del complejo BH_3 -THF con jeringa y la reacción se agitó

160

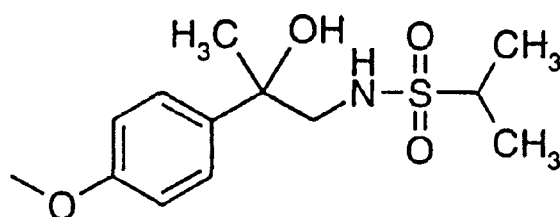
durante la noche. Por la mañana, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota a temperatura ambiente y apareció una espumación intensa. La mezcla entonces se concentró a vacío reducido. La sal HCl resultante se liberó
5 mientras se agitaba en NaOH 1N y la amina libre se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 7,31 g en forma de un material de 2 puntos. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
10 empleando el dispositivo Prep. 2000 de Waters y eluyendo con un gradiente de disolvente de cloruro de metileno/metanol 9:1 para producir el compuesto intermedio del título (3,01 g, 24 %) en forma de un aceite para el punto superior. E.M. (FDMS) 180,3 (M⁺-1).

15 Calculado para C₁₀H₁₅NO₂:

Teórico: C, 66,27, H, 8,34, N, 7,73.

Encontrado: C, 64,46, H, 7,94, N, 7,50.

Preparación de [2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)propil]
20 [(metiletil)sulfonil]amina



25 Esquema I, etapa A: En un matraz de tres bocas de 500

ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 2,53 g de cloruro de propanosulfonilo gota a gota a 3,00 g de 1-amino-2-(4-metoxifenil)propan-2-ol y 2,70 g de DBU en THF (200 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno.

5 La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío
10 reducido para producir 3,61 g en forma de un sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el dispositivo Prep. 2000 de Waters y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto intermedio del título (2,71 g, 57%) en forma de
15 un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 286,2 (M⁺-1).

Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadió gota a
20 gota 1,0 g de [2-hidroxí-2-[4-metoxifenil]propil]-[(metiletil)sulfonil]amina en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0,41 ml de DAST en CH₂Cl₂ (10 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta capa orgánica
25 se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío

162

reducido para producir 1,07 g en forma de un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotcr de 4000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto final del título (851 mg, 85%) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 288,1 (M^+-1).

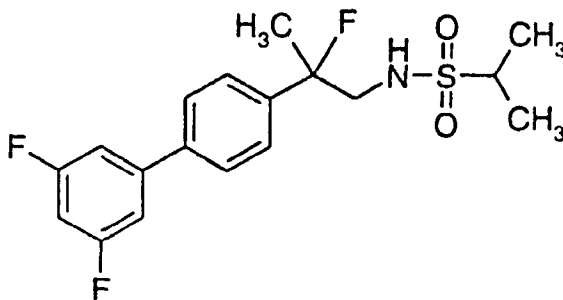
Calculado para $C_{13}H_{20}NO_3SF$:

Teórico: C, 53,96, H, 6,97, N, 4,84.

10 Encontrado: C, 53,16, H, 6,76, N, 4,81.

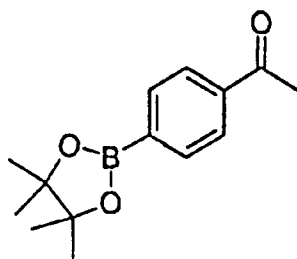
Ejemplo 35

Preparación de 2-{[4-(3,5-difluorofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(metiletil)sulfonil]amina



Preparación de:

163

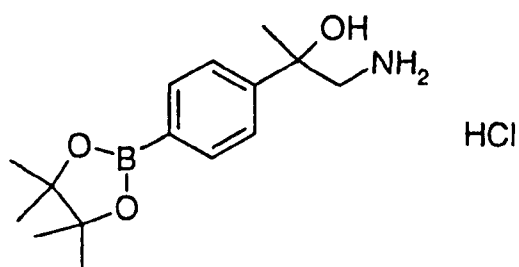


5

En un matraz de boca única de 500 ml provisto de un agitador y un termómetro, se pusieron 10,0 g de 4'-yodoacetofenona, 1,0 g de PdCl₂ (dppf) y 17 ml de trietilamina en dioxano (160 ml) y se agitaron a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Esta disolución entonces se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de 8,8 ml de pinacol borano con jeringa. La adición fue exotérmica y la disolución se volvió oscura inmediatamente. La reacción entonces se calentó a 85°C durante 6 h. La mezcla entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con éter. Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío reducido para producir un sólido blanco. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el dispositivo Prep. 2000 de Waters y eluyendo con hexano/acetato de etilo 19:1 para producir el compuesto intermedio del título, un derivado de acetofenona (6,4 g, 64 %) en forma de un polvo blanco.

25 Preparación de:

164



5

En un matraz de boca única de 25 ml se añadieron gota a gota 1,6 ml de cianuro de trimetilsililo a 1,0 g del derivado de la acetofenona preparado directamente anteriormente y 131 mg de yoduro de zinc mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se dejó con agitación durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 ml) y la capa orgánica se lavó una vez con Na_2HCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío reducido para producir 910 mg en forma de un semi-sólido. Debido a posibles problemas de estabilidad, este material se utilizó inmediatamente y se puso en 20 ml de THF en un matraz de boca única de 100 ml. Mientras se agitaba a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4 ml del complejo $\text{BH}_3\text{-DHS}$ con jeringa y la reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota a temperatura ambiente y apareció una espumación intensa. La mezcla se diluyó con éter (50 ml) y la reacción

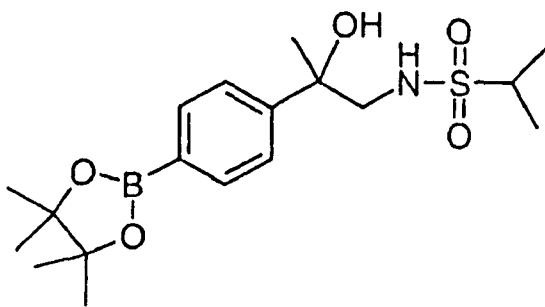
165

se agitó durante una hora más. El precipitado que se formó se recogió por filtración para producir el compuesto intermedio del título, un derivado de amina (910 mg, 72 %) en forma de un polvo blanco de la sal HCl.

5

Preparación de:

10



15

20

25

En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 1,05 g de cloruro de propanosulfonilo gota a gota a 2,10 g del derivado de amina preparado directamente anteriormente y 2,14 g de DBU en THF (60 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para producir 600 mg en forma de un sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros

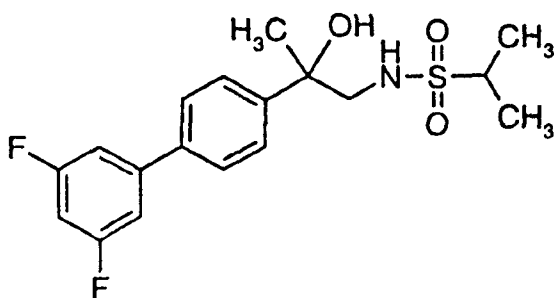
166

eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 3:2 para producir el compuesto intermedio del título, un derivado de sulfonilo, (250 mg, 10%). E.M. de nebulización iónica 382,2 ($M^+ - 1$).

5

Preparación de 2-{[4-(3,5-difluorofenil)fenil]-2-hidroxipropil}[(metiletil)sulfonil]amina.

10



El derivado sulfonilo preparado directamente
15 anteriormente (250 mg, 0,65 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (138 mg, 0,71 mmol), carbonato de sodio (1,1 ml de una disolución 2,0 M, 1,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,65 mmol) y dioxano (10 ml) se mezclaron en un matraz de boca única de 50 ml y se agitó a
20 70°C durante la noche. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a presión reducida para producir 286 mg de un aceite viscoso.
25 Este material de dos puntos se purificó por cromatografía

167

sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto intermedio del título (73 mg, 31%, punto superior) en forma de un aceite transparente. E.M. de nebulización iónica 368,2 (M⁺-1).

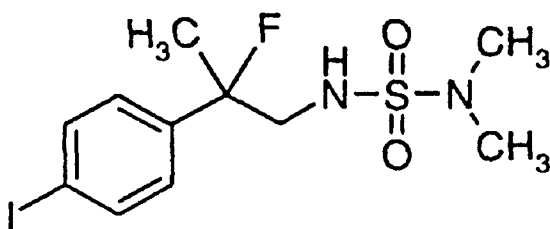
Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 22 mg de {2-[4-(3,5-difluorofenil)fenil]-2-hidroxipropil}[(metiletil)sulfonil]amina en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0,01 ml de DAST en CH₂Cl₂ (3 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío reducido para producir 18,4 en forma de un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 1000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto final del título (12 mg, 52%) en forma de un aceite viscoso. E.M. de nebulización iónica 370,2 (M⁺-1).

168

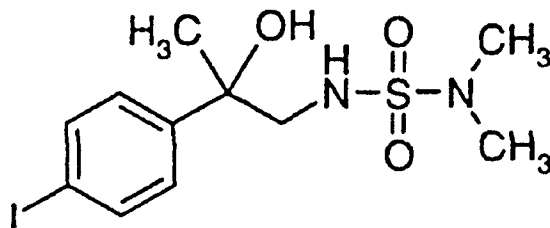
Preparación de [(dimetilamino)sulfonil][2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil]amina

5



Preparación de [(dimetilamino)sulfonil][2-hidroxi-2-(4-yodofenil)propil]amina

10



15

Esquema X, etapa A: En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 358 mg de cloruro de dimetilsulfamoilo gota a gota a 554 mg de 1-amino-2-(4-yodofenil)propan-2-ol (intermedio preparado en el ejemplo 1) y 380 mg de DBU en THF (125 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El aceite resultante se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío reducido para

25

producir un aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto
5 intermedio del título (257 mg, 33%) en forma de un sólido blanco. E.M. (FDSM) 384 (M*).

Calculado para $C_{11}H_{17}N_2O_3SI$:

Teórico: C, 34,39, H, 4,46, N, 7,29.

Encontrado: C, 33,25, H, 4,24, N, 6,80.

10

Preparación del compuesto final del título

Esquema X, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 257 mg de [(dimetilamino)sulfonil][2-hidrox-2-(4-
15 yodofenil)propil]amina en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0,08 ml de DAST en CH_2Cl_2 (10 ml) mientras se agitaba a $-78^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío
20 reducido para producir un aceite amarillo. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor DE 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto final del título (147 mg, 57%) en forma de un
25 sólido blanco; p.f. $115^\circ-117^\circ C$. E.M. de nebulización iónica

170

385 ($M^+ + 1$).

Calculado para $C_{11}H_{16}N_2O_2SI$:

Teórico: C, 34,21, H, 4,18, N, 7,25.

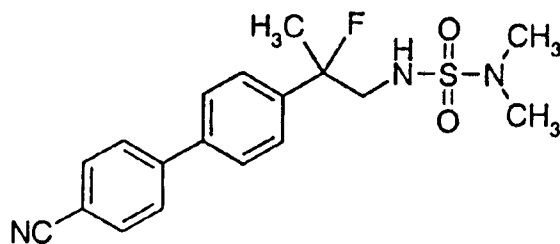
Encontrado: C, 34,04, H, 4,41, N, 7,59.

5

Ejemplo 37

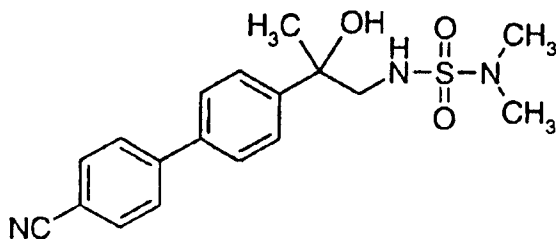
Preparación de 4-[4-(2-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]-1-fluoro-isopropil]fenil]bencenocarbonitrilo

10



Preparación de 4-[4-(2-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]-1-hidroxi-isopropil]fenil]bencenocarbonitrilo

15



20

Esquema VI, etapa A: La [(Dimetilamino)sulfonil][2-hidroxi-2-(4-yodofenil)propil]amina (384 mg, 1,0 mmol, preparado en el ejemplo 36), ácido 4-cianobencenoborónico (191 mg, 1,3 mmol), carbonato de potasio (179 mg, 1,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) y

25

dioxano/agua (60 ml, 3:1) se mezclaron en un matraz de boca única de 100 ml y se agitó a 70°C durante la noche. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a presión reducida para producir un aceite viscoso. Este material de dos puntos se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de cloruro de metileno/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto intermedio del título (255 mg, 71%, punto inferior) en forma de un sólido blanco. E.M. (FDMS) 359 (M⁺).

Calculado para C₁₈H₂₁N₃O₃S-¹/₄H₂O:

15 Teórico: C, 59,34, H, 5,77, N, 11,54.

Encontrado: C, 58,89, H, 5,63, N, 11,26.

Preparación del compuesto final del título

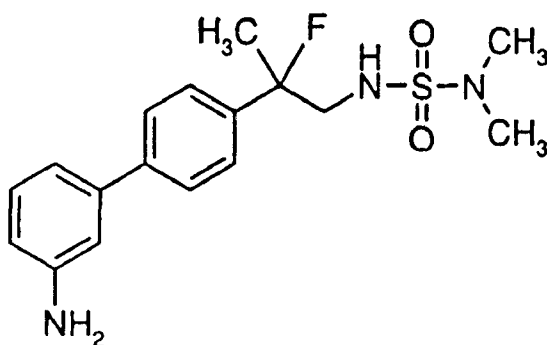
Esquema VI, etapa B: En un matraz de tres bocas de 25 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 209 mg de 4-[4-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-1-hidroxi-isopropil)fenil]bencenocarbonitrilo en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0,07 ml de DAST en CH₂Cl₂ (3 ml) mientras se agitaba a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta 25 temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml). Esta capa

172

orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío reducido para producir un sólido. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros eluyendo con un disolvente de hexano/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto final del título (132 mg, 63%) en forma de un sólido blanco. E.M. (FDMS) 361 (M^+).

Ejemplo 38

Preparación de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}-
[(dimetilamino)sulfonil]amina



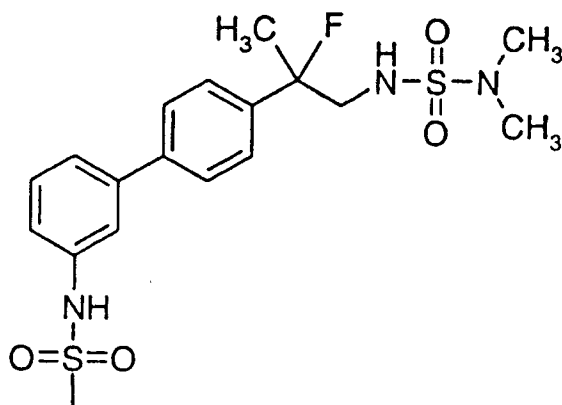
La [(Dimetilamino)sulfonil][2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil]amina (386 mg, 1,0 mmol, preparado en el ejemplo 36), ácido 3-aminobencenoborónico (201 mg, 1,3 mmol), carbonato de potasio (179 mg, 1,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) y dioxano/agua (60 ml, 3:1) se mezclaron en un matraz de boca única de 100 ml y se agitó a $70^{\circ}C$ durante la noche. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O y el

173

producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃ y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 2000 micrómetros y eluyendo con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Ejemplo 39

Preparación de [(dimetilamino)sulfonil][2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)propil]amina



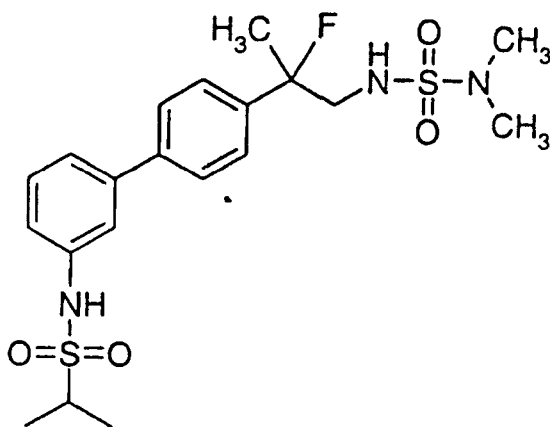
En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 285 mg de cloruro de metanosulfonilo gota a gota a 350 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(dimetilamino)sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 38) y 380 mg de DBU en THF (125 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura

174

ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El material resultante se tomó en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío reducido. Este material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Ejemplo 40

Preparación de [(dimetilamino)sulfonyl]{2-fluoro-2-(4-(3-[(metiletil)sulfonyl]amino)fenil)fenil}propil}amina



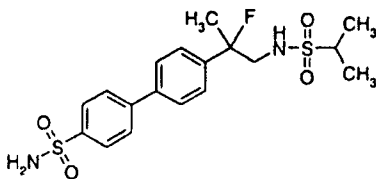
En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron 356 mg de cloruro de 2-propanosulfonylo gota a gota a 350 mg de {2-[4-(3-aminofenil)fenil]-2-fluoropropil}[(dimetilamino)-

175

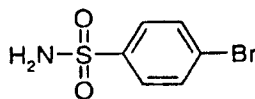
sulfonil]amina (preparado en el ejemplo 38) y 380 mg de DBU en THF (125 ml) mientras se agitaba a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido. El material resultante se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío reducido. Este material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Ejemplo 41

Preparación de 4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil]bencenosulfonamida



Preparación de 4-bromobencenosulfonamida

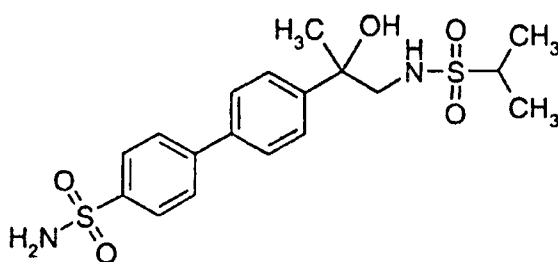


El cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1,0 g, 3,9 mmol),

176

disolución de metanol/amoníaco (5 ml, exceso) y metanol (5 ml) se mezclaron en un matraz de boca única de 25 ml y se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Por la mañana, la reacción se concentró a vacío reducido para producir el compuesto intermedio del título (1,13 g, 100%) en forma de un sólido blanco. Este material se utilizó sin posterior purificación. E.M. de nebulización iónica 235,9 (M⁺).

10 Preparación de 4-[4-(1-hidroxil-1-metil-2-[[metiletil]-sulfonil]amino)etil]fenil]bencenosulfonamida

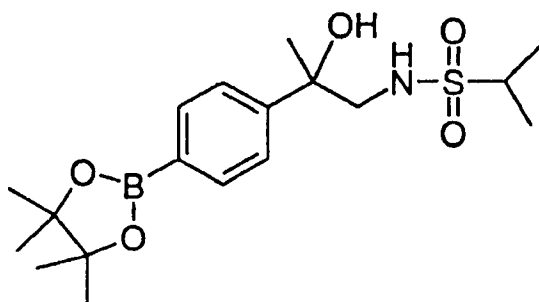


La 4-bromobencenosulfonamida (236 mg, 1,0 mmol), el derivado de sulfonilo intermedio preparado en el ejemplo 35 de estructura:

20

25

177



5

(575 mg, 1,5 mmol), carbonato de sodio (1,2 ml de una disolución 2,0 M, 1,5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (50 mg, 0,65 mmol) y dioxano (20 ml) se mezclaron en un matraz de boca única de 50 ml y se agitaron a 70°C durante la noche. Por la mañana, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros para producir el compuesto del título.

20 Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota a gota 412 mg de 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil]bencenosulfonamida en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0,14 ml de DAST en CH₂Cl₂ (10 ml) mientras se agitaba a -

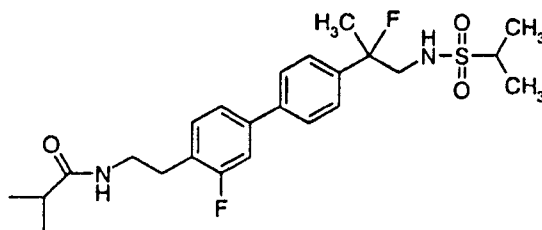
25

178

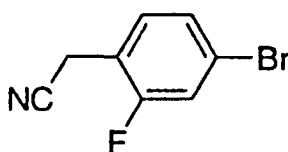
78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío reducido. Este material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron con un rotor de 4000 micrómetros eluyendo con hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Ejemplo 42

Preparación de N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)etil]bifenil-4-il}-etil)-isobutiramida



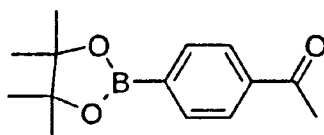
Preparación de (4-bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo



El cianuro de sodio (1,37 g, 28,00 mmol) se añadió a una disolución agitada de bromuro de 2-fluoro-4-bromobencilo

(5,0 g, 18,66 moles) en DMSO seco (60 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se vertió después en H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se
5 secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto intermedio del título en forma de un aceite marrón (3,85 g, 96%). Espectro de masas de electronebulización: M=213, M+2=215

10 Preparación de 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil-etanona

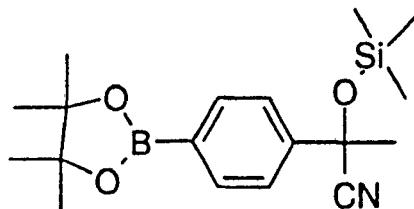


15 La 4-yodoacetofenona (10,00 g, 40,64 mmol), PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (1,00 g, 1,22 mmol), dioxano seco (160 ml) y Et₃N (17,0 ml, 121,96 mmol) se combinaron en un matraz seco que se había purgado con N₂ varias veces. Se añadió pinacol borano (8,80 ml, 60,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo
20 durante 4 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en dietil éter (250 ml) y se extrajo con H₂O y se lavó con salmuera. El dietil éter se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (hexano, 5%
25 EtOAc/hexano) seguida de recristalización (hexano) produjo

180

6,4 g (64%) del compuesto intermedio del título en forma de un polvo blanco.

Preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo

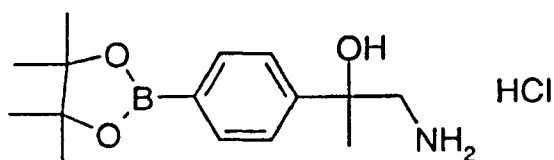


10

Esquema Va, etapa A: La 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil-etanona (1,0 g, 4,06 mmol) disuelta en THF (1,0 ml) se añadió a ZnI_2 (0,131 g, 0,41 mmol). A esta mezcla agitada en N_2 se añadió gota a gota 15 TMSCN (1,6 ml, 12,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se extrajo con NaHCO_3 , H_2O , se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto intermedio del título en forma de un aceite 20 amarillo 0,91 g (65%).

Preparación de clorhidrato de 1-amino-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-propan-2-ol

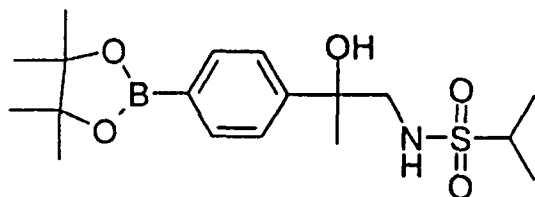
25



5 Esquema Va, etapa B: El complejo borano-dimetilsulfuro 2,0 M (4,0 ml, 8,0 mmol) se añadió gota a gota a 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo (0,910 g, 2,64 mmol) en THF seco (20,0 ml) a temperatura ambiente. Tras el proceso
10 exotérmico inicial, la mezcla de reacción se calentó y agitó a reflujo durante 4 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó por adición lenta de HCl concentrado. La reacción se diluyó con dietil éter y se agitó durante 1 h aproximadamente. El precipitado blanco resultante se
15 recogió por filtración y se utilizó en la siguiente reacción.

Preparación de N-{2-hidroxí-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]fenil}-2-propanosulfonamida

20

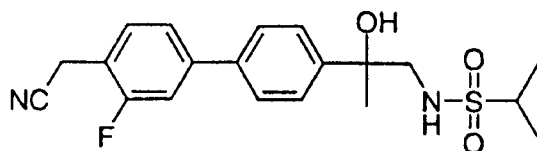


La sulfonamida de isopropilo (0,313 g, 2,2 mmol) se añadió a clorhidrato de 1-amino-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-propan-2-ol (0,627 g, 2,0
25

182

mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C . La trietilamina (0,505 g, 5,0 mmol) se añadió entonces y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a 0°C . La mezcla de reacción se extrajo con H_2O , se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se
 5 filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano para producir el compuesto intermedio del título.

Preparación de N-[2-(4'-cianometil-3'-fluoro-bifenil-4-il)-2-
 10 hidroxipropil]-2-propanosulfonamida



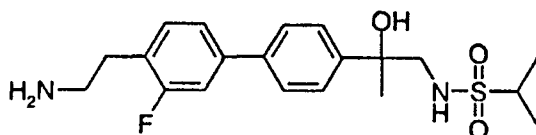
15 El (4-bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo (0,255 g, 1,19 mmol), PdCl_2 (dppf) $\cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,039 g, 0,048 mmol) y N-{2-hidroxipropil}-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propil}-2-propanosulfonamida (0,383 g, 1,0 mmol) se mezclaron en DMF seco en N_2 a temperatura ambiente. A esta
 20 mezcla se añadió Na_2CO_3 2M (1,25 ml, 2,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó y agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla se enfrió y se vertió en EtOAc. El EtOAc se extrajo varias veces con H_2O , se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. La cromatografía
 25 sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano produjo el

183

compuesto intermedio del título.

Preparación de N-2-[4-(4'-aminoetil-3'-fluorofenil)fenil]-2-hidroxi-propil-2-propanosulfonamida

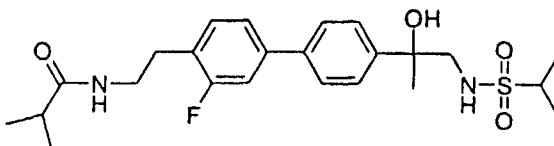
5



El complejo de boranodimetilsulfuro (3,0 ml, 6,0 mmol)
 10 se añadió a N-[2-(4'-cianometil-3'-fluoro-bifenil-4-il)-2-hidroxi-propil]-2-propanosulfonamida (0,78 g, 2,0 mmol) en THF (20 ml) y la disolución resultante se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió y acidificó cuidadosamente con HCl concentrado. La recolección
 15 del precipitado sólido por filtración produjo el compuesto intermedio del título.

Preparación de N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hidroxi-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il}-etil)-isobutiramida

20



25

A la N-2-[4-(4'-aminoetil-3'-fluoro-fenil)fenil]-2-

hidroxi-propil-2-propanosulfonamida (0,104 g, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 seco en un frasco de 12 ml se añaden Et_3N (81 μl , 0,50 mmol) y cloruro de isobutirilo (34 μl , 0,32 mmol) respectivamente. La reacción del frasco se agita durante la
5 noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con CH_2Cl_2 , se lava sucesivamente con HCl 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra producir el compuesto intermedio del título.

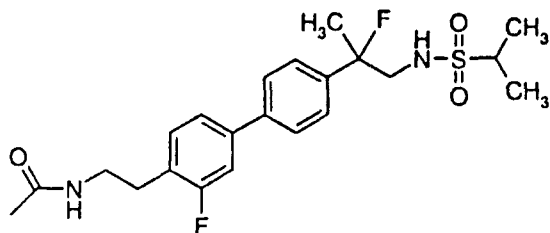
10 Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: Al DAST (26 μl , 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) en N_2 a -78°C se añadió gota a gota N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hidroxi-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il}-etil)isobutiramida (0,0928 g, 0,20 mmol) en
15 CH_2Cl_2 (1,0 ml). Tras la adición, el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se extrae con H_2O , se seca (Na_2SO_4), se filtra y el filtrado se
20 evapora a sequedad para producir el compuesto del título.

Ejemplo 43

Preparación de N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il}-etil)-
25 acetamida.

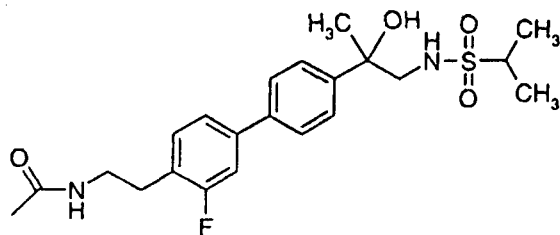
185



5

Preparación de N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hidroxi-1-metil-2-(propano-2-sulfonylamino)-etil]-bifenil-4-il}-etil)-acetamida.

10



A la N-2-[4-(4'-aminoetil-3'-fluoro-fenil)fenil]-2-
 15 hidroxipropil-2-propanosulfonamida (0,104 g, 0,26 mmol, intermedio preparado en el ejemplo 42) en CH_2Cl_2 seco en un frasco de 12 ml se añaden Et_3N (81 μl , 0,50 mmol) y cloruro de acetilo (23 μl , 0,32 mmol) respectivamente. La reacción del frasco se agita durante la noche a temperatura ambiente.
 20 La mezcla resultante se diluye con CH_2Cl_2 , se lava sucesivamente con HCl 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra para producir el compuesto intermedio del título.

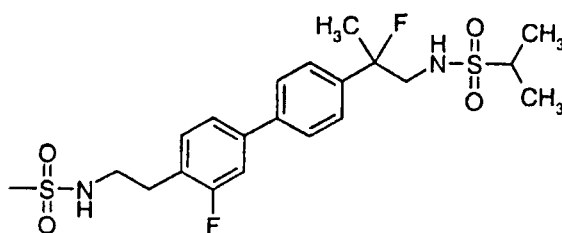
25 Preparación del compuesto final del título

186

Esquema I, etapa B: Al DAST (26 μ l, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) en N_2 a -78°C se añade gota a gota N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hidroxi-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il}-etil)acetamida (0,087 g, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). Tras la adición, el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se extrae con H_2O , se seca (Na_2SO_4), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para producir el compuesto del título.

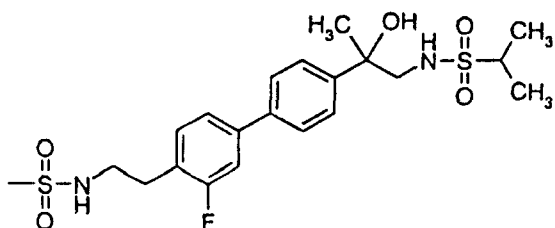
Ejemplo 44

Preparación de N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-metanosulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il)propil}-2-propanosulfonamida



Preparación de N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-metanosulfonilamino)-etil]-bifenil}-2-hidroxi-propil)-2-propanosulfonamida.

187



5

La N-2-[4-(4'-aminoetil-3'-fluorofenil)fenil]-2-hidroxi-propil-2-propanosulfonamida (0,104 g, 0,26 mmol, preparado en el ejemplo 42), Et₃N (81 μ l, 0,50 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (23 μ l, 0,30 mmol) se combinan con cloruro de metileno en un frasco de 12 ml. La reacción del frasco se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con CH₂Cl₂, se lavó sucesivamente con HCl 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para producir el compuesto intermedio del título.

15

Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: A una disolución de DAST (26 η l, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) en N₂ se añadió gota a gota N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-metanosulfonilamino)-etil]-bifenil}-2-hidroxi-propil)-2-propanosulfonamida (0,094 g, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a -78°C. Tras la adición el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye

25

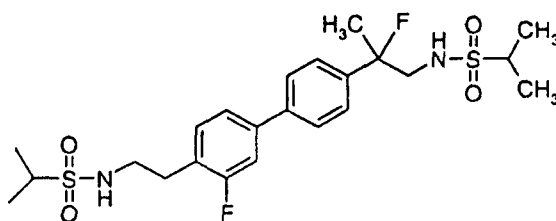
con CH_2Cl_2 , se extrae con H_2O , se seca (Na_2SO_4), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para producir el compuesto del título.

5

Ejemplo 45

Preparación de N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-(propano-2-sulfonilamino)-etil)-bifenil-4-il]propil)-2-propanosul-
fonamida

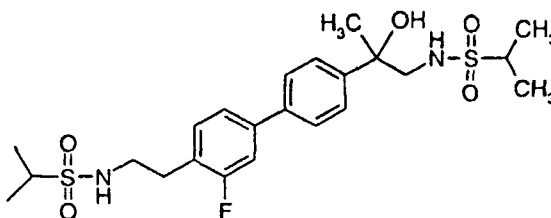
10



15

Preparación de N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-(propano-2-
sulfonilamino)-etil]-bifenil-4-il}-2-hidroxi-propil)-2-
propanosulfonamida.

20



La N-2-[4-(4'-aminoetil-3'-fluorofenil)fenil]-2-hidroxi-propil-2-propanosulfonamida (0,104 g, 0,26 mmol, preparado en el ejemplo 42), Et_3N (81 μl , 0,50 mmol) y cloruro de
25 isopropilsulfonilo (34 μl , 0,30 mmol) se combinan con cloruro

de metileno en un frasco de 12 ml. La reacción del frasco se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con CH_2Cl_2 , se lava sucesivamente con HCl 1M, NaHCO_3 saturado y salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y
5 se concentra para producir el compuesto intermedio del título.

Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: A una disolución de DAST (26 μl ,
10 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) en N_2 se añadió gota a gota N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-bifenil}-2-hidroxi-propil)-2-propanosulfonamida (0,100 g, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) a -78°C . Tras la adición el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño
15 de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se extrae con H_2O , se seca (Na_2SO_4), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para producir el compuesto final del título.

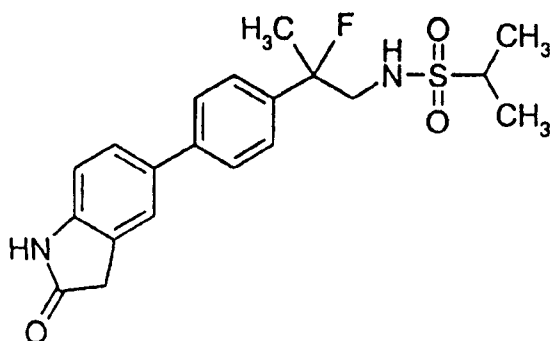
20

Ejemplo 46

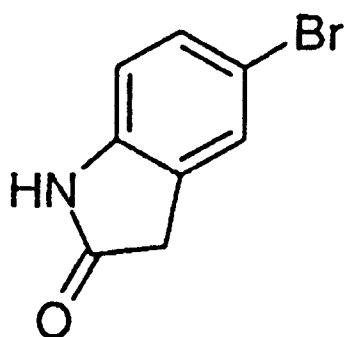
Preparación de N-{2-fluoro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-fenil]-propil}-2-propanosulfonamida

25

190



Preparación de 5-bromo-oxindol.

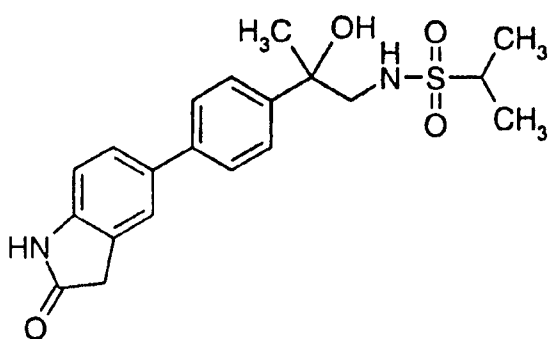


El oxindol (1,30 g, 0,010 mmol) se suspendió en acetonitrilo (22,0 ml) en N_2 y se enfrió hasta $-10^\circ C$. A esta mezcla agitada se añadió NBS recristalizada (2,00 g, 0,011 mol) en porciones. La suspensión resultante se agitó a una temperatura de -10° a $10^\circ C$ durante 3 h. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó para producir el compuesto intermedio del título en forma de un sólido blanquecino 1,75 g (82%). Espectro de masas de electronebulización $(M-1)=210$, $(M-1)=211$

Preparación de N-{2-hidroxi-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-

5-il)-fenil]-propil}-2-propanosulfonamida

5



A una mezcla agitada de N-{2-hidroxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propil}-2-propanosulfonamida (0,383 g, 1,0 mmol, intermedio preparado en el ejemplo 42), PdCl₂ (dppf).CH₂Cl₂ (0,033 g, 0,04 mmol) y 5-bromo-oxindol (0,276 g, 1,3 mmol) en DMF (20 ml) en N₂ se añade Na₂CO₃ 2M (1,35 ml, 2,7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta y se agita en N₂ durante 6 h. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se vierte en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y el filtrado se evapora a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano produce el compuesto intermedio del título.

20

Preparación del compuesto final del título

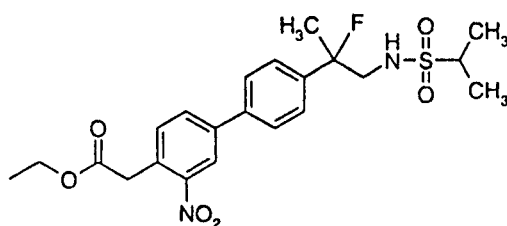
Esquema I, etapa B: A una disolución agitada de DAST (26 µl, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) en N₂ a -78°C se añadió N-{2-hidroxi-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]-propil}-2-propanosulfonamida (0,077 g, 0,20 mmol). Tras la adición,

25

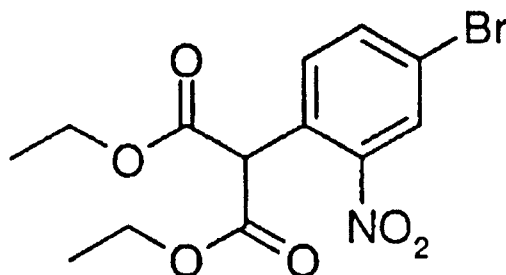
el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se extrae con H_2O , se seca (Na_2SO_4), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para producir el compuesto final del título.

Ejemplo 47

Preparación del éster etílico del ácido {4'-[fluoro-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-3-nitro-bifenil-4-il}-acético



Preparación del éster dietílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico



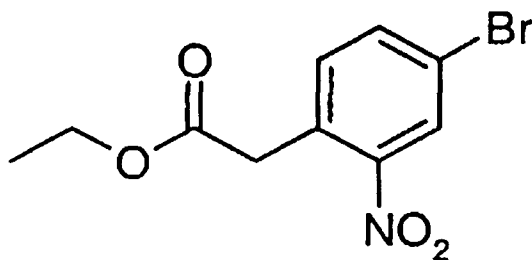
El malonato de dietilo (3,34 ml, 22 mmol) se añadió

cautelosamente a una suspensión agitada de NaH al 10% (0,96 g, 24 mmol) en DMF (50 ml) a -10°C en N_2 . La mezcla resultante se agitó a una temperatura de -10° a 10°C durante 1 h. A esta mezcla a 0°C se añadió 2,4-dibromo-nitrobenceno (3,34 ml, 0,022 mol) en porciones. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La evaluación por TLC (EtOAc-hexano 4:1) mostró sólo pequeñas cantidades del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de dos fases de dietil éter-HCl 1M. La capa amarilla de dietil éter se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexano 5:95 produjo un líquido amarillo que solidificó rápidamente para producir el compuesto intermedio del título (2,50 g, 69%), p.f. $54-55^{\circ}\text{C}$.

15

Preparación del éster etílico del ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético

20



25

A una disolución agitada de HCl concentrado (18,00 ml) diluida a 72,00 ml con etanol al 95% se añadió el éster dietílico del ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico (2,50

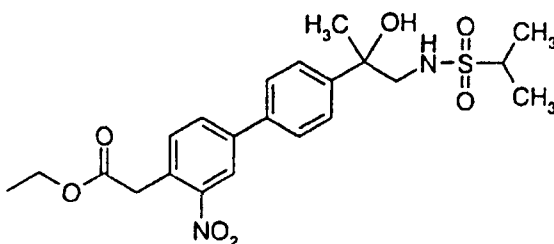
194

g, 6,94 mmol). La mezcla resultante entonces se calentó a reflujo en N_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (250 ml). La mezcla acuosa se extrajo entonces con 2 x 150 ml de dietil éter. La capa de Et_2O se extrajo con H_2O y $NaHCO_3$ al 5%, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se filtró. La evaporación del filtrado a vacío produjo el compuesto intermedio del título en forma de un líquido amarillo (1,52 g, 76%).

10

Preparación del éster etílico del ácido {4'-[1-hidroxil-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-3-nitro-bifenil-4-il}-acético

15



El $PdCl_2$ (dppf). CH_2Cl_2 (0,077 g, 0,90 mmol) y N-{2-
 20 hidroxil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propil}-2-propanosulfonamida (0,383 g, 1,0 mmol, intermedio preparado en el ejemplo 42) se mezclaron en un frasco seco en N_2 seguido del éster etílico del ácido de (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (0,300 g, 1,04 mmol), $CsCO_3$
 25 (0,68 g, 2,09 mmol) y tolueno (65 ml) respectivamente. La

mezcla resultante se calentó y agitó a 96°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El tolueno se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado
5 resultante se extrajo con 2x200 ml de H₂O, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc-hexano para producir el compuesto intermedio del título.

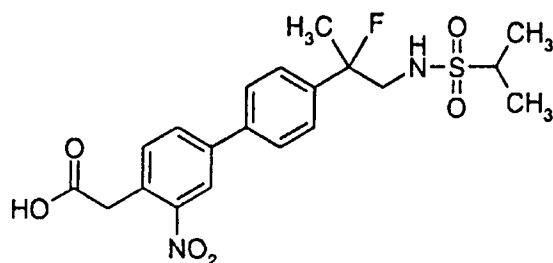
10 Preparación del compuesto final del título

Esquema I, etapa B: A una disolución de DAST (118 µl, 0,998 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) en N₂ a -78°C se añade de éster etílico del ácido {4'-[1-hidroxil-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-3-nitro-bifenil-4-il}-acético (0,465 g,
15 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml). Tras la adición, el baño de enfriamiento de acetona y hielo seco se sustituye con un baño de agua y hielo y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se extrae con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y el
20 filtrado se evapora a sequedad para producir el compuesto final del título.

Ejemplo 48

Preparación del ácido {4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propano-2-sulfonilamino)-etil]-3-nitro-bifenil-4-il}-acético.
25

196



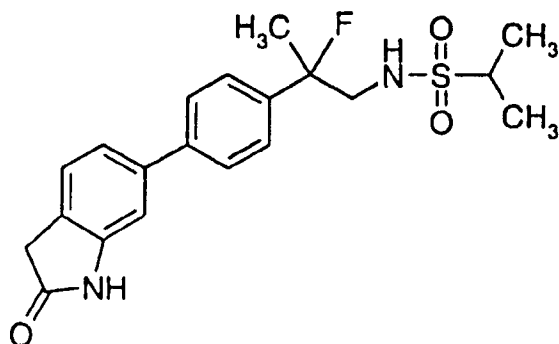
5

A una disolución del éster etílico del ácido de {4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propano-2-sulfonylamino)-etil]-3-nitro-bifenil-4-il}-acético (0,341 g, 0,731 mmol, preparado en el ejemplo 47) en etanol (5,0 ml) se añade una disolución de NaOH al 6,7% (15,0 ml) y la mezcla resultante se agita en N₂ a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluye con H₂O (100 ml) y se acidifica con HCl al 37%. La extracción con EtOAc seguida de secado (MgSO₄), filtración y evaporación del filtrado a vacío produjo el compuesto del título.

15

Ejemplo 49

Preparación de N-{2-fluoro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-fenil]-propil}-2-propanosulfonamida



20

25

197

A una disolución agitada de ácido {4'-[1-fluoro-1-metil-2-((propano-2-sulfonilamino)-etil)-3-nitro-bifenil-4-il]-acético (0,311 g, 0,71 mmol, preparado en el ejemplo 48) disuelto en etanol (4,0 ml)/H₂SO₄ al 50% (3,0 ml) a
 5 temperatura ambiente y después calentado, hasta 90°C se añadió Zn (0,186 g, 2,84 mmol) en porciones divididas durante más de 30 minutos. El calentamiento y agitación se continuaron durante 2 h tras la adición del Zn.

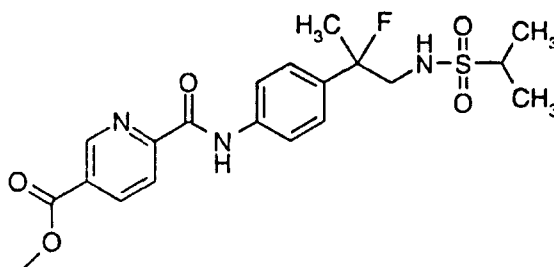
La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura
 10 ambiente. Entonces se extrajo (EtOAc) y el EtOAc se extrajo a su vez con NaHCO₃ al 5%, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La cromatografía del residuo (gel de sílice, EtOAc/hexano) produjo el compuesto del título.

15

Ejemplo 50

Preparación de 6-{N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[(metiletil)-sulfonil]amino)etil]fenil]carbamoil}piridina-3-carboxilato de metilo

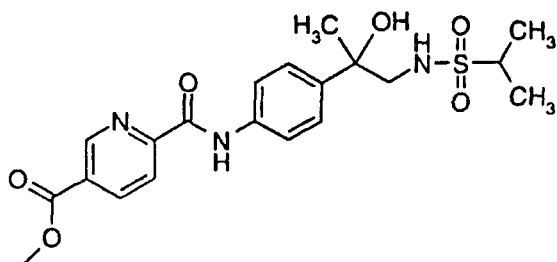
20



25 Preparación de 6-{N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-[(metiletil)-

198

sulfonil]amino}etil)fenil]carbamoil}piridina-3-carboxilato
de metilo



Esquema XII, etapa A: En un matraz de boca única de 50 ml se añadió 1 ml de cloruro de oxalilo con jeringa al ácido
 10 5-(metoxycarbonil)-piridina-2-carboxílico (271 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, 1 gota de DMF se añadió con pipeta iniciando una espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora
 15 a esta temperatura y después se concentró a vacío reducido para producir un semi-sólido blanco. Este material se puso en THF (5 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de [2-(4-aminofenil)-2-hidroxipropil]-[(metiletil)sulfonil]amina (400 mg, 1,5 mmol, intermedio
 20 preparado en el ejemplo 19) y trietilamina (152 mg) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana la disolución se concentró a vacío reducido y el aceite resultante se recogió en cloruro de metileno y la capa orgánica se lavó una vez con H₂O, se secó
 25 sobre K₂CO₃ se filtró y se concentró a vacío reducido para

producir 244 mg en forma de un sólido naranja. Este material se purificó entonces por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron y con un rotor de 4000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de acetato de etilo para
5 producir el compuesto intermedio del título (165 mg, 25 %) en forma de un sólido amarillo. E.M. de nebulización iónica 434,2 (M^+-1).

Calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_6S \cdot H_2O$:

Teórico: C, 52,95, H, 6,00, N, 9,27.

10 Encontrado: C, 53,14, H, 5,67, N, 9,01.

Preparación del compuesto final del título

Esquema XII, etapa B: En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un agitador y un termómetro, se añadieron gota
15 a gota 200 mg de 6-{N-[4-(1-hidroxi-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carbamoil}piridina-3-
carboxilato de metilo en cloruro de metileno (5 ml) a 0,06
ml de DAST en cloruro de metileno (5 ml) mientras se agitaba
a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó
20 calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con cloruro
de metileno (25 ml). Esta capa orgánica se lavó con H_2O , se
secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío reducido
para producir un aceite amarillo que cristalizó lentamente
(rendimiento 80%). Este material se utilizó sin posterior
25 purificación. E.M. de nebulización iónica 436,3 (M^+-1).

200

Calculado para $C_{20}H_{24}N_3O_5SF$:

Teórico: C, 54,91, H, 5,53, N, 9,60.

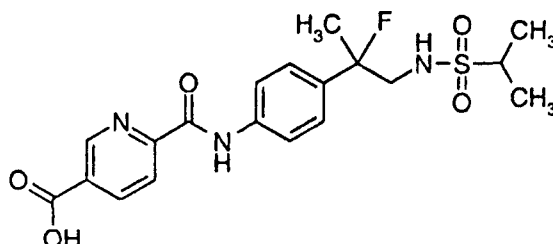
Encontrado: C, 54,10, H, 5,66, N, 9,12.

5

Ejemplo 51

Preparación de ácido 6-{N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metil-etil)sulfonil]amino]etil)fenil]carbamoil}piridina-3-carboxílico

10



15

20

25

El 6-{N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-[[(metiletil)sulfonil]-amino}etil)fenil]carbamoil}piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,35 mmol, preparado en el ejemplo 50), hidróxido de litio (52 mg, 1,24 mmol), tetrahidrofurano (6 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se mezclaron en un matraz de tres bocas de 25 ml y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Por la mañana la mezcla se concentró a vacío reducido para producir un sólido blanco. Este material se recogió en HCl 1N y el material deseado se extrajo en cloruro de metileno. La disolución ácida se llevó a pH 10 con NaOH 1N y el precipitado resultante se extrajo de nuevo con cloruro de metileno. Las dos capas orgánicas se combinaron y se lavaron

201

una vez con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío reducido para producir el compuesto del título (125 mg, 84 %) en forma de un sólido tostado. Este material se utilizó sin posterior purificación. E.M. de
5 nebulización iónica 403,9 (M⁺-19 Flúor).

Ejemplo 52

Preparación de N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)fenil][5-(N-metilcarbamoil)(2-piridil)]-
10 carboxamida

En un matraz de boca única de 50 ml, se añade un 1 ml de cloruro de oxalilo mediante jeringa a ácido 6-{N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]-carbamoil}piridina-3-carboxílico (110 mg, 0,26 mmol,
15 preparado en el ejemplo 51) en cloruro de metileno (10 ml) mientras se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Inmediatamente, una gota de DMF se añadió mediante pipeta iniciando la espumación de la mezcla. La reacción se agitó una hora a esta temperatura y se concentró a vacío
20 reducido hasta conseguir un semi-sólido blanco. Este material se vertió en dioxano (10 ml) y se añadió gota a gota a una disolución agitada de metilamina al 40% en agua (3 ml, exceso) a temperatura ambiente agitándose la mezcla durante toda la noche. Por la mañana, la disolución se concentró a
25 vacío reducido y el aceite resultante se recogió en cloruro

202

de metileno y la capa orgánica se lavó una vez con H_2O , se secó sobre K_2CO_3 , se filtró, y concentró a vacío reducido para dar 78 mg en forma de aceite. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice empleando el Chromatotron
 5 con un rotor de 1000 micrómetros y eluyendo con un disolvente de acetato de etilo para dar el compuesto del título (28 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. E.M. de nebulización iónica 435,2 (M^*-1) y 417,1 (M^*-19 flúor).

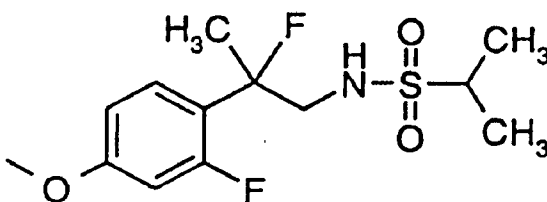
Calculado para $C_{20}H_{25}N_4O_4SF$:

10 Teórico: C 55.03, H 5.77, N 12.83.

Encontrado: C 55.85, H 6.09, N 12.02.

Ejemplo 53

Preparación de la [2-fluoro-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-
 15 propil]-amida del ácido propano-2-sulfónico.

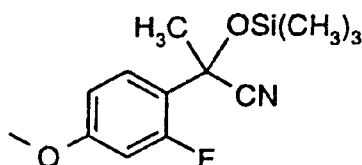


20

Preparación de 2-(2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-
 trimetilsilaniloxy-propionitrilo.

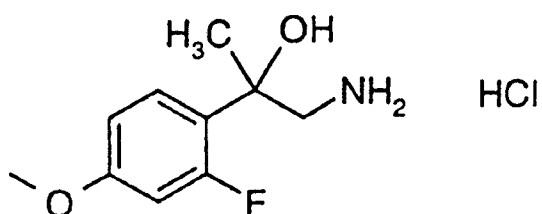
25

203



Esquema IV, etapa A: La 2'-fluoro-4'-metoxiacetofenona (2,0 g, 11,89 mmol) se combinó con yoduro de zinc (0,38 g, 1,19 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. El cianuro de trimetilsililo (4,8 ml, 35,67 mmol) se añadió lentamente gota a gota a la mezcla sólida, con generación de calor. La disolución resultante marrón oscuro se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con CHCl_3 y se lavó con NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

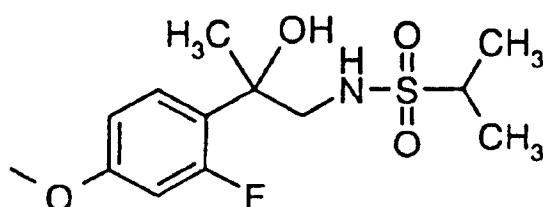
Preparación de clorhidrato de 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propilamina



Esquema IV, etapa B: El 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trimetilsilaniloxipropionitrilo (2,8 g, 10,47 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente en

nitrógeno. Una disolución 2,0 M de complejo borano-dimetilsulfuro (15,7 ml, 31,41 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El HCl concentrado se
5 añadió cuidadosamente gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter y se formó un precipitado blanco. Los sólidos se recogieron y se lavaron con más éter para producir 2,5 g (100%) de clorhidrato de 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-
10 hidroxipropilamina. Espectro de masas de electronebulización (M-1)=199,99 (amina libre).

Preparación de la [2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxipropil]-amida del ácido propano-2-sulfónico



Esquema I, etapa A: El clorhidrato de 2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxipropilamina se convirtió en la base libre por reparto entre el acetato de etilo y NaOH 1M. La amina (1,0 g, 5,02 mmol) se combinó con el éster benzotiazol-1-ílico del ácido propano-2-sulfónico (1,3 g, 5,52 mmol) en
25 DMF (25 ml) y se calentó a 120°C durante 2 h, y después se

enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró dando un aceite
5 amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

Preparación del compuesto final del título

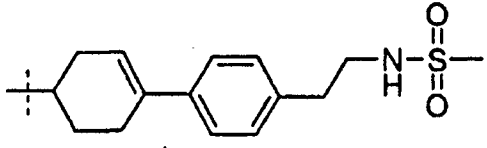
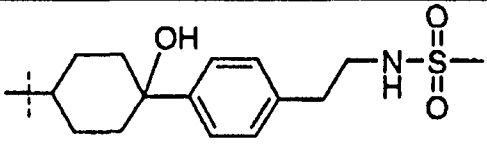
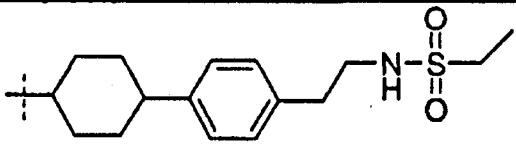
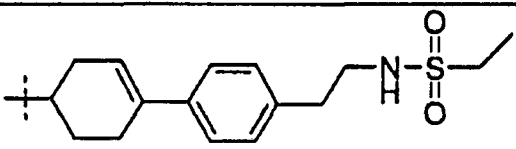
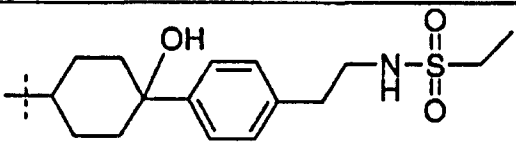
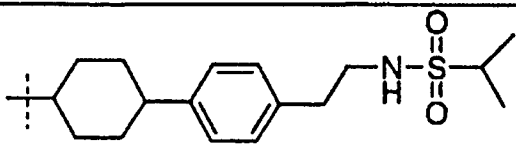
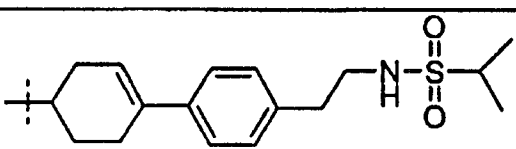
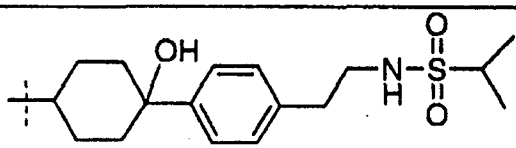
Esquema I, etapa B: Una disolución seca de CH_2Cl_2 , seco
10 (10 ml) de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,419 ml, 3,17 mmol) se enfrió hasta -78°C mientras se agitaba en N_2 . Una disolución de CH_2Cl_2 (5 ml) de la [2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxipropil]amida del ácido propano-2-sulfónico (0,79 g, 2,64 mmol) se añadió gota a gota con
15 jeringa y la reacción se llevó inmediatamente a 0°C . La reacción se inactivó con agua y se diluyó con dietil éter. Esta capa orgánica se separó y se lavó con agua y disolución saturada de NaCl, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró dando un aceite amarillo. El residuo bruto se purificó por
20 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (30%)/hexanos, para producir el compuesto final del título, la [2-fluoro-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido propano-2-sulfónico (0,52 g, 64%) en forma de un aceite amarillo ligero.

206

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,20-1,22 (6H,d), 1,24-1,26 (6H, d), 1,68-1,73 (1H, d), 3,25 (1H, sept), 3,58-3,66 (2H, m), 3,80 (3H,s), 4,20 (1H, t), 6,60 (1H, m), 6,73 (1H,m), 7,36 (1H, t). La siguiente tabla I ilustra específicamente sustituyentes
5 adicionales preferidos para R^1

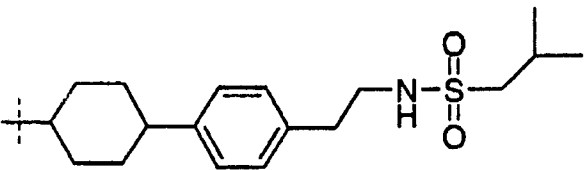
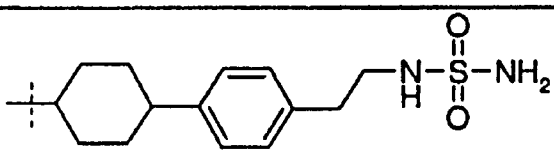
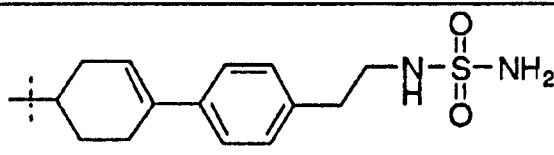
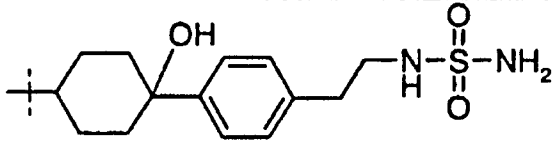
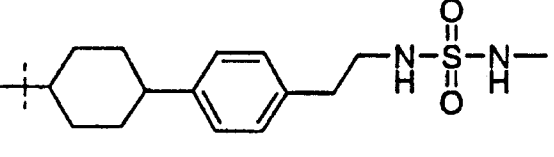
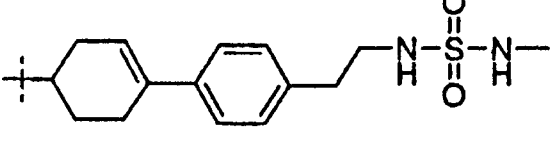
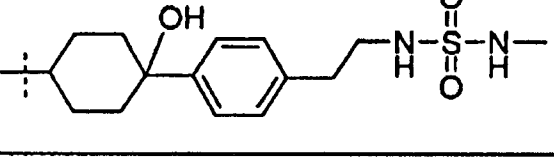
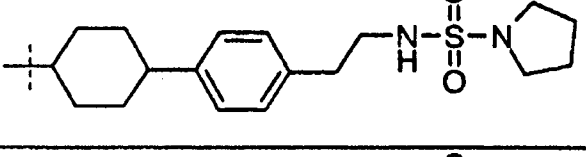
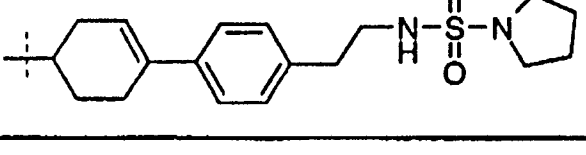
207

Tabla I

R'	
5	
	
10	
	
15	
	
20	
	

25

5

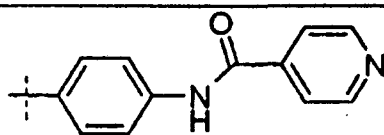
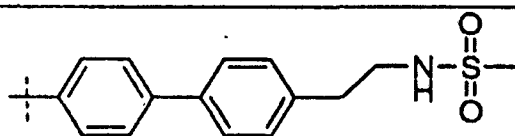
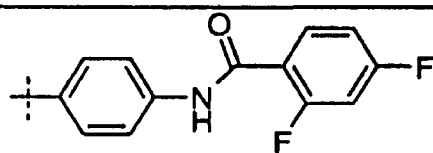
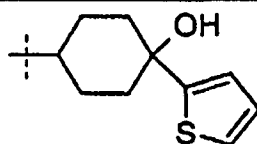
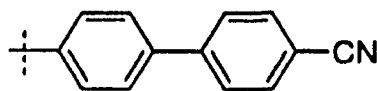
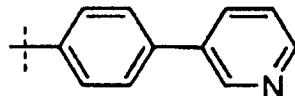
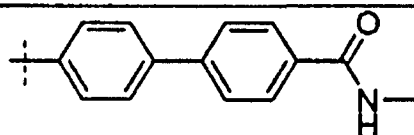
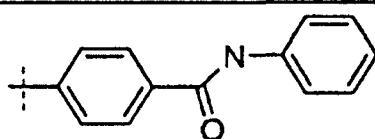
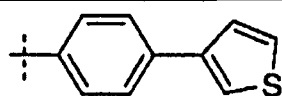
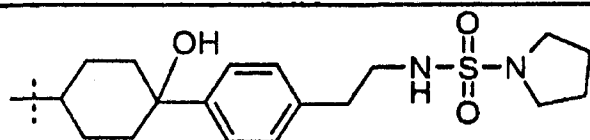










209

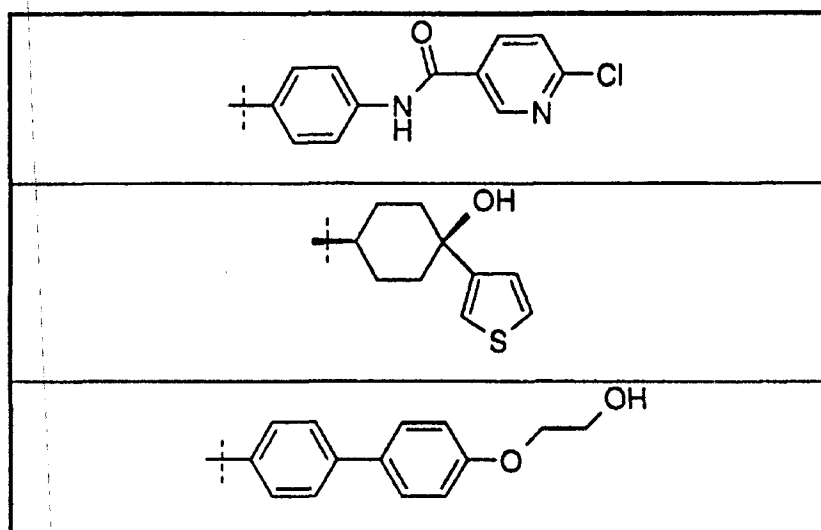
5

10

15



210



10

La siguiente tabla II ilustra componentes adicionales de la presente invención. Los siguientes compuestos pueden prepararse por un conocedor de la técnica de manera análoga a las técnicas y procedimientos descritos anteriormente en la presente. Los materiales de partida y reactivos están fácilmente disponibles para un conocedor de la técnica.

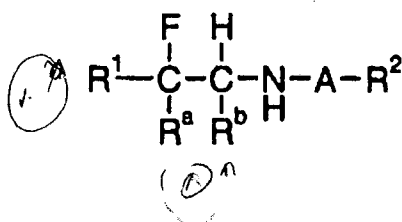
Tabla II

Ejemplo	Compuesto
54	
55	
56	
57	
58	

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula:



10 en la que

A representa SO₂, CO₂ o CONH,

R^a representa alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C)-cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático,

15 R^b representa H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C) cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático, o

R^a y R^b, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado(3-8C), un anillo carbocíclico saturado(3-8C) que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo consistente en azufre
20 y oxígeno, o un anillo carbocíclico(5-8C) que contiene un doble enlace,

R¹ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido,

25 R² representa alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C),

fluoroalquilo(1-6C), cloroalquilo(1-6C), alqueno(2-6C),
alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), fenilo no sustituido o sustituido
halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C), o cuando A representa
SO₂, un grupo de fórmula R³R⁴N en la que R³ y R⁴ representan
5 cada uno independientemente alquilo(1-4C) o, junto con el
átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo
azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino,
piperazinilo, hexahidroazepinilo u octahidroazocinilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
A es SO₂. *Sulfonamida*

15

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
A representa CO₂. *amida*

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
A representa CONH. *condensado*

20

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que
R¹ representa un grupo naftilo o un grupo fenilo, furilo,
tienilo o piridilo no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados independientemente entre
halógeno, nitro, ciano, hidroximinio, alquilo(1-10C),
25 alqueno(2-10C), alquinilo(2-10C), cicloalquilo(3-8C),

hidroxícicloalquilo(3-8C), oxocicloalquilo(3-8C),
haloalquilo(1-10C), $(CH_2)_yX^1R^9$ en el que y es 0 o un número
entero de 1 a 4, X^1 representa O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO,
CONR¹¹, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, ONR^{13} , R^9 representa hidrógeno,
5 alquilo(1-10C), alqueno(3-10C), alquino(3-10C),
pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o cicloalquilo(3-
8C) y R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} cada uno independientemente representan
hidrógeno o alquilo(1-10C), o $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ o R^{13} , junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo
10 azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolino, N-
alquil(1-4C)piperazinilo, N-fenilalquil(1-4C)piperazinilo,
tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,
imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,
dihidrotienilo, dihidrofurilo, dihidrotiopirano, dihidropirano,
15 dihidrotiazolilo, alcoxi(1-
4C)carbonilodihidrotiazolilo, alcoxi(1-
4C)carbonildimetildihidrotiazolilo, tetrahidrotienilo,
tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano,
indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y un
20 grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un
enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH,
NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno
alquileno(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14}
25 sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro,

ciano, hidroxiimino, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C),
 alquino(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahydro-
 1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalqueno(2-10C),
 fenilo, y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1
 5 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$,
 $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $NHCONH$, $OCOR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15}
 representa hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C),
 haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C),
 alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-
 10 4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C),
 alqueno(3-10C), alquino(3-10C), cicloalquilo(3-8C),
 canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no
 sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno,
 alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y
 15 alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente
 representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o
 R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
 forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o
 morfolino.

20

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que
 R^2 representa alquilo(1-6C), cicloalquilo (3-6C),
 fluoroalquilo(1-6C), cloroalquilo(1-6C), alqueno(2-6C),
 alcoxi(1-4C)alquilo(1-4C), un grupo heteroaromático o fenilo
 25 no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o

alcoxi(1-4C).

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R^2 representa alquilo(1-6C), cicloalquilo (3-6C) o un grupo heteroaromático o fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo(1-4C) o alcoxi(1-4C).

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, isovalerilo, fenilo, bencilo, 2-furilo, 2-tienilo, 5-oxazoílo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^a representa alquilo(1-6C) o alquénilo(2-6C).

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^a representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^a representa metilo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^b representa H,

217

alquilo(1-6C) o alquenilo(2-6C).

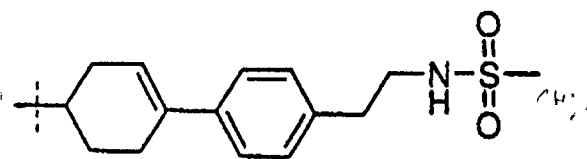
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^b representa H.

5

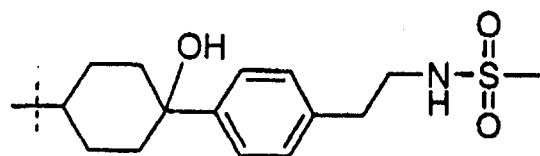
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^1 se selecciona entre el grupo consistente en:

10

a

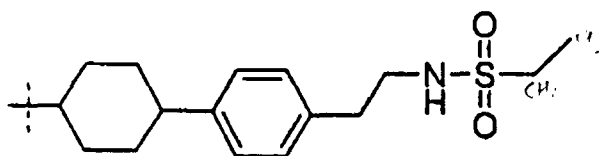


b

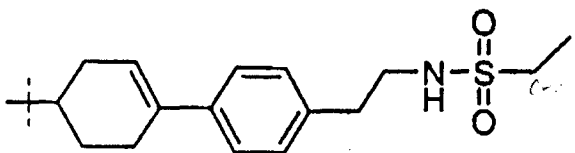


15

c

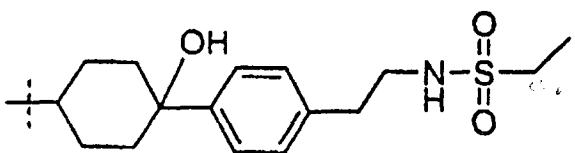


d

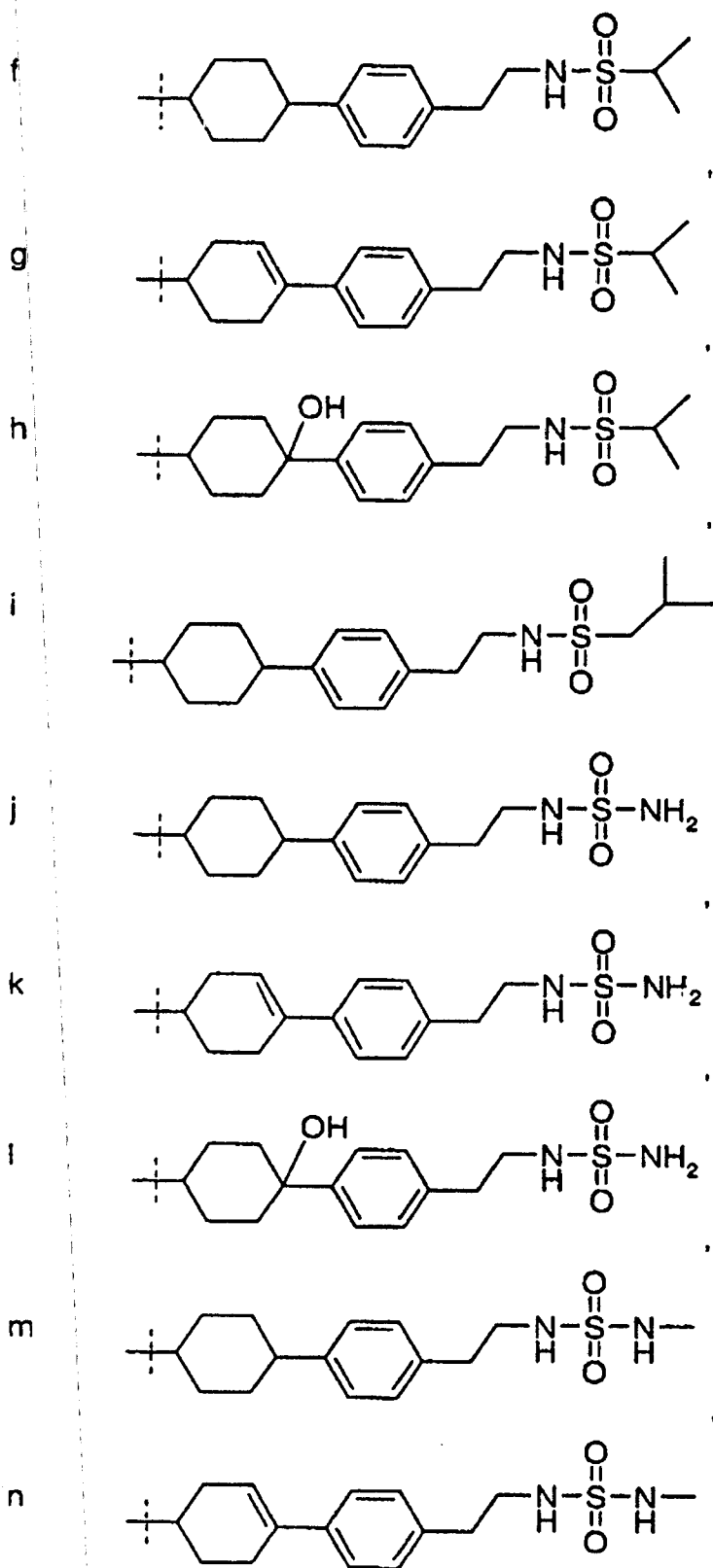


20

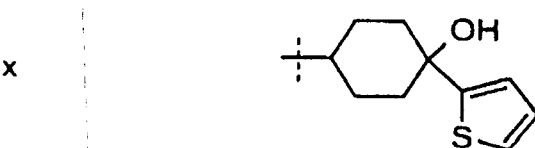
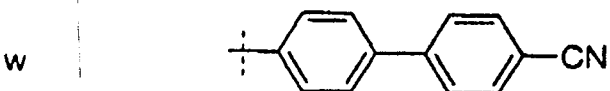
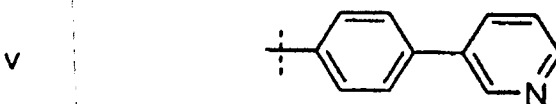
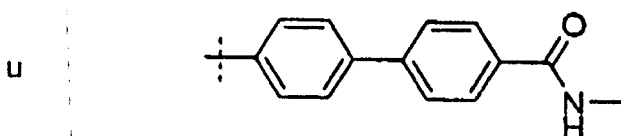
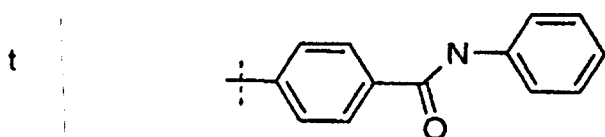
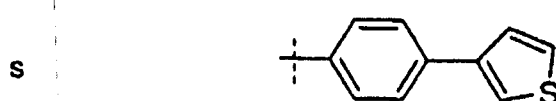
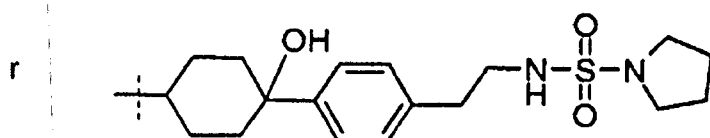
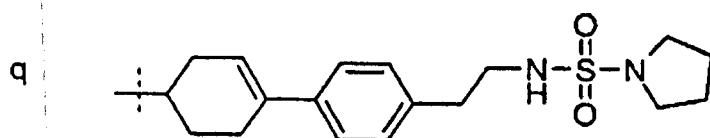
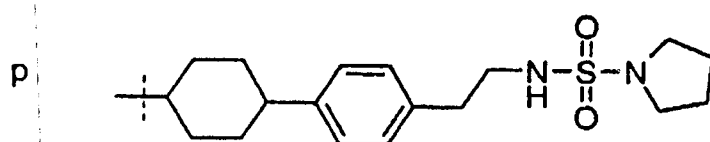
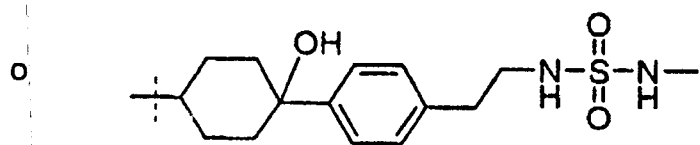
e



218

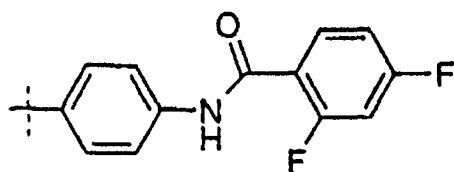


219

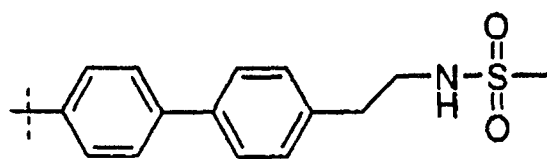


220

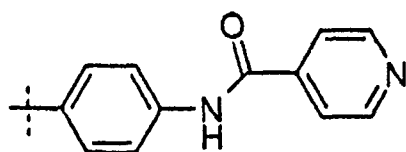
y



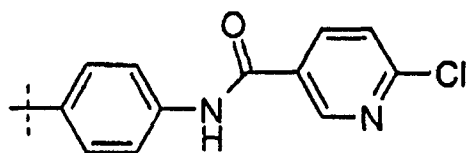
z



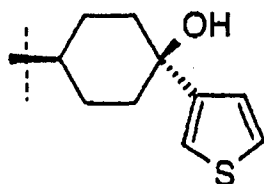
aa



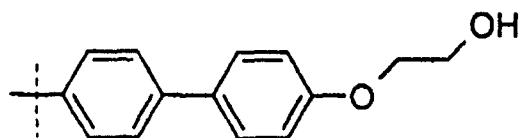
bb



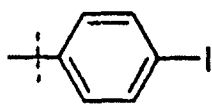
cc



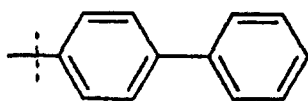
dd



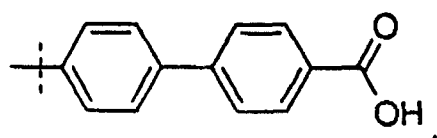
ee



ff

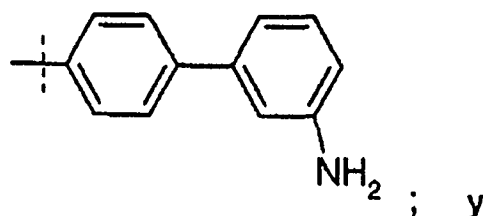


gg



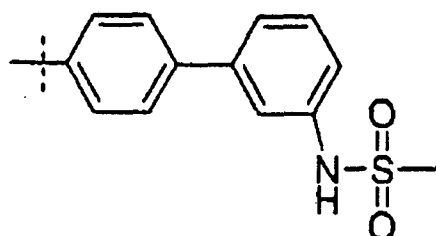
221

hh



5

ii



10 15. Un compuesto seleccionado entre el grupo
consistente en:

- [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil] [(metiletil) sulfonil] amina;
 [2-fluoro-2-(4-fenilfenil)propil] [(metiletil) sulfonil] amina;
 4-[4-(fluoro-1-metil-2-{ [(metiletil) sulfonil] amino}etil)
 15 fenil]bencenocarbonitrilo;
 ácido4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{ [(metiletil) sulfonil] amino}-
 etil) fenil]benzoico;
 {2-[4-(3-aminofenil) fenil]-2-fluoropropil} [(metiletil)-
 sulfonil] amino;
 20 [2-fluoro-2-(4-{3 [(metilsulfonil) amino] fenil} fenil)propil]-
 [(metiletil)-sulfonil] amino;
 [2-fluoro-2-(4-(3-tienil) fenil)propil] [(metiletil) sulfonil]-
 amina;
 [2-fluoro-2-(4-(3-piridil) fenil)propil] [(metiletil) sulfonil]-
 25 amina;

- 2-{4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]etanonitrilo;
4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]benzaldehído;
5 {4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]fenil}-N-metilcarboxamida;
{4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]fenil}-N,N-dimetilcarboxamida;
N-etil{4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}-
10 etil)fenil]fenil}carboxamida;
4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)-sulfonil]amino}etil)-
fenil]fenilpirrolidinilcetona;
N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}-
etil)fenil]fenil}acetamida;
15 N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}-
etil)fenil]fenil}propanamida;
N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}-
etil)fenil]fenil}butanamida;
amino-N-{3-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]-
20 amino}etil)fenil]fenil}amida;
N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]benzamide;
(3-cianofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)-
sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida;
25 N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-

fenil]-4-piridilcarboxamida;
N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]{4-[2-(metoxicarbonilamino)etil]fenil}carboxamida;
(2-{4-[(3,5-difluorofenil)metoxi]fenil}-2-fluoropropil)-
5 [(metiletil)sulfonil]amina;
{2-fluoro-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)-
fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina;
(4-clorofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)
sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida;
10 (6-cloro-(3-piridil))-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-
{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida;
(4-cianofenil)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)-
sulfonil]amino}etil)fenil]carboxamida;
etoxi-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}-
15 etil)fenil]carboxamida;
N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]isoxazol-5-ilcarboxamida;
4-(dimetilamino)-N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)-
sulfonil]amino}etil)fenil]butanamida;
20 N-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
fenil]-3-tienilcarboxamida;
{2-fluoro-2-[4-(fenilmetoxi)fenil]propil}[(metiletil)-
sulfonil]amina;
2-{[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-
25 fenoxi]metil}bencenocarbonitrilo;

- [2-fluoro-2-(4-metoxifenil)propil] [(metiletil) sulfonil] amina;
{2-[4-(3,5-difluorofenil) fenil]-2-fluoropropil} [(metiletil)-
sulfonil] amina;
[(dimetilamino) sulfonil] [2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil]-
5 amina;
4-[4-(2-{[(dimetilamino) sulfonil] amino}-1-fluoroisopropil)-
fenil]bencenocarbonitrilo;
{2-[4-(3-aminofenil) fenil]-2-fluoropropil} [(dimetilamino)-
sulfonil] amina;
10 [(dimetilamino) sulfonil] [2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)-
amino] fenil} fenil)propil] amina;
[(dimetilamino) sulfonil] [2-fluoro-2-(4-(3-{[(metiletil)-
sulfonil] amino} fenil) fenil)propil] amina;
4-[4-(1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil) sulfonil] amino}etil)-
15 fenil]bencenosulfonamida;
N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propan-2-
sulfonilamino)etil]bifenil-4-il}etil)isobutiramida;
N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-metil-2-(propan-2-
sulfonilamino)-etil]bifenil-4-il}etil)acetamida;
20 N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-metanosulfonilamino)etil)-
bifenil-4-il]propil}-2-propanosulfonamida;
N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-(propano-2-
sulfonilamino)etil)bifenil-4-il]propil}-2-propanosulfonamida;
N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-propanosulfonilamino)etil]bifenil-4-
25 il}-2-hidroxipropil)-2-propanosulfonamida;

225

N-{2-fluoro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)fenil]propil)-2-propanosulfonamida;

(+)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]-amina;

5 (-)-[2-fluoro-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]-amina;

[2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)-propil][(metiletil)sulfonil]amina (enantiómero 1);

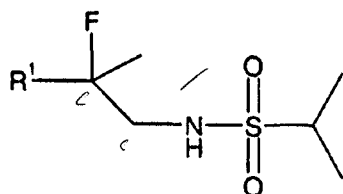
[2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)propil]-
10 [(metiletil)sulfonil]amina (enantiómero 2);

{4-[4-1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-fenil]fenil}-N-metilcarboxamida (enantiómero 1); y

{4-[4-1-fluoro-1-metil-2-{[(metiletil)sulfonil]amino}etil)-fenil]fenil}-N-metilcarboxamida (enantiómero 2);

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Un compuesto de fórmula:



20

en la que R¹ representa un grupo aromático sustituido o no
sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no
25 sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no

sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que R^1 representa un grupo aromático sustituido.

5

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que el grupo aromático sustituido es un fenilo sustituido.

19. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que
10 el fenilo sustituido está sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxiimino, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C), alquino(2-10C), cicloalquilo(3-8C), hidroxicicloalquilo(3-8C), oxocicloalquilo(3-8C), haloalquilo(1-10C), $(CH_2)_x R^9$ en el que y es 0 o un número entero de 1 a 4, X^1 representa O,
15 S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, $OCOR^{13}$, R^9 representa hidrógeno, alquilo(1-10C), alqueno(3-10C), alquino(3-10C), pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, morfolino o cicloalquilo(3-8C) y R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan independientemente cada uno hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^9
20 y R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino, N-alquil(1-4C)piperazinilo, N-fenilalquil(1-4C)piperazinilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo,
25 piridazinilo, pirimidinilo, dihidrotienilo, dihydrofurilo,

dihidrotiopiraniilo, dihidropiraniilo, dihidrotiazolilo,
 alcoxi(1-4C)carbonildihidrotiazolilo, alcoxi(1-
 4C)carbonildimetildihidrotiazolilo, tetrahidrotienilo,
 tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopiraniilo, tetrahidropiraniilo,
 5 indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y un
 grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un
 enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH,
 NHCOO, COCONH, OCH_2CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno
 alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14}
 10 representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no
 sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro,
 ciano, alquilo(1-10C), alqueniilo(2-10C), alquinilo(2-10C),
 cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo),
 haloalquilo(1-10C), cianoalqueniilo(2-10C), fenilo, y
 15 $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3
 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$,
 $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa
 hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-
 10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-
 20 4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-
 4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C),
 alqueniilo(3-10C), alquinilo(3-10C), cicloalquilo(3-8C),
 canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no
 sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno,
 25 alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y

alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o
 5 morfolino.

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que el fenilo sustituido está sustituido con un grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano,
 15 alquilo(1-10C), alquénico(2-10C), alquínico(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalquénico(2-10C), fenilo, y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHCOO, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano,
 20 NHCOO, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), alquénico(2-10C), alquínico(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalquénico(2-10C), fenilo, y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHCOO, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, L^a y L^b representan cada uno alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano,
 25 alquénico(3-10C), alquínico(3-10C), cicloalquilo(3-8C),

canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente
 5 representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino.

10 21. Un compuesto según la reivindicación 20, en la que $(L^a)_n - X^2 - (L^b)_m$ representa un enlace, CONH o CH_2O .

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que R^{14} representa un fenilo no sustituido o sustituido con uno
 15 o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), alquénico(2-10C), alquínico(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalquénico(2-10C), fenilo, y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, $CH(OH)$, COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $OCOR^{19}$
 20 o $NR^{19}COO$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo-
 25 (1-4C), alquénico(3-10C), alquínico(3-10C), cicloalquilo(3-

8C), canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente
5 representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino.

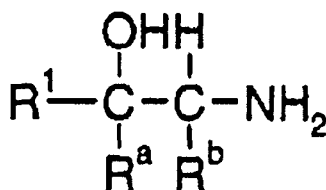
10 23. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que el fenilo está sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), haloalquilo(1-10C) y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ en la que z es 0, 1 ó 2, X^3 representa O, NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, ONR^{19} o $NR^{19}COO$, R^{15}
15 representa hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C) o alquénico(3-10C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C).

20 24. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que el fenilo está sustituido con uno o dos grupos fluoro, cloro, ciano, alquilo(1-4C), trifluorometilo y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ en la que z es 0 ó 2, X^3 representa NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-4C), fenilalquilo(1-4C)
25 o haloalquilo(1-4C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno

independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-4C).

25. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que el fenilo está sustituido con un grupo fluoro, cloro, ciano, alquilo(1-4C), trifluorometilo y $(CH_2)_z X^3 R^{15}$ en la que z es 0 ó 2, X^3 representa NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-4C), fenilalquilo(1-4C) o haloalquilo(1-4C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-4C).

26. Un compuesto de fórmula



en la que

R^a representa alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C)-cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático,

R^b representa H, alquilo(1-6C), alqueno(2-6C), -alquil(1-4C)-cicloalquilo(3-8C), o -alquil(1-4C)aromático, o

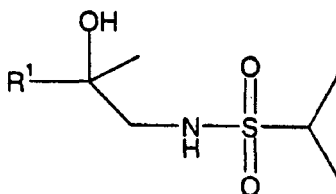
R^a y R^b , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado(3-8C), un anillo carbocíclico saturado(3-8C) que contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo consistente en azufre

y oxígeno, o un anillo carbocíclico(5-8C) que contiene un doble enlace,

R¹ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un
5 grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R^a es metilo, R¹ es distinto de 4-bromofenilo.

10 27. Un compuesto de fórmula:



15 en la que R¹ representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo(5-8C) sustituido o no sustituido o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo.

20 28. Un compuesto según la reivindicación 27, en la que R¹ representa un grupo aromático sustituido.

29. Un compuesto según la reivindicación 28, en la que el grupo aromático sustituido es un fenilo sustituido.

30. Un compuesto según la reivindicación 29, en el que el fenilo sustituido está sustituido con halógeno, nitro, ciano, hidroxiimino, alquilo(1-10C), alquenilo(2-10C), alquinilo(2-10C), cicloalquilo(3-8C), hidroxicicloalquilo(3-8C), oxocicloalquilo(3-8C), haloalquilo(1-10C), $(CH_2)_yX^1R^9$ en el que y es 0 o un número entero de 1 a 4, X^1 representa O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, ONR^{13} , R^9 representa hidrógeno, alquilo(1-10C), alquenilo(3-10C), alquinilo(3-10C), pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o cicloalquilo(3-8C) y R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} o R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolino, N-alquil(1-4C)piperazinilo, N-fenilalquil(1-4C)piperazinilo, tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidrotienilo, dihidrofurilo, dihidrotiopiranilo, dihidropiranilo, dihidrotiazolilo, alcoxi(1-4C)carbonilodihidrotiazolilo, alcoxi(1-4C)carbonildimetildihidrotiazolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropiranilo, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y un grupo de fórmula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, $CH(OH)$, CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH_2CONH o $CH=CH$, L^a y L^b representan cada uno

alquilenilo(1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R¹⁴ representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), alquenilo(2-10C), alquinilo(2-10C),
5 cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalquenilo(2-10C), fenilo, y (CH₂)_zX³R¹⁵ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X³ representa O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ o NR¹⁹COO, R¹⁵ representa
10 hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), N-alcoxi(1-4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), alquenilo(3-10C), alquinilo(3-10C), cicloalquilo(3-8C),
15 canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C), dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ o
20 R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino.

31. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que
25 el fenilo sustituido está sustituido con un grupo de fórmula

$R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ en la que X^2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH_2CONH o $CH=CH$, L^a y L^b representan cada uno alquilenos (1-4C), uno de n y m es 0 ó 1 y el otro es 0, y R^{14} representa un grupo fenilo o un grupo heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo (1-10C), alqueno (2-10C), alquino (2-10C), cicloalquilo (3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazinilo), haloalquilo (1-10C), cianoalqueno (2-10C), fenilo, y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo (1-10C), fenilalquilo (1-4C), haloalquilo (1-10C), alcoxi (1-4C) carbonilalquilo (1-4C), alquil (1-4C) sulfonilaminoalquilo (1-4C), N-alcoxi (1-4C) carbonilalquil (1-4C) sulfonilaminoalquilo (1-4C), alqueno (3-10C), alquino (3-10C), cicloalquilo (3-8C), canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo (1-4C), haloalquilo (1-4C), dialquil (1-4C) amino y alcoxi (1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo (1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o morfolino.

32. Un compuesto según la reivindicación 31, en la que $(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ representa un enlace, CONH o CH_2O .

33. Un compuesto según la reivindicación 32, en el que
5 R^{14} representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), alqueno(2-10C), alquino(2-10C), cicloalquilo(3-8C), 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazinilo), haloalquilo(1-10C), cianoalqueno(2-10C), fenilo, y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0
10 o un número entero de 1 a 4, X^3 representa O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $OCONR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C), alcoxi(1-4C)carbonilalquilo(1-4C), alquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C),
15 N - alcoxi(1-4C)carbonilalquil(1-4C)sulfonilaminoalquilo(1-4C), alqueno(3-10C), alquino(3-10C), cicloalquilo(3-8C), canforilo o un grupo aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido con uno o dos grupos halógeno, alquilo(1-4C), haloalquilo(1-4C),
20 dialquil(1-4C)amino y alcoxi(1-4C), y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C), o R^{15} y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino.

34. Un compuesto según la reivindicación 32, en el que el fenilo está sustituido con uno o dos grupos halógeno, nitro, ciano, alquilo(1-10C), haloalquilo(1-10C) y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0, 1 ó 2, X^3 representa O, NR^{16} , CO, COO, CONR¹⁷, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ o $NR^{19}COO$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-10C), fenilalquilo(1-4C), haloalquilo(1-10C) o alquenilo(3-10C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} o R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-10C).

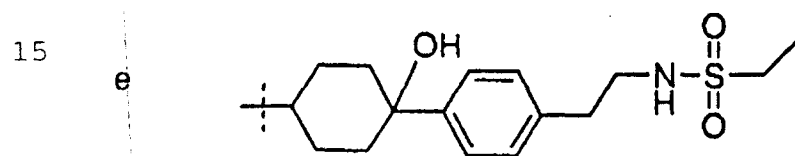
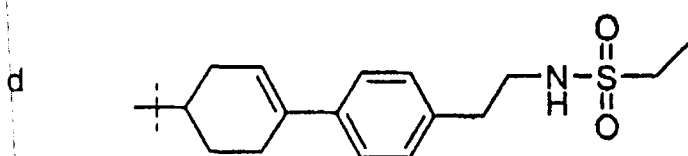
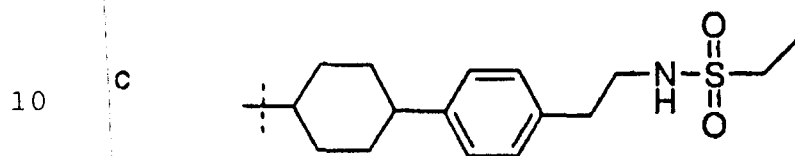
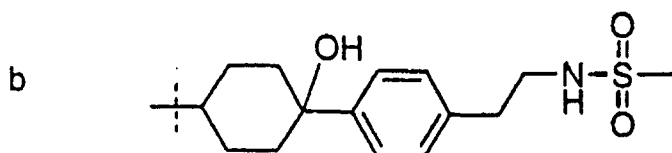
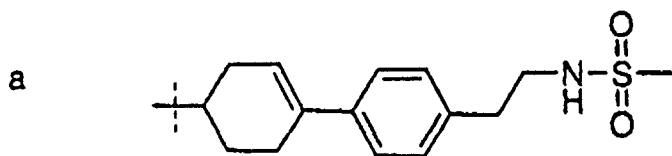
10

35. Un compuesto según la reivindicación 32, en el que el fenilo está sustituido con uno o dos grupos fluoro, cloro, ciano, alquilo(1-4C), trifluorometilo y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 ó 2, X^3 representa NR^{16} , CO, COO, CONR¹⁷, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-4C), fenilalquilo(1-4C) o haloalquilo(1-4C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-4C).

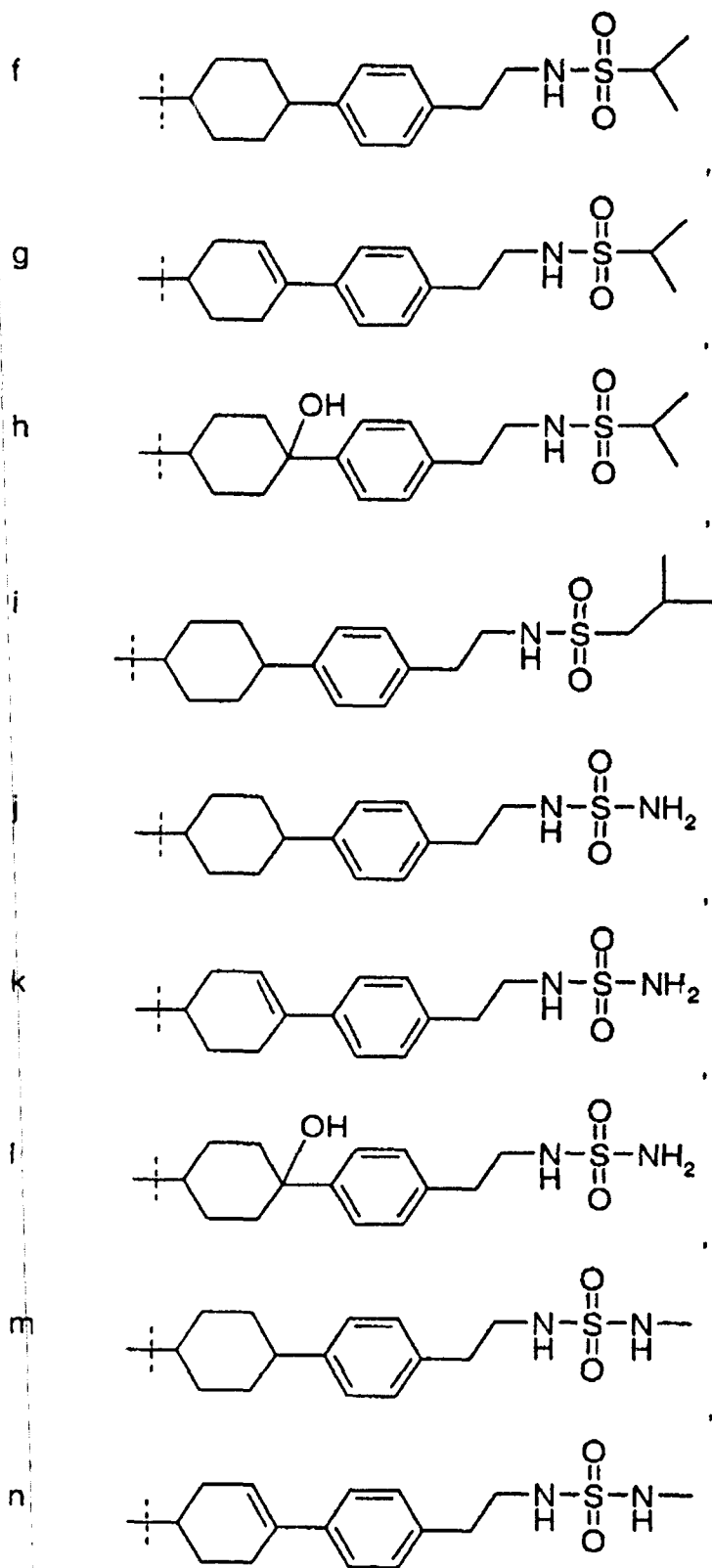
36. Un compuesto según la reivindicación 32, en el que el fenilo está sustituido con un grupo fluoro, cloro, ciano, alquilo(1-4C), trifluorometilo y $(CH_2)_zX^3R^{15}$ en la que z es 0 ó 2, X^3 representa NR^{16} , CO, COO, CONR¹⁷, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} representa hidrógeno, alquilo(1-4C), fenilalquilo(1-4C) o haloalquilo(1-4C) y R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} cada uno independientemente representan hidrógeno o alquilo(1-4C).

25

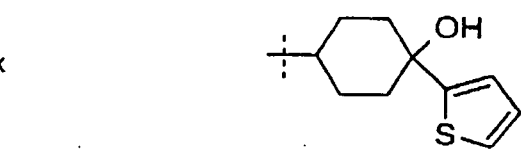
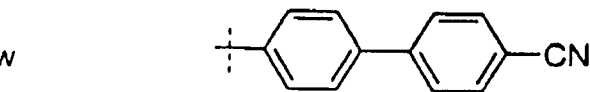
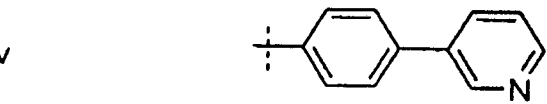
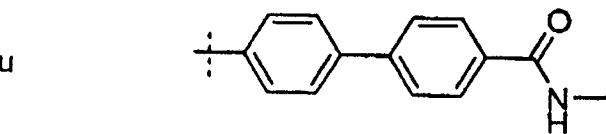
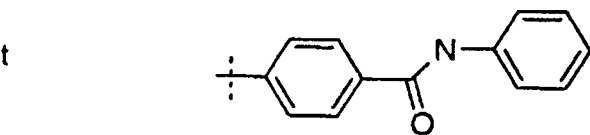
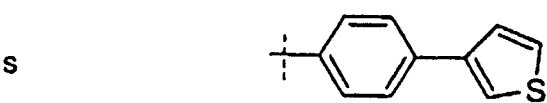
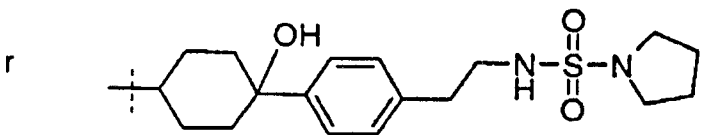
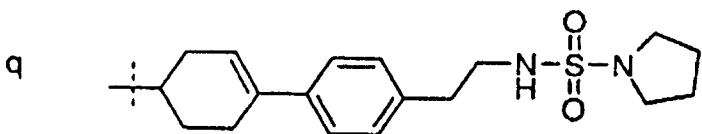
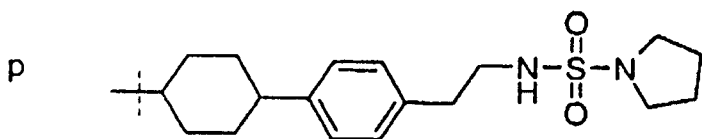
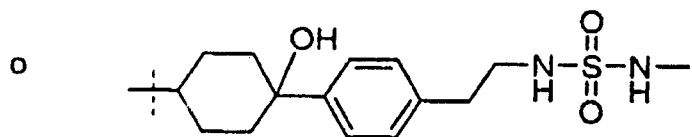
37. Un compuesto según la reivindicación 26, en el que R^1 se selecciona entre el grupo consistente en:



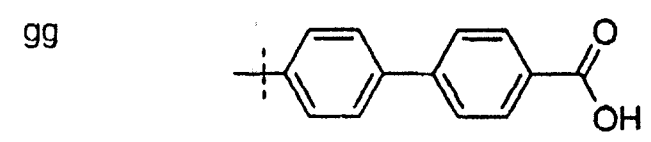
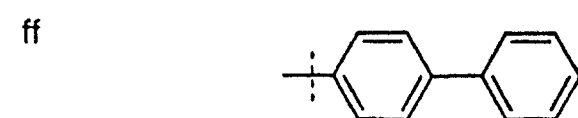
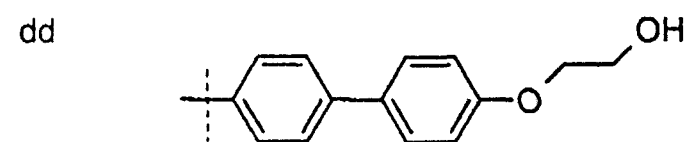
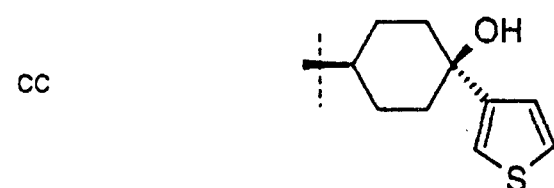
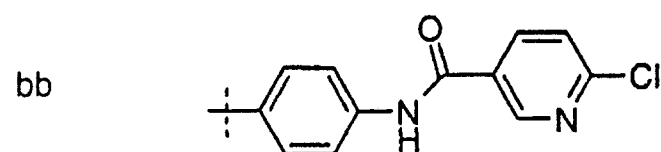
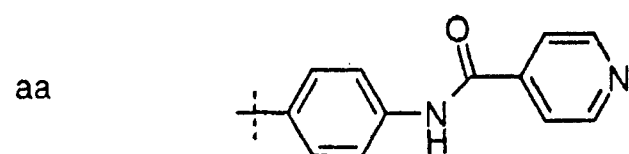
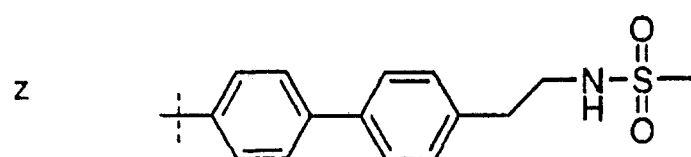
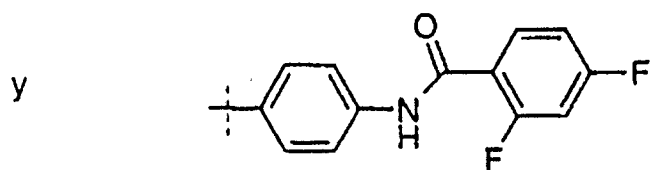
239



240

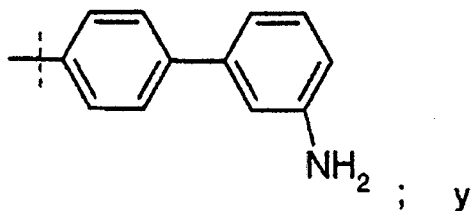


241



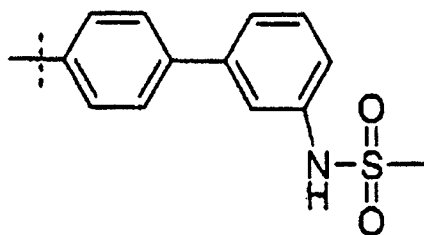
242

hh



5

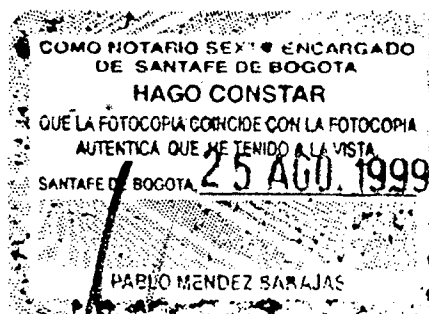
ii



10

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



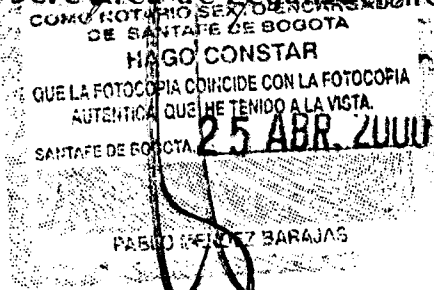
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, como traductor e intérprete oficial para los Idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL- INGLES, según resolución 541 del 27 de febrero de 1976.

La anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identificó con cédula de ciudadanía 17.177.588 expedida en Bogotá.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a los seis (6) de noviembre de 1997.

Blanca Acosta de García
BLANCA ACOSTA DE GARCIA
Jefe Area de Legalizaciones (e)



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA, 22 MAR. 2000

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA, 26 NOV. 1997

255
250

República de Colombia



Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL (E) DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 541 del 27 de febrero de 1976, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS y ESPAÑOL al señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.177.588 expedida en Bogotá.

Que dicha Resolución se encuentra vigente en la fecha.

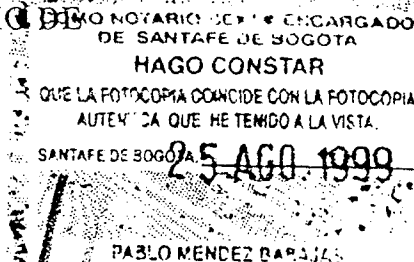
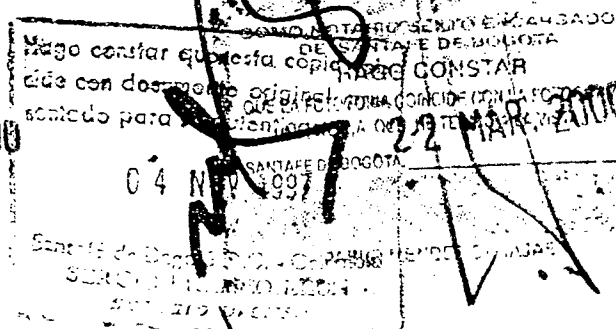
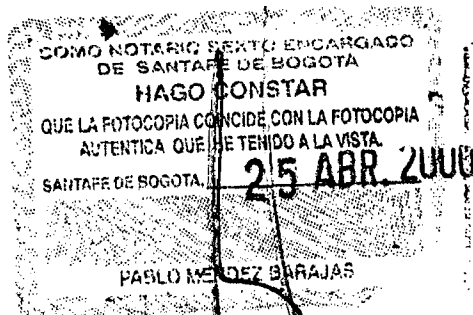
Se expide la presente certificación a solicitud del interesado.

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C., a

4 OCT. 1997

ALVARO NAMEN VARGAS

ICM/mmc



Marzo 27, 2000
Traducción Oficial No. 0237
REF:ELI LILLY AND COMPANY
Patente No.60/131,771

Eli Lilly and Co.
Caso -X-12964

256
231

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES

Marzo 16, 2000

Por medio del presente documento se certifica que adjunta se encuentra una fiel copia de los registros de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, correspondientes a los documentos para la solicitud tal como se presentaron, con el fin de asignarle una fecha de registro bajo la norma del código 35 USC 111.

Número de Solicitud: 60/131,771

Fecha de Registro:Abril 30, 1999

Autorizado por:

COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

Firma: P. SWAIN

Funcionario Encargado de Certificaciones

Hay sello de la Oficina de Marcas y Patentes de color dorado.

Eduardo Caladea

257
252

HOJA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo
el código 37 CFR 1.53(c)

Número de Caso:P-12964

INVENTORES / SOLICITANTES

Apellidos: CANTREL

Nombre :BUDDY

Segundo Nombre: EUGENE

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):FOUNTAIN TOWN,
INDIANA

Apellidos:FRAY

Nombre :ANDREW

Segundo Nombre: HANDLEY

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: JONES

Nombre :WINTON

Edwards Calabazas

Segundo Nombre: DENNIS

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): CARMEL, INDIANA

Apellidos: MILLER

Nombre : WILLIAM

Segundo Nombre: DAVID

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): INDIANAPOLIS, INDIANA

TITULO DE LA INVENCION (Máximo 200 caracteres)

DERIVADOS DE MONOFLUORALQUILO

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Eli Lilly and company

Patent Division/D.C. 1104

Lilly Corporate Center

Indianapolis, Indiana 46285

Estado, Indiana Código Postal-46285 País, Estados Unidos

1. PARTES DE LA SOLICITUD INCLUIDAS (Verificar de que todas apliquen)

Eduardo Calado

[X] ESPECIFICACIONES

[77] Número de Páginas

(el número de especificaciones no es legible)

[] GRAFICA (S)

[] Número de Páginas

[] DECLARACION DE PEQUEÑA EMPRESA [] Número de Páginas

[] Otros (especificar)

[] Número de Páginas

FORMA DE PAGO DE HONORARIOS DE SOLICITUD PROVISIONAL

[] Se encuentra un cheque adjunto para el pago Provisional de honorarios de registro.

[X] Por medio de la presente el Asistente Comisionado autoriza el cobro de los honorarios de registro al Número de Cuenta Corriente: 05-0840

SUMA DE HONORARIOS PROVISIONALES DE REGISTRO: \$150.00

La invencion fué realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

[X] No

[] Si, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato son:

Eduardo Calado

Atentamente,

FIRMA:Nelsen L. Lentz .:

Fecha: 04 /30 /99

No de Registro:38,537

[X] se adjuntan hojas con los nombres de inventores adicionales

SOLICITUD PROVISIONAL SOLO PARA REGISTRO PATENTE

No. de Envio Correo Postal :EL 042028883 US

Fecha de depósito: Abril 30, 1999

Yo, por medio del presente documento certifico que ha sido enviado por Correo Certificado bajo el Código 37 de Regulaciones Federales § 1.10 como Correo Postal al Destinatario y al Comisionado Asistente para Patentes, Box Patent Application, Washington, DC., 20231.

Firma:Olga M. Franz

Nombre Impreso: Olga M. Franz

Eduardo Calacab

261
256

SOLICITANTES / INVENTORES ADICIONALES

Apellidos: MITCHELL

Nombre :DAVID

Segundo Nombre:

Domicilio (ciudad y Estado o pais extranjero):INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: SIMON

Nombre :RICHARD

Segundo Nombre:LEE

Domicilio (ciudad y Estado o pais extranjero):GREENWOOD, INDIANA

Apellidos:ZIMMERMAN

Nombre :DENNIS

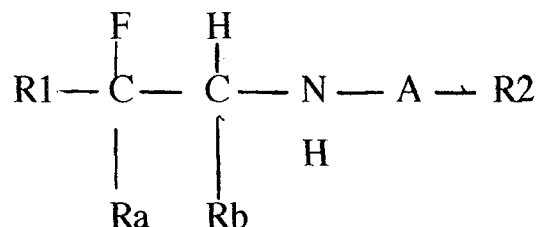
Segundo Nombre:MICHAEL

Domicilio (ciudad y Estado o pais extranjero):ZIONSVILLE, INDIANA

Edwards Calado

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la formula:



en el cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alquenilo, -1-

4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o

-(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-

8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos

forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C)

carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de

Edwards Calado

un grupo que consiste de azúfre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C) cicloalquilo, (1-6C) fluoroalquilo, (1-6C) cloroalquilo, (2-6C) alqueno, (1-4C) alcoxi, (1-4C) alquilo, fenilo el cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C) alcoxi, o un grupo de la fórmula R_3R_4N en el cual R_3 y R_4 representan cada uno independientemente (1-4C) alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A es SO₂.

Eduardo Calado
I. R. 1
M. 1
R. 1

269
259

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A representa CO₂.
4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A representa CONH.
5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en la cual R1 representa un grupo de naftilo o de fenilo, furilo, tienilo o grupo de pirridilo el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de halógeno; nitro; ciano; hidroximino; (C1-10C) alquilo; (2-10C) alquenilo; (2-10C) alquinilo; (3-8C) cicloalquilo; hidroxí (3-8C) cicloalquilo; oxo(3-8C) cicloalquilo; halo(1-10C) alquilo; (CH₂)_yX₁R₉ en el cual y es un 0 o un número entero desde 1 hasta 4, X₁ representa O, S, NR₁₀, CO, COO, OCO, CONR₁₁, NR₁₂CO, NR₁₂COCOO o OCONR₁₃, R₉ representa hidrógeno, (1-10C) alquilo, (3-10C) alquenilo, (3-10C) alquinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o (3-8C) cicloalquilo y R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno representa hidrógeno o (1-10C) alquilo, o R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ o R₁₃ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino; N-(1-4C) alquilopiperazinilo; N-fenilo(1-4C) alquilopiperazinilo, tienilo,

Edwards Caldas

265
260

furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazinilo; pirrimidinilo; dihidro-tienilo; dihidrofurilo; dihidrotiopirano; dihidropirano; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahidro-tienilo; tetrahidrofurilo; tetrahidrotiopirano; tetrahidropirano; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C) alquileo, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R₁₄ representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógeno, nitro, ciano, hidroxiiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C)alqueno, (2-10C) alquino, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo, halo(1-10C)alquilo, ciano(2-10C)alqueno, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxicarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alqueno, (3-10C)alquino, (3-8C)cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es

Edwards
Calderon

266
261

sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R16, R17, R18 y R19 independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R15 y R16, R17, R18 y R19 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 en la cual R2 representan (1-6C)alquilo, (3-6C) cicloalquilo, flúor (1-6C) alquilo, cloro(1-6C)(1-6C), (2-6C)alquenilo 1-4C) alcoxi (1-4C)alquilo, heteroaromático o fenilo el cual es sustituido o no sustituido por halógeno, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 en la cual R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o fenilo el cual es sustituido o no sustituido por halógeno, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi.

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en la cual R2 representa metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, isovalerilo, fenilo, bencilo, 2-furilo, 2-tienilo, 5-oxazolil, 2-pirridilo, 3-pirridilo o 4-pirridilo.

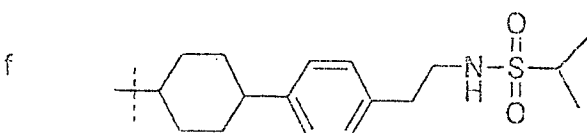
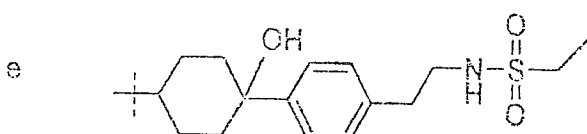
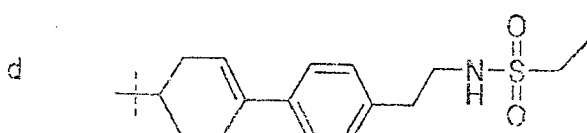
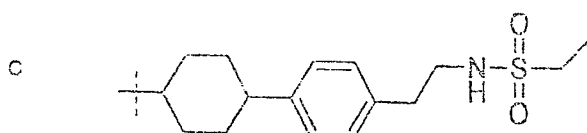
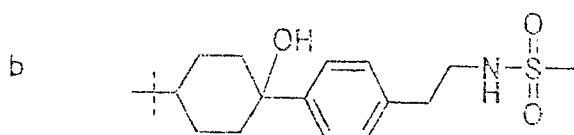
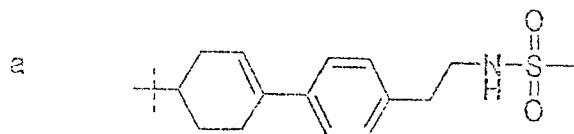
Edvarado Caladeh

269
262

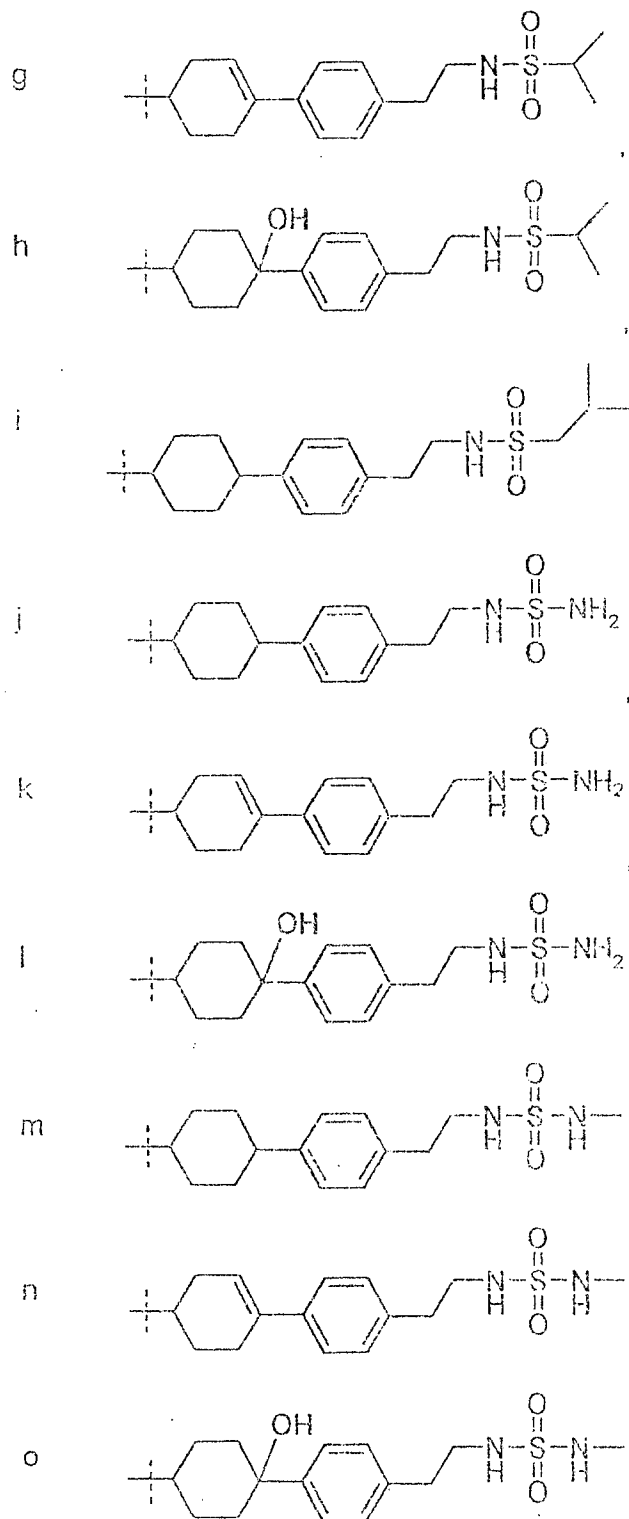
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en la cual Ra representa (1-6C)alquilo o (2-6C) alquenilo.
10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 9 en la cual Ra representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o hexilo.
11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 en el cual Ra representa metilo.
12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 11 en la cual Rb representa H, (1-6C)alquilo o (2-6C) alquenilo.
13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 11 en la cual Rb representa H.
14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 13 en la cual R1 es seleccionado de un grupo que consiste de:

Edoardo Calado R.

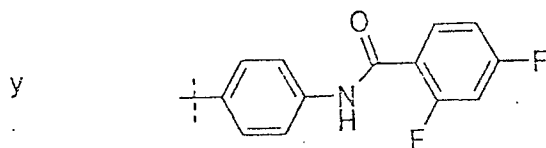
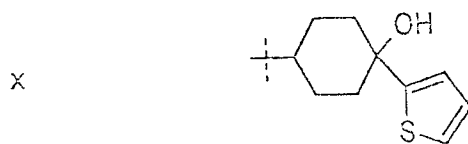
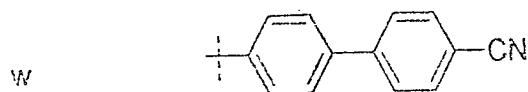
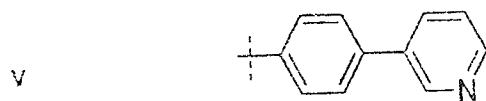
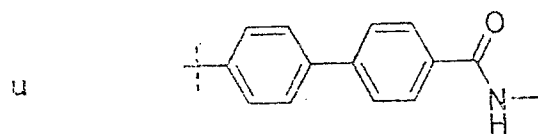
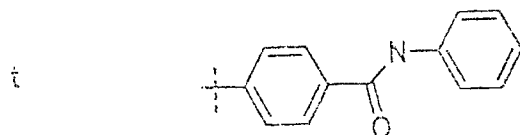
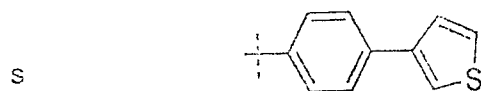
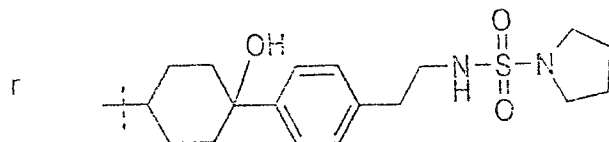
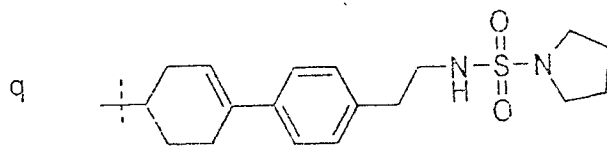
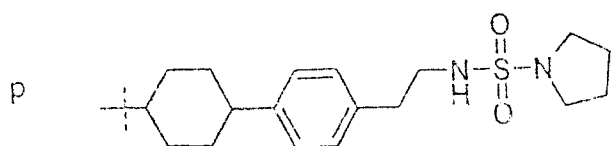
268
263



Edwards & Kellogg

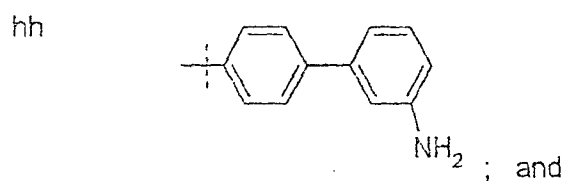
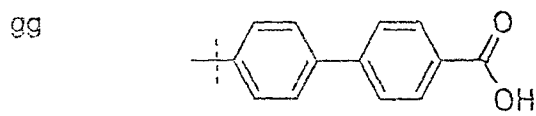
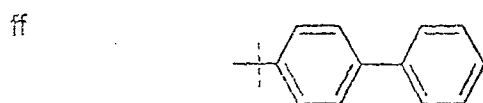
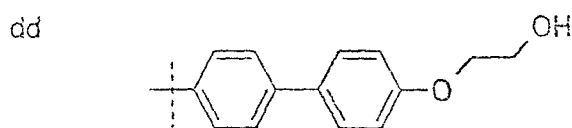
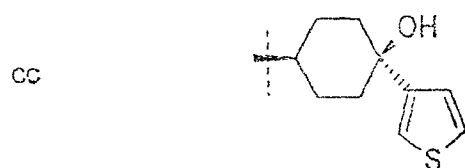
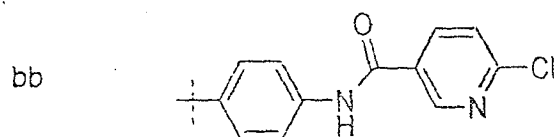
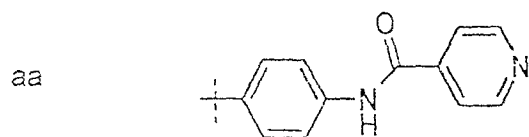
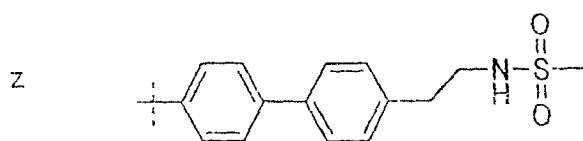


Eduardo Calvo



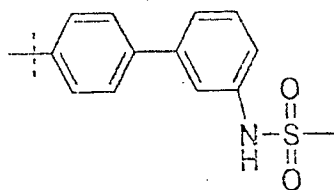
Edwards Calabro &

271
26



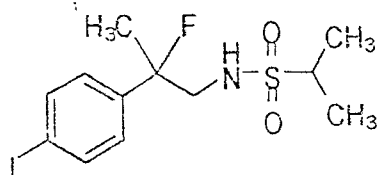
Edwards Calado

ii)

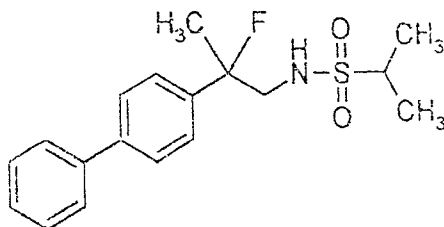


15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

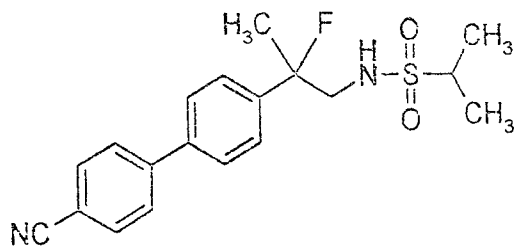
a)



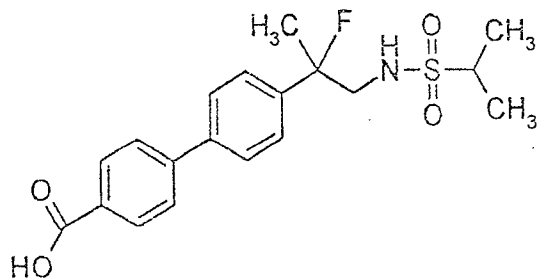
b)



c)

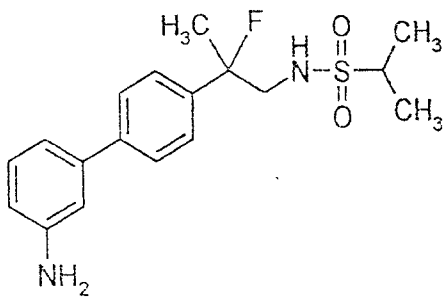


d)

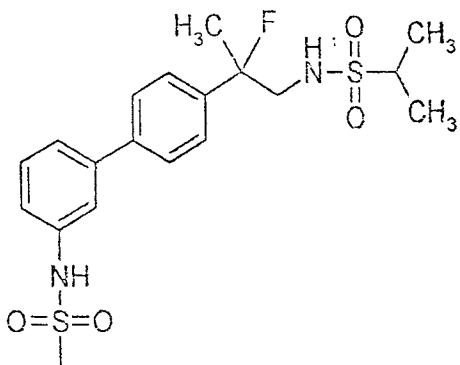


Edwardo Calado

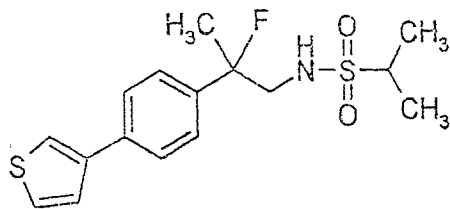
e



f



g



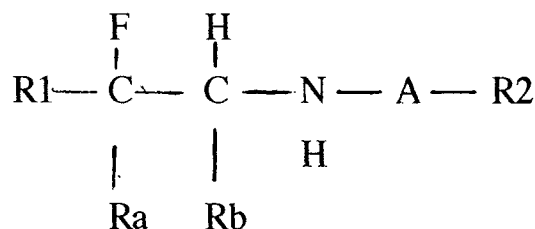
y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Eduardo Paludo

279
269

16. Una composición farmacéutica, la cual consiste de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para potencializar la función receptora del glutamato en un paciente el cual consiste en suministrar a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto de la formula :



en el cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alqueno, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o
-(1-4C)alquiloaromático;

Eduardo Calado

275
270

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

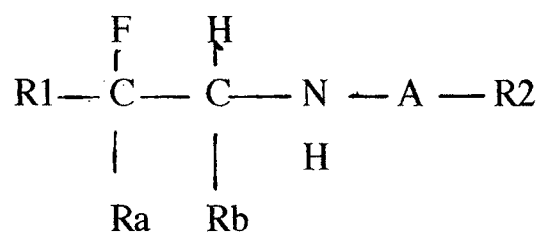
R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alquenilo, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la fórmula R₃R₄N en el cual R₃ y R₄ representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidrozocino;

Eduardo Calado

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

18. Un método para tratar trastornos cognitivos, trastornos neuro-degenerativos, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria inducido por la edad, deterioro motor, trastorno de una condición por inducción de droga; depresión; trastorno de deficiencia en prestar atención; trastorno de deficiencia por hiperactividad; psicosis; deficiencia cognitiva asociada con la psicosis; psicosis en un paciente mediante la inducción de droga; el cual consiste en suministrar a un paciente que se encuentre necesitado de dicho tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de la formula:



en la cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Edvarado Calado

277
272

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alquenilo, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

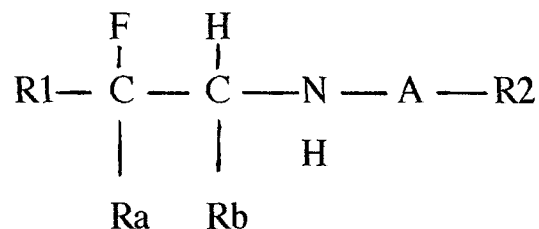
R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alquenilo, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la fórmula R₃R₄N en el cual R₃ y R₄ representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para

Alonso Calas

formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. Un método para mejorar la memoria o habilidades de comprensión en un paciente, el cual consiste en suministrar a dicho paciente que se encuentra necesitado del tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula:



en el cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alqueno, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o
-(1-4C)alquiloaromático;

Eduardo Calado

279
274

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

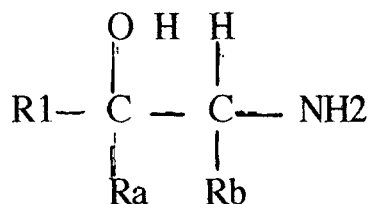
R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alquenilo, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la fórmula R_3R_4N en el cual R_3 y R_4 representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidrobazocino;

Eduardo Calado

280
275

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20. Un compuesto de acuerdo a la formula :



en el cual

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alquenilo, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los atomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroatomo seleccionado de un grupo que consiste de azúfre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

Eduardo Calado

281
276

R1 representa un grupo aromatico sustituido o no sustituido , un grupo heteroaromatico sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo;

siempre y cuando que Ra sea metilo, entonces R1 es diferente de 4-bromofenilo.

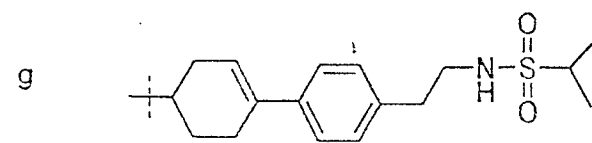
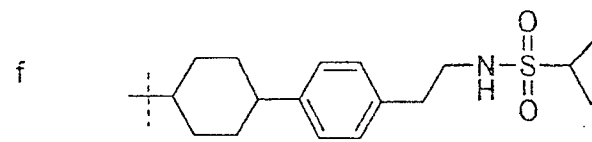
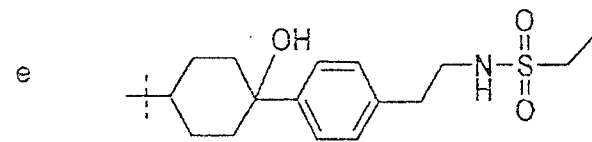
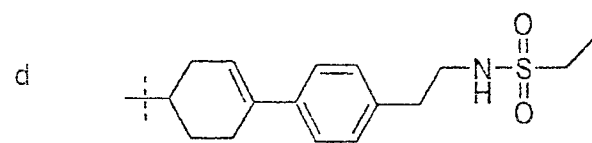
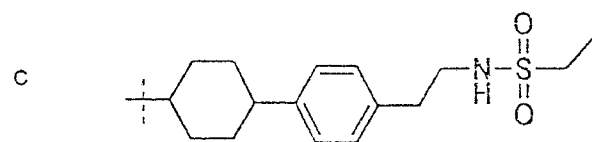
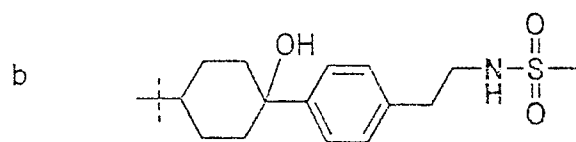
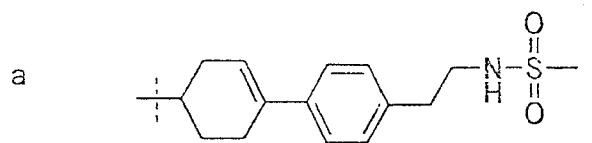
21. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 20 en la cual Rb es H.

22. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 21 en el cual Ra es (1-6C) aluilo o (2-6C) alquenilo.

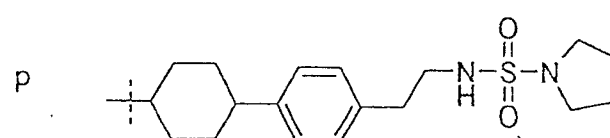
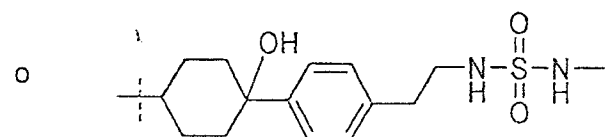
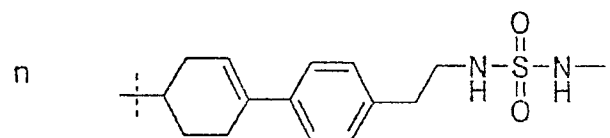
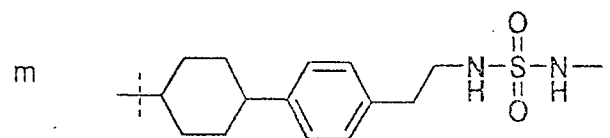
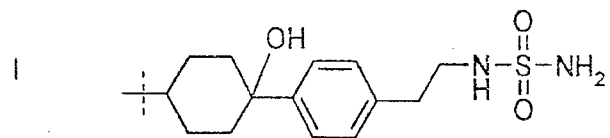
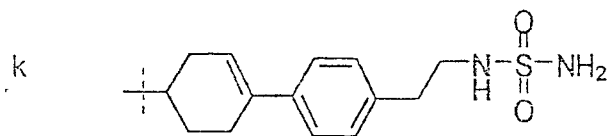
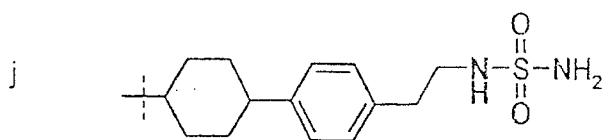
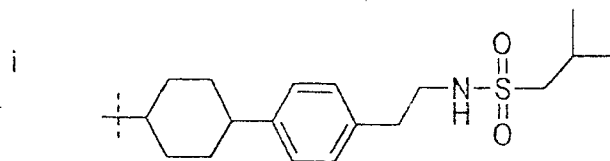
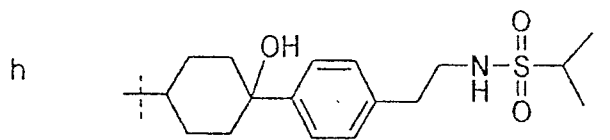
23. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 22 en la cual R1 es seleccionado de un grupo que consiste de:

Edwards Calado
1 du
"1344
R

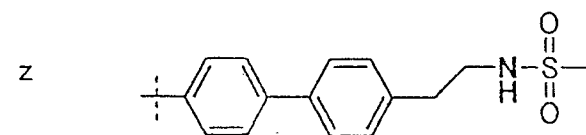
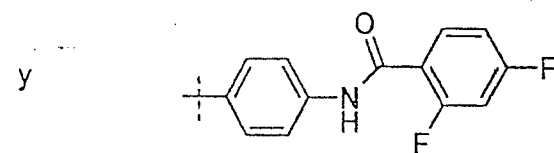
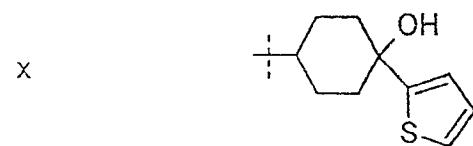
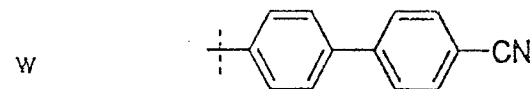
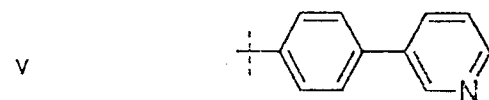
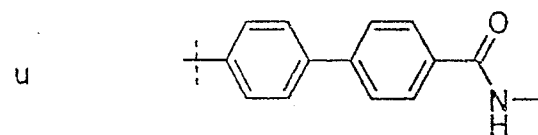
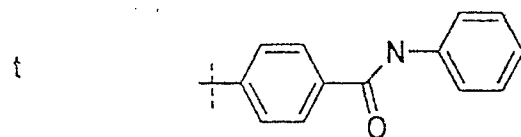
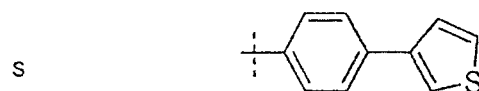
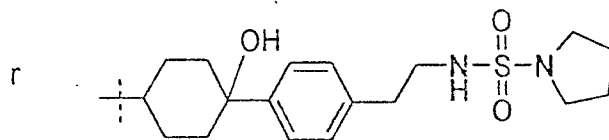
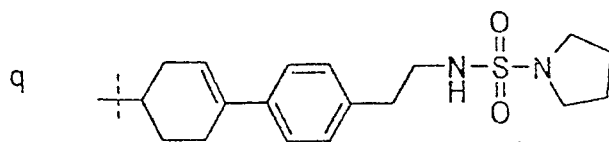
282
277



Edwards Caladob



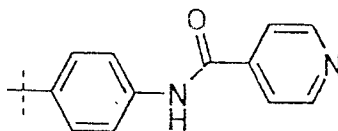
Eduardo Calado



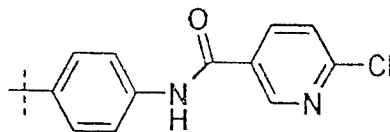
Eduardo Calado

285
280

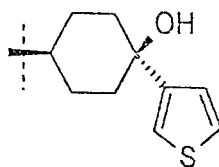
aa



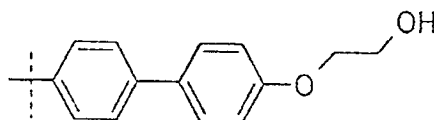
bb



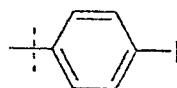
cc



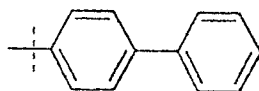
dd



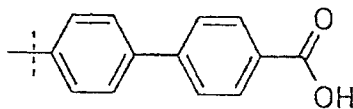
ee



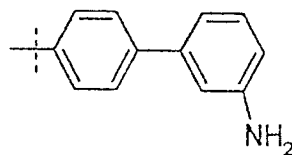
ff



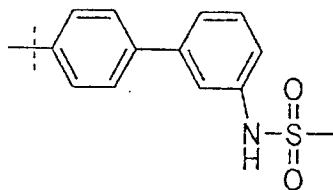
gg



hh

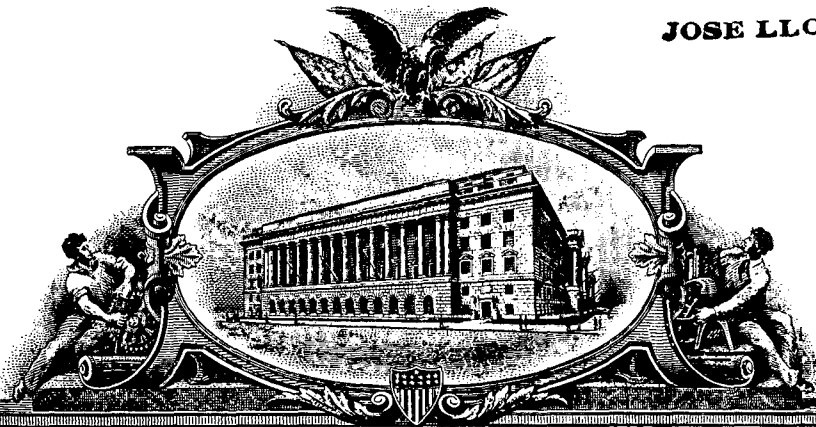


ii



Quanto Calado II

PA 222497



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

March 16, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 60/131,771

FILING DATE: April 30, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

A/PROV

287
282

Modified PTO/SB/16 (6-95)

Approved for use through 04/11/98. OMB 0651-0037

Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

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

Docket Number	P-12964	Type a plus sign (+) inside this box -->	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Cantrell	Buddy	Eugene	Fountaintown, Indiana
Fray	Andrew	Hendley	Indianapolis, Indiana
Jones	Winton	Dennis	Carmel, Indiana
Miller	William	David	Indianapolis, Indiana

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

MONOFLUOROALKYL DERIVATIVES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Eli Lilly and Company
Patent Division/D.C. 1104
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285

STATE	IN	ZIP CODE	46285	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of pages	77	☐ Small Entity Statement
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (Specify)

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number:	05-0840	

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

☒ No.

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

Respectfully submitted,
SIGNATURE

Nelsen L. Lentz

Date 04 / 30 / 99

TYPED or PRINTED NAME NELSEN L. LENTZ

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

38,537

☒ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY

"Express Mail" mailing label number EL 042028883 US Date of Deposit April 30, 1999
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

<i>Olga M. Franz</i>	<i>Olga M. Franz</i>
Printed Name	Signature

04/30/99

10654 U.S. PTO

10654 U.S. PTO

04/30/99

50134771-043099

288
283

Additional Inventor(s)/Applicant(s)

Mitchell	David		Indianapolis, Indiana
Simon	Richard	Lee	Greenwood, Indiana
Zimmerman	Dennis	Michael	Zionsville, Indiana

660E10-143089

289
281

TITLE

MONOFLUOROALKYL DERIVATIVES

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to the potentiation of glutamate receptor function using certain monofluoroalkyl derivatives. It also relates to novel monofluoroalkyl derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

10

In the mammalian central nervous system (CNS), the transmission of nerve impulses is controlled by the interaction between a neurotransmitter, that is released by a sending neuron, and a surface receptor on a receiving neuron, which causes excitation of this receiving neuron. L-Glutamate, which is the most abundant neurotransmitter in the CNS, mediates the major excitatory pathway in mammals, and is referred to as an excitatory amino acid (EAA). The receptors that respond to glutamate are called excitatory amino acid receptors (EAA receptors). See Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, and Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, and Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). The excitatory amino acids are of great physiological importance, playing a role in a variety of physiological processes, such as long-term potentiation (learning and memory), the development of synaptic plasticity, motor control, respiration, cardiovascular regulation, and sensory perception.

15

20

25

30

35

"Express Mail" mailing label number <u>EL 042028883 US</u>	
Date of Deposit <u>April 30, 1999</u>	
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.	
<u>Olga M Franz</u> Printed Name	<u>Olga M Franz</u> Signature

(The following are the names of the persons who have been appointed as members of the Board of Directors of the National Association of Manufacturers since the last meeting of the Board.)

5
10
15
20
25
30

30

Neuroscience, November 1, 1996, 16(21): 6634-6647. The physiological implications of rapid desensitization, and deactivation if any, are unknown.

It is known that the rapid desensitization and deactivation of AMPA and/or kainic acid receptors to glutamate may be inhibited using certain compounds.

5 This action of these compounds is often referred to in the alternative as "potentiation" of the receptors. One such compound, which selectively potentiates AMPA receptor function, is cyclothiazide. Partin et al., *Neuron*. Vol. 11, 1069-1082, 1993. Compounds which potentiate AMPA receptors, like cyclothiazide, are often referred to as ampakines.

10 International Patent Application Publication Number WO 9625926 discloses a group of phenylthioalkylsulfonamides, S-oxides and homologs which are said to potentiate membrane currents induced by kainic acid and AMPA.

United States Patent Specification Number 3,143,549 discloses certain phenylalkylsulfamides, including 1-methyl-2-phenylethyl dimethylsulfamide. The
15 compounds are said to have central nervous system activity, in particular anti-anxiety and tranquilizing properties.

United States Patent Specification Number 3,267,139 discloses certain N¹-trimethylacetyl-N-phenylalkylsulfamides and -phenylcyclopropylsulfamides having central nervous system activity and anticonvulsant activity. The
20 compounds are also said to produce Parkinson-like symptoms in experimental animals.

United States Patent Specification Number 3,860,723 discloses a method of increasing feed intake of healthy animals using certain phenylalkylsulfamides.

Foye et al., *J. Pharm. Sci.* (1971), 60(7), 1095-6 discloses certain
25 phenylalkyl methylsulfonamides including N-1-methyl-2-phenylethyl methanesulfonamide, having hypotensive activity.

British Patent Specification Number 1,059,360 discloses certain phenylalkylsulfamides having activity as sedatives, narcotics and anti-convulsants, including 1-(1-methyl-2-phenylethylaminosulphonyl)piperidine.

30 United States Patent Specification Number 4,210,749 discloses N-1-methyl-2-phenyl-3-methoxy ethyl butane-sulfonamide.

6013171-04-000

292
237

P-12964

-4-

Gualtieri *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1973), 62(5), 849-851 discloses N-1-methyl-2-phenylethyl butanesulfonamide and its evaluation as a mosquito repellent.

Foye *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1979), 68(5), 591-5 discloses N-1-methyl-2-(4-chlorophenyl)ethyl methane-sulfonamide.

Foye and Sane, *J. Pharm. Sci.* (1977), 66(7), 923-6 discloses N-methanesulfonyl and N-trifluoromethanesulfonyl derivatives of amphetamines and certain 4-substituted analogs thereof, and their evaluation for central nervous system and anorexic effects.

European patent application publication no. EP-A1-0657442 discloses certain naphthyloxyacetic acid derivatives as PEG2 agonists and antagonists. N-(2,2-diphenylethyl)-methanesulfonamide is disclosed as an intermediate at page 53, line 38.

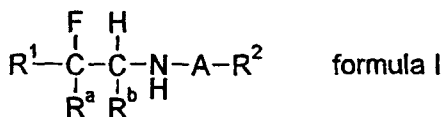
United States Patent Specification Number 3,629,332 discloses certain N-aryl- and N-heteroarylalkyl fluoroalkane sulfonamides as plant growth modifiers, including N-(alpha-methylphenylethyl) trifluoromethanesulfonamide, difluoromethanesulfonamide and fluoromethanesulfonamide. Some of the compounds are also said to have other biological activity, including insecticidal, acaricidal, nematocidal, analgesic and anti-inflammatory activity.

Ampakines have been shown to improve memory in a variety of animal tests. Staubli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 91, pp 777-781, 1994, *Neurobiology*, and Arai *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278: 627-638, 1996.

In addition, certain sulfonamide derivatives which potentiate glutamate receptor function in a mammal have been disclosed in International Patent Application Publication WO 98/33496 published August 6, 1998.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula I:



293
288

P-12964

-5-

wherein:

A represents SO₂, CO₂ or CONH;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic;

5 R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-
8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C)

10 carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted
or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-
8C)cycloalkyl group;

R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl,
15 (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or
substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula R³R⁴N
in which R³ and R⁴ each independently represents (1-4C)alkyl or, together with
the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny,
piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny
20 group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of potentiating glutamate
receptor function in a patient, which comprises administering to said patient an
25 effective amount of a compound of formula I.

The present invention provides a method of treating cognitive disorders in
a patient, which comprises administering to said patient an effective amount of a
compound of formula I.

In addition, the present invention further provides a method of treating
30 cognitive deficits associated with psychosis in a patient, which comprises
administering to said patient an effective amount of a compound of formula I.

60040 T-CTE-09

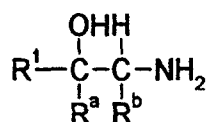
294
239

According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for potentiating glutamate receptor function.

In addition, the present invention provides the use of a compound of
5 formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for potentiating glutamate receptor function.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10 The present invention further includes compounds of the formula:



wherein

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic;

15 R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-
8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C)
20 carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted
or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-
8C)cycloalkyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
25 with the proviso that when R^a is methyl, then R¹ is other than 4-bromophenyl.

This invention also encompasses novel intermediates, and processes for
the synthesis of the compounds of formula I.

295
200

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In this specification, the term "potentiating glutamate receptor function" refers to any increased responsiveness of glutamate receptors, for example AMPA receptors, to glutamate or an agonist, and includes but is not limited to inhibition of rapid desensitization or deactivation of AMPA receptors to glutamate.

A wide variety of conditions may be treated or prevented by the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts through their action as potentiators of glutamate receptor function. Such conditions include those associated with glutamate hypofunction, such as psychiatric and neurological disorders, for example cognitive disorders; neuro-degenerative disorders such as Alzheimer's disease; age-related dementias; age-induced memory impairment; movement disorders such as tardive dyskinesia, Huntington's chorea, myoclonus and Parkinson's disease; reversal of drug-induced states (such as cocaine, amphetamines, alcohol-induced states); depression; attention deficit disorder; attention deficit hyperactivity disorder; psychosis; cognitive deficits associated with psychosis, drug-induced psychosis, and sexual dysfunction. The compounds of formula I may also be useful for improving memory (both short term and long term) and learning ability. The present invention provides the use of compounds of formula I for the treatment of each of these conditions.

The present invention includes the pharmaceutically acceptable salts of the compounds defined by formula I. A compound of this invention can possess a sufficiently acidic, a sufficiently basic, or both functional groups, and accordingly react with any of a number of organic and inorganic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt.

The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein, refers to salts of the compounds of the above formula which are substantially non-toxic to living organisms. Typical pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid or an organic or inorganic base. Such salts are known as acid addition and base addition salts.

296
201

P-12964

-8-

Acids commonly employed to form acid addition salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as p-toluenesulfonic, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, hydrochloride, dihydrochloride, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, α -hydroxybutyrate, glycolate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like. Preferred pharmaceutically acceptable acid addition salts are those formed with mineral acids such as hydrochloric acid and hydrobromic acid, and those formed with organic acids such as maleic acid and methanesulfonic acid.

Base addition salts include those derived from inorganic bases, such as ammonium or alkali or alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, and the like. Such bases useful in preparing the salts of this invention thus include sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like. The potassium and sodium salt forms are particularly preferred.

It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of this invention is usually not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmacologically acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole. It is further understood that the above salts may form hydrates or exist in a substantially anhydrous form.

292
292

As used herein, the term "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable. The three-dimensional structures are called configurations. As used herein, the term "enantiomer" refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposable mirror images of one another. The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached. As used herein, the term "diastereomers" refers to stereoisomers which are not enantiomers. In addition, two diastereomers which have a different configuration at only one chiral center are referred to herein as "epimers". The terms "racemate", "racemic mixture" or "racemic modification" refer to a mixture of equal parts of enantiomers.

The term "enantiomeric enrichment" as used herein refers to the increase in the amount of one enantiomer as compared to the other. A convenient method of expressing the enantiomeric enrichment achieved is the concept of enantiomeric excess, or "ee", which is found using the following equation:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

wherein E^1 is the amount of the first enantiomer and E^2 is the amount of the second enantiomer. Thus, if the initial ratio of the two enantiomers is 50:50, such as is present in a racemic mixture, and an enantiomeric enrichment sufficient to produce a final ratio of 50:30 is achieved, the ee with respect to the first enantiomer is 25%. However, if the final ratio is 90:10, the ee with respect to the first enantiomer is 80%. An ee of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column. Choice of the appropriate chiral column, eluent and conditions necessary to effect separation of the enantiomeric pair is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. In addition, the enantiomers of compounds of formula I can be resolved by one of ordinary skill in the art using standard techniques well known in the art,

such as those described by J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography.

Some of the compounds of the present invention have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral centers, the compounds of the present invention occur as racemates, mixtures of enantiomers and as individual enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, and diastereomers are within the scope of the present invention.

The terms "R" and "S" are used herein as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term "R" (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term "S" (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon their atomic number (in order of decreasing atomic number). A partial list of priorities and a discussion of stereochemistry is contained in "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) at pages 103-120.

As used herein, the term "aromatic group" means the same as aryl, and includes phenyl and a polycyclic aromatic carbocyclic ring such as 1- or 2-naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, and the like.

The term "heteroaromatic group" includes an aromatic 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and a bicyclic group consisting of a 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused with a benzene ring or another 5-6 membered ring containing one to four atoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Examples of heteroaromatic groups are thienyl, furyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazoyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl,

pyrimidyl, benzofuryl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indolyl, and quinolyl.

The term "substituted" as used in the term "substituted aromatic or heteroaromatic group" herein signifies that one or more (for example one or two) substituents may be present, said substituents being selected from atoms and groups which, when present in the compound of formula I, do not prevent the compound of formula I from functioning as a potentiator of glutamate receptor function.

It is understood that when R^1 represents an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group, mixtures of cis and trans isomers may result which can be separated into the individual cis and trans isomers by one of ordinary skill in the art, using standard techniques and procedures such as reverse phase or normal phase high performance liquid chromatography or flash chromatography, with a suitable stationary phase and a suitable eluent. Examples of suitable stationary phases are silica gel, alumina, and the like. Examples of suitable eluents are ethyl acetate/hexane, ethyl acetate/toluene, methanol/dichloromethane, and the like. Such individual cis and trans isomers are included within the scope of the present invention.

Examples of substituents which may be present in a substituted aromatic, heteroaromatic group or (5-8C)cycloalkyl group include halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, ONR^{13} , R^9 represents hydrogen, (1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R^9 and R^{10} , R^{11} , R^{12} or R^{13} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydrothienyl; dihydrofuryl;

300
295

dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dimethyl-dihydrothiazolyl; tetrahydrothienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group of formula R¹⁴.

- 5 (L^a)_n-X²-(L^b)_m in which X² represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R¹⁴ represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; 10 (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-15 10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and 20 R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

The term (1-10C)alkyl includes (1-8C)alkyl, (1-6C)alkyl and (1-4C)alkyl. Particular values are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, 25 pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl and decyl.

The term (2-10C)alkenyl includes (3-10C)alkenyl, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkenyl and (2-4C)alkenyl. Particular values are vinyl and prop-2-enyl.

The term (2-10C)alkynyl includes (3-10C)alkynyl, (2-8C)alkynyl, (2-6C)alkynyl and (3-4C)alkynyl. A particular value is prop-2-ynyl.

301
296

The term C₁-C₆ alkoxy refers to a straight or branched alkyl chain having from one to six carbon atoms attached to an oxygen atom. Typical C₁-C₆ alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy and the like. The term C₁-C₆ alkoxy includes within its definition the term C₁-C₄ alkoxy.

The term (3-8C)cycloalkyl, as such or in the term (3-8C)cycloalkyloxy, includes monocyclic and polycyclic groups. Particular values are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and bicyclo[2.2.2]octane. The term includes (3-6C)cycloalkyl: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term (5-8C)cycloalkyl includes cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

The term hydroxy(3-8C)cycloalkyl includes hydroxy-cyclopentyl, such as 3-hydroxycyclopentyl.

The term oxo(3-8C)cycloalkyl includes oxocyclopentyl, such as 3-oxocyclopentyl.

The terms "halogen", "Hal" or "halide" include fluorine, chlorine, bromine and iodine unless otherwise specified.

The term halo(1-10C)alkyl includes fluoro(1-10C)alkyl, such as trifluoromethyl and 2,2,2-trifluoroethyl, and chloro(1-10C)alkyl such as chloromethyl.

The term cyano(2-10C)alkenyl includes 2-cyanoethenyl.

The term (2-4C)alkylene includes ethylene, propylene and butylene. A preferred value is ethylene.

The term thienyl includes thien-2-yl and thien-3-yl.

The term furyl includes fur-2-yl and fur-3-yl.

The term oxazolyl includes oxazol-2-yl, oxazol-4-yl and oxazol-5-yl.

The term isoxazolyl includes isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl and isoxazol-5-yl.

The term oxadiazolyl includes [1,2,4]oxadiazol-3-yl and [1,2,4]oxadiazol-5-yl.

The term pyrazolyl includes pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl and pyrazol-5-yl.

The term thiazolyl includes thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl.

302
297

P-12964

-14-

The term thiadiazolyl includes [1,2,4]thiadiazol-3-yl, and [1,2,4]thiadiazol-5-yl.

The term isothiazolyl includes isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl and isothiazol-5-yl.

5 The term imidazolyl includes imidazol-2-yl, imidazolyl-4-yl and imidazolyl-5-yl.

The term triazolyl includes [1,2,4]triazol-3-yl and [1,2,4]triazol-5-yl.

The term tetrazolyl includes tetrazol-5-yl.

The term pyridyl includes pyrid-2-yl, pyrid-3-yl and pyrid-4-yl.

10 The term pyridazinyl includes pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyridazin-5-yl and pyridazin-6-yl.

The term pyrimidyl includes pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl and pyrimidin-6-yl.

The term benzofuryl includes benzofur-2-yl and benzofur-3-yl.

15 The term benzothienyl includes benzothien-2-yl and benzothien-3-yl.

The term benzimidazolyl includes benzimidazol-2-yl.

The term benzoxazolyl includes benzoxazol-2-yl.

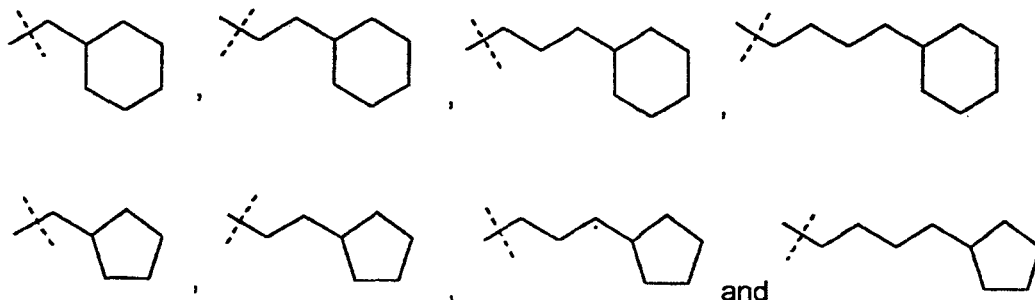
The term benzothiazolyl includes benzothiazol-2-yl.

The term indolyl includes indol-2-yl and indol-3-yl.

20 The term quinolyl includes quinol-2-yl.

The term dihydrothiazolyl includes 4,5-dihydrothiazol-2-yl, and the term (1-4C)alkoxycarbonyldihydrothiazolyl includes 4-methoxycarbonyl-4,5-dihydrothiazol-2-yl.

The term -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl includes the following:

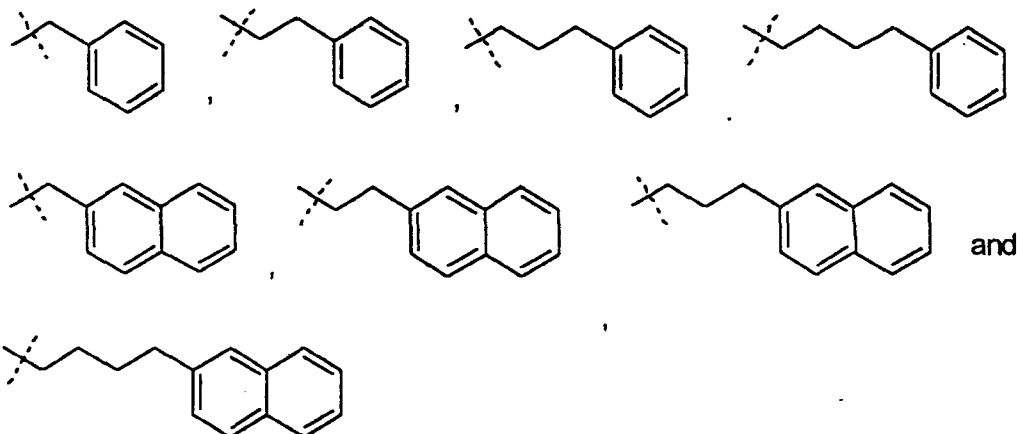


303
298

P-12964

-15-

The term -(1-4C)alkylaromatic includes the following:



5 Preferably R^a is methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, pentyl, and hexyl with methyl being most preferred.

Preferably R^b is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, pentyl, and hexyl, with hydrogen being most preferred.

Preferably R^3 and R^4 each represent methyl.

10 Examples of values for R^2 are methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-methylpropyl, cyclohexyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, chloromethyl, ethenyl, prop-2-enyl, methoxyethyl, phenyl, 4-fluorophenyl, or dimethylamino.

Preferably R^2 is ethyl, 2-propyl or dimethylamino.

15 Examples of values for R^9 are hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, ethenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-pyrrolidinyl, morpholino or 2-tetrahydrofuryl.

R^9 is preferably (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, pyrrolidinyl, morpholino or tetrahydrofuryl.

20 Examples of values for R^{15} are hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, benzyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-methoxycarbonylethyl, cyclohexyl, 10-camphoryl, phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 1-(5-dimethylamino)naphthyl, and 2-thienyl.

304
219

P-12964

-16-

X^1 preferably represents O, CO, CONH or NHCO.

z is preferably 0.

Particular values for the groups $(CH_2)_yX^1R^9$ and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ include
(1-10C)alkoxy, including (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy, such as methoxy,
5 ethoxy, propoxy, isopropoxy and isobutoxy; (3-10C)alkenyloxy, including (3-
6C)alkenyloxy, such as prop-2-enyloxy; (3-10C)alkynyloxy, including (3-
6C)alkynyloxy, such as prop-2-ynyloxy; and (1-6C)alkanoyl, such as formyl and
ethanoyl.

Examples of particular values for y are 0 and 1.

10 Examples of particular values for z are 0, 1, 2 and 3.

L^a and L^b preferably each independently represents CH_2 .

X^2 preferably represents a bond, O, NH, CO, $CH(OH)$, CONH, NHCONH
or OCH_2CONH .

Preferably the group $(CH_2)_yX^1R^9$ represents CHO ; $COCH_3$, OCH_3 ;
15 $OCH(CH_3)_2$; $NHCOR^9$ in which R^9 represents methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl,
ethenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-pyrrolidinyl or
morpholino; $CONHR^9$ in which R^9 represents cyclopropyl or cyclopentyl;
 $NHCOCOOCH_3$; or 2-tetrahydrofurylmethoxy.

Preferably the group $(CH_2)_zX^3R^{15}$ represents NH_2 ; CH_2NH_2 ;
20 $(CH_2)_2NH_2$; $(CH_2)_3NH_2$; $CONH_2$; $CONHCH_3$; $CON(CH_3)_2$; $N(C_2H_5)_2$; CH_2OH ;
 $CH(OH)CH_3$; $CH(OH)CH_2CH_2$; CHO ; $COCH_3$; $COOH$; $COOCH_3$;
 $CH_2NHCOOC(CH_3)_3$; $(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$; $NHSO_2CH(CH_3)_2$; a group of
formula $(CH_2)_2NHSO_2R^{15}$ in which R^{15} represents CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$,
 $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_3)_3CH_3$, benzyl, CH_2CF_3 , 2-methoxycarbonyl ethyl, cyclohexyl,
25 10-camphoryl, phenyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 4-
trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl, 1-(2-dimethylamino)naphthyl or 2-
thienyl; $CH(OH)CH_2NHSO_2CH_3$; $(CH_2)_3NHSO_2CH(CH_3)_2$;
 $COCH_2N(OCOC(CH_3)_2SO_2CH_3)$; $COCH_2NHSO_2CH_3$; $(CH_2)_2NHCOR^{15}$ in
which R^{15} represents CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, phenyl, 3-fluorophenyl,

305
300

P-12964

-17-

4-fluorophenyl, benzyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-thienyl, CH=CH, CH=CHCN, OCH₃ or O(CH₂)₃CH₃.

Examples of particular values for (L^a)_n-X²-(L^b)_m are a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH₂, COCH₂, COCONH, CH(OH)CH₂, CONH, NHCO, NHCONH, CH₂O, OCH₂, OCH₂CONH, CH₂NH, NHCH₂ and CH₂CH₂.

R¹⁴ is preferably an unsubstituted or substituted phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidyl benzothienyl or benzothiazolyl group.

Examples of particular values for R¹⁴ are phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-iodophenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 4-cyanophenyl, 3-nitrophenyl, 4-hydroxyiminophenyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 3-propylphenyl, 4-t-butylphenyl, 2-prop-2-enylphenyl, 4-(4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl)phenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-bromomethylphenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethylphenyl, 4-(2-cyanoethenyl)phenyl, 4-phenyl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 4-formylphenyl, 2-acetylphenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 2-propanoylphenyl, 2-(2-methyl-propanoyl)phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-butoxyphenyl, 2-hydroxymethylphenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 2-(1-hydroxyethyl)phenyl, 3-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxyethyl)phenyl, 2-(1-hydroxypropyl)phenyl, 4-(1-hydroxypropyl)phenyl, 2-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-aminophenyl, 4-aminophenyl, 4-N,N-diethylaminophenyl, 4-aminomethylphenyl, 4-(2-aminoethyl)phenyl, 4-(3-aminopropyl)phenyl, 4-carboxyphenyl, 4-carbamoylphenyl, 4-N-methylcarbamoylphenyl, 4-N,N-dimethylcarbamoylphenyl, 2-isopropylaminomethylphenyl, 4-t-butoxycarbonylaminomethylphenyl, 4-(2-isopropoxy-carboxamido)ethylphenyl, 4-(2-t-butoxycarboxamido)ethyl-phenyl, 4-isopropylsulfonylaminophenyl, 4-(2-methane-sulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-ethylsulfonylamino)ethyl-phenyl, 4-(3-isopropylsulfonylamino)propylphenyl, 4-(1-(2-(2-propane)sulfonylamino)propyl)phenyl, 4-(2-propylsulfonyl-

306
301

P-12964

-18-

- amino)ethylphenyl, 4-(2-isopropylsulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-butylsulfonylamino)ethylphenyl, 4-(1-isopropyl-sulfonylaminomethyl)ethylphenyl, 4-(1-hydroxy-2-methane-sulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)-sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-cyclohexylsulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-
- 5 (2,2,2-trifluoroethyl)sulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-N,N-dimethylaminosulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-phenylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-trifluoro-
- 10 methylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxyphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(1-(5-dimethylamino)naphthalenesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl)sulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-benzamidoethyl)-phenyl, 4-(2-(4-fluorobenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-
- 15 fluorobenzamido)-ethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(2-methoxycarbonyl)ethanesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(10-camphorsulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(benzylsulfonyl-amino)ethyl)phenyl, 4-(2-phenylacetamido)ethyl)phenyl, 4-methanesulfonylaminoethanoylphenyl, 4-
- 20 (N-(t-butoxy-carbonyl)methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 4-(2-(2-thienylcarboxamido)ethyl)phenyl, thien-2-yl, 5-hydroxy-methylthien-2-yl, 5-formylthien-2-yl, thien-3-yl, 5-hydroxymethylthien-3-yl, 5-formylthien-3-yl, 2-bromothien-3-yl, fur-2-yl, 5-nitrofur-2-yl, fur-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-bromoisoxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, 5-trimethylsilylisoxazol-3-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 5-
- 25 hydroxymethylisoxazol-3-yl, 5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl, 5-(2-hydroxyethyl)isoxazol-3-yl, 5-acetylisoxazol-3-yl, 5-carboxyisoxazol-3-yl, 5-N-methylcarbamoyleisoxazol-3-yl, 5-methoxycarbonylisoxazol-3-yl, 3-bromo[1,2,4]oxadiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, thiazol-2-yl, 4-hydroxymethylthiazol-2-yl, 4-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 4-carboxythiazol-2-yl, imidazol-1-yl, 2-
- 30 sulfhydryl-imidazol-1-yl, [1,2,4]triazol-1-yl, tetrazol-5-yl, 2-methyltetrazol-5-yl, 2-ethyltetrazol-5-yl, 2-isopropyl-tetrazol-5-yl, 2-(2-propenyl)tetrazol-5-yl, 2-benzyltetrazol-5-yl, pyrid-2-yl, 5-ethoxycarbonylpyrid-2-yl, pyrid-3-yl, 6-chloropyrid-3-yl,

COCH₃ F₂CF₃

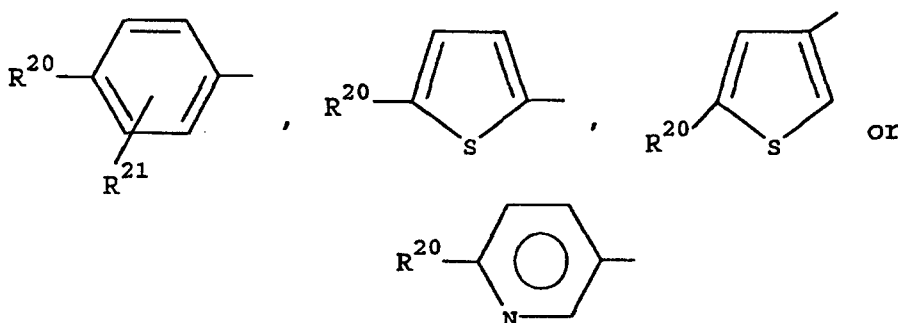
307
302

pyrid-4-yl, 5-trifluoro-methylpyrid-2-yl, 6-chloropyridazin-3-yl, 6-methylpyridazin-3-yl, 6-methoxypyrazin-3-yl, pyrimidin-5-yl, benzothien-2-yl, benzothiazol-2-yl, and quinol-2-yl.

- 5 Examples of an unsubstituted or substituted aromatic or heteroaromatic group represented by R^1 are unsubstituted or substituted phenyl, furyl, thienyl (such as 3-thienyl) and pyridyl (such as 3-pyridyl).

Examples of an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group represented by R^1 are unsubstituted or substituted cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, with cyclohexyl being preferred.

- 10 More preferably, R^1 represents 2-naphthyl or a group of formula



in which

- 15 R^{20} represents halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C)alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cyclo-alkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, $OCONR^{13}$, R^9 represents hydrogen, (1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} each independently represents
- 20 hydrogen or (1-10C)alkyl, or R^9 and R^{10} , R^{11} , R^{12} or R^{13} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl;

P-12964

-21-

- pyrrolidinylcarboxamido, 2-tetrahydrofurylmethoxy, morpholinocarboxamido, methyloxalylamido, cyclo-propylcarboxamido, cyclobutylcarboxamido, cyclopentyl-carboxamido, cyclohexylcarboxamido, cyclopropylcarbamoyl, cyclopentylcarbamoyl, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidin-1-yl, N-
- 5 methylpiperazinyl, N-benzylpiperazinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, tetrazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrimidin-5-yl, 4,5-dihydrothiazol-2-yl, 4,5-dihydro-4-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 4,5-dihydro-4-methoxy-carbonyl-5,5-dimethylthiazol-2-yl, benzothien-2-yl, benzothiazol-2-yl, phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 4-
- 10 chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-nitrophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-(4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl))phenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoro-methylphenyl, 4-(2-cyanoethenyl)phenyl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 4-formylphenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 4-carboxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-
- 15 hydroxymethylphenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 3-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxypropyl)phenyl, 2-aminophenyl, 4-aminophenyl, 4-N,N-diethylaminophenyl, 4-aminomethylphenyl, 4-(2-aminoethyl)-phenyl, 4-(3-aminopropyl)phenyl, 4-(2-acetylaminooethyl)-phenyl, 4-t-butoxycarboxylaminoethyl)phenyl, 4-(2-t-butoxycarboxylaminoethyl)phenyl,
- 20 benzylsulfonylamino, 4-isopropylsulfonylaminophenyl, 4-(2-methanesulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-ethylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-propylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-butylsulfonyl-aminoethyl)phenyl, 4-(2-isopropylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(1-hydroxy-2-methanesulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-
- 25 dimethylaminosulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(1-(2-(2-propyl)sulfonylaminopropyl)phenyl, 4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-cyclohexylsulfonyl-aminoethyl)phenyl, 4-(2-phenylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-
- 30 fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-

310
305

P-12964

-22-

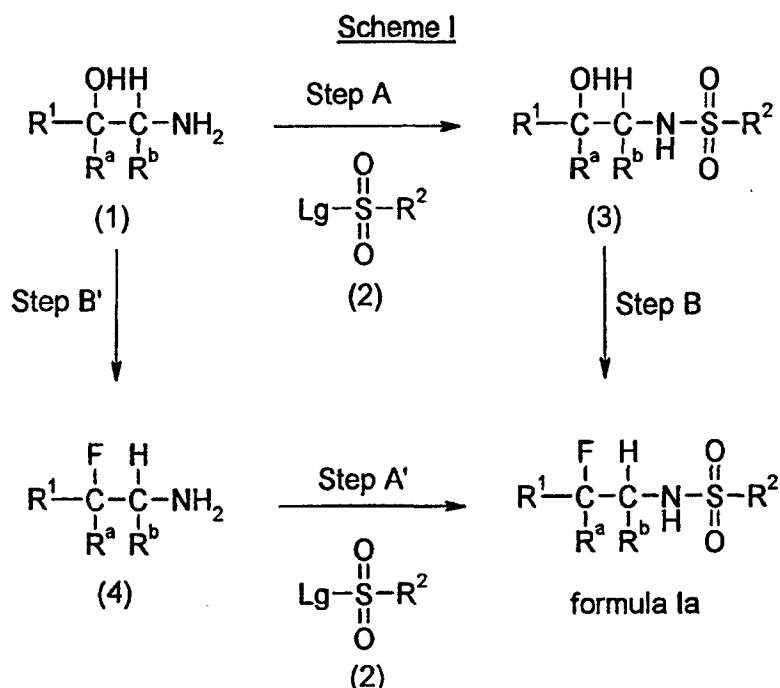
methoxyphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(1-(5-dimethylamino)naphthalenesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl)sulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-benzamidoethyl)-phenyl, 4-(2-(4-fluorobenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-fluorobenzamido)-ethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl-carboxamido)ethyl)phenyl, 4-carbamoylphenyl, 4-methyl-carbamoylphenyl, 4-dimethylcarbamoylphenyl, 4-(2-(2-methylpropaneamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-methyl-butaneamido)ethyl)phenyl, benzoylmethyl, benzamido, 2-fluorobenzamido, 3-fluorobenzamido, 4-fluorobenzamido, 2,4-difluorobenzamido, 3-chlorobenzamido, 4-chlorobenzamido, 4-bromobenzamido, 4-iodobenzamido, 4-cyanobenzamido, 3-methylbenzamido, 4-methylbenzamido, 4-ethylbenzamido, 4-propylbenzamido, 4-t-butylbenzamido, 4-vinylbenzamido, 2-trifluoromethylbenzamido, 3-trifluoromethylbenzamido, 4-trifluoromethylbenzamido, 2-fluoro-4-trifluoromethylbenzamido, 2-methoxybenzamido, 3-methoxybenzamido, 4-methoxybenzamido, 4-butoxybenzamido, 4-phenylphenyl-carboxamido, 4-benzylcarboxamido, 4-phenoxyethyl-carboxamido, 2-fluorobenzylamino, benzyloxy, 2-fluorobenzyloxy, 2-hydroxy-2-phenylethyl, 2-fluorophenylcarbamoyl, 4-(1-(2-(2-methoxycarbonyl)ethanesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(10-camphorsulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(benzylsulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-phenylacetamido)-ethyl)phenyl, 4-(methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 4-(N-t-butoxycarbonyl)methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 2-thienylcarboxamido, 2-furylcarboxamido, 3-(5-methyl-isoxazolyl)carboxamido, 5-isoxazolylcarboxamido, 2-benzothienylcarboxamido, 4-(5-methyl-3-phenylisoxazolyl)-carboxamido, 4-pyridylcarboxamido, 2-(5-nitrofuryl)-carboxamido, 2-pyridylcarboxamido, 6-chloro-2-pyridyl-carboxamido, 2-thienylsulfonamido, 2-thienylmethylamino, 3-thienylmethylamino, 2-furylmethylamino, 3-furylmethylamino, 3-acetylureido and 2-(2-thienyl)ethylureido.

30 Examples of particular values for R²¹ are hydrogen and chlorine. R²¹ is preferably ortho to R²⁰.

66000-144769

5

10

3/2
307

In Scheme I, step A the compound of structure (1) is combined with the compound of structure (2) under conditions well known in the art to provide the compound of structure (3). More specifically, for example, the compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent. Examples of suitable organic solvents include methylene chloride, tetrahydrofuran, and the like. The solution is treated with a slight excess of a suitable base, and then cooled to about -78°C to about 0°C. Examples of suitable bases include triethylamine, pyridine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and the like. To the stirring solution is added one equivalent of compound (2). The term "Lg" as used herein refers to a suitable leaving group. Examples of suitable leaving groups include, Cl, Br, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, and the like. Cl is the preferred leaving group. The reaction mixture is stirred at about 0°C to about 50°C for about 0.5 hours to about 16 hours. The compound (3) is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the mixture is washed with 10% sodium bisulfate, the layers separated and the aqueous extracted with several times with a suitable organic solvent, such as methylene

313
308

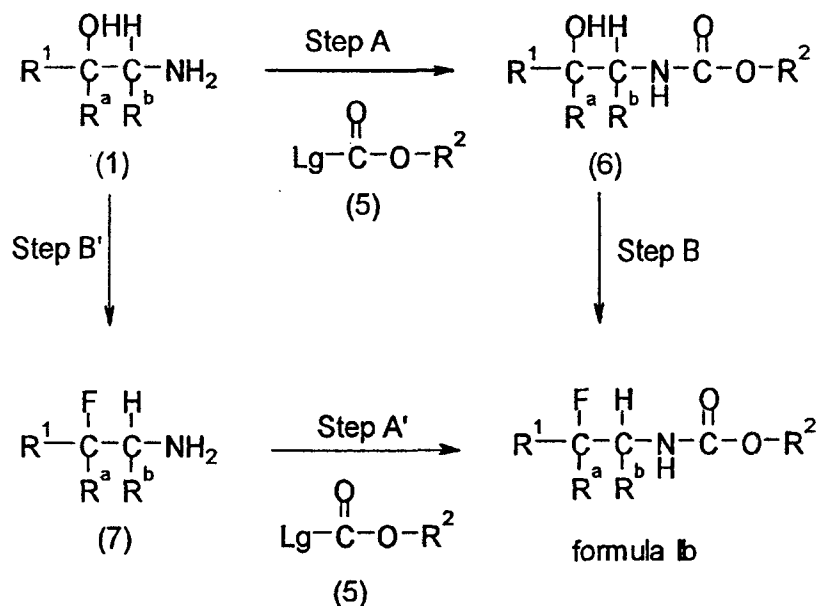
chloride. The organic extracts are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The residue is then purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent such as ethyl acetate/hexane to provide the compound (3).

- 5 In Scheme I, step B the compound of structure (3) is fluorinated under conditions well known in the art to provide the compound of formula Ia. For example, compound (3) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride and the solution is cooled to about -78°C under an inert atmosphere, such as nitrogen. To this solution is added slowly, about one
- 10 equivalent of diethylaminosulfur trifluoride (DAST) dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride with stirring. The reaction is then allowed to warm to room temperature (about 22°C) and the compound of formula Ia is then isolated and purified using techniques and procedures well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted
- 15 with water and methylene chloride. The layers are separated and the organic layer is washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide the crude compound of formula Ia. This crude material can then be purified by standard techniques, such as recrystallization from a suitable eluent, or flash chromatography or radial
- 20 chromatography (Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306) on silica gel, with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide purified compound of formula Ia.

- Alternatively, in Scheme I, step B' the compound (1) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to
- 25 provide the compound of structure (4). In Scheme I, step A' compound (4) is converted to the compound of formula Ia in a manner analogous to the procedure described in step A above.

55000 T.F.F.S

Scheme II



In Scheme II, step A compound (1) is converted to the carbamate (6) under standard carbamate forming conditions well known to one of ordinary skill in the art. For examples of standard carbamate forming conditions see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," 2nd Edition, McGraw Hill Inc., (1977) pages 382-383, and T.W Green, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc. (1981) pages 223-248.

More specifically, for example, compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran or methylene chloride and treated with an equivalent of a compound (5) wherein "Lg" represents a suitable leaving group. Examples of suitable leaving groups are Cl, Br, I, and the like. The reaction can be performed at a temperature of from about -10°C to about 50°C, preferably at a temperature of about 0°C to about 25°C. After about 2 hours to about 12 hours, the carbamate (6) is isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, rinsed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The

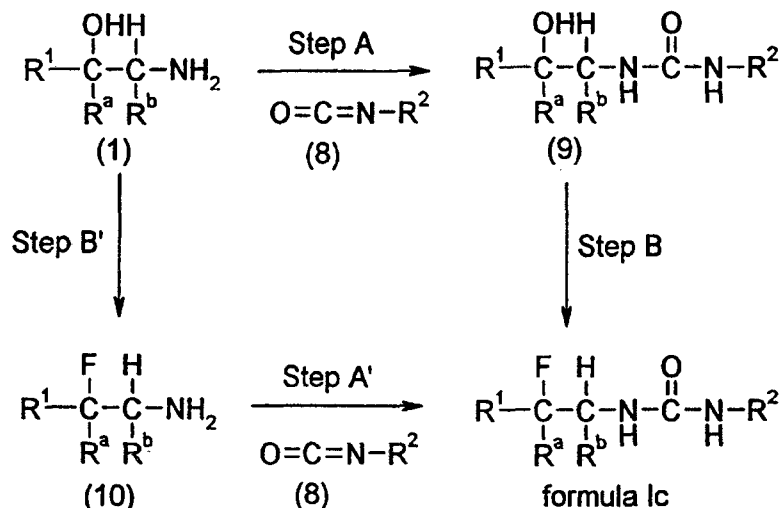
crude product can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such ethyl acetate/hexanes to provide the purified carbamate (6).

In Scheme II, step B carbamate (6) is converted to the compound of formula Ib in a manner analogous to the procedure set forth in Scheme I, step B.

- 5 Alternatively, in Scheme II, step B' the compound (1) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to provide the compound of structure (7). In Scheme II, step A' compound (7) is converted to the compound of formula Ib in a manner analogous to the procedure described in step A above.

10

Scheme III



In Scheme III, step A urea (9) is prepared from compound (1) under standard urea forming conditions well known to one of ordinary skill in the art.

- 15 For examples of standard urea forming conditions see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," 2nd Edition, McGraw Hill Inc., (1977) page 823, and T.W Green, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc. (1981) pages 248-49.

- 20 More specifically, for example, a compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride, and the solution is treated with about 1.1 equivalents of an isocyanate (8). The reaction can be performed at a temperature of about -10°C to about 50°C for about 2 hours to about 12 hours to provide the urea (9). The urea (9) can be isolated and purified by techniques

316
311

well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, rinsed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product can then be
5 purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexanes to provide the purified urea (9).

In Scheme III, step B urea (9) is converted to the compound of formula Ic in a manner analogous to the procedure set forth in Scheme I, step B.

Alternatively, in Scheme III, step B' the compound (1) is fluorinated in a
10 manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to provide the compound of structure (10). In Scheme III, step A' compound (10) is converted to the compound of formula Ic in a manner analogous to the procedure described in step A above.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl
15 group, a 4-iodophenyl group or a 4-(triflate)phenyl group may conveniently be converted into other compounds of formula I in which R represents another 4-substituted phenyl group under conditions well known in the art, such as by reaction with an appropriate boronic acid derivative, for example, a benzeneboronic acid derivative. See for example, International Publication
20 Number WO 98/33496, published August 6, 1998, the disclosure of which is hereby incorporated by reference. More specifically, the reaction is conveniently performed in the presence of a tetrakis (triarylphosphine)palladium(0) catalyst, such as tetrakis (triphenylphosphine)palladium(0) and a base such as potassium carbonate. Convenient solvents for the reaction include aromatic hydrocarbons,
25 such as toluene. The temperature at which the reaction is conducted is conveniently in the range of from 0 to 150°C, preferably 75 to 120°C. Bis aromatic intermediates useful in the preparation of compounds of formula I may be prepared by reacting a bromoaromatic or bromoheteroaromatic compound with an aromatic or heteroaromatic boronic acid in an analogous manner.

30 Alternatively, the coupling reaction may be carried out using palladium diacetate with a suitable organic solvent, such as n-propanol or acetone. See for example, *Organic Synthesis* 1998, 75, 61; Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak,

B. M. and *Organic Synthesis* 1998, 75, 53; Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszak, M. A. wherein analogous coupling conditions are employed.

The boronic acid derivative used as a starting material may be prepared by reacting a trialkyl borate, such as triisopropyl borate with an appropriate organolithium compound at reduced temperature. For example, 2-fluorobenzeneboronic acid may be prepared by reacting 2-fluorobromobenzene with butyllithium in tetrahydrofuran at about -78°C to afford 2-fluorophenyl lithium, and then reacting this organolithium compound with triisopropyl borate. This is followed by hydrolysis with aqueous HCl.

Alternatively, the compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted to a 4-(trimethylstannyl)phenyl or 4-(tri-*n*-butylstannyl)phenyl group by treatment of the corresponding bromide with a palladium(0) catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) and hexaalkyldistannane, where the alkyl group is methyl or *n*-butyl, in an aprotic solvent such as toluene in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine, at temperatures ranging from 80 to 140°C, preferably from 90 to 110°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-(tri-*n*-butylstannyl)phenyl group may then be reacted with an aryl- or heteroaryl bromide, such as 2-bromothiophene-5-carboxaldehyde, or an aryl- or heteroaryliodide, or an aryl- or heteroaryl triflate, in the presence of a palladium(0) catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), or a palladium(II) catalyst, such as bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride, in an aprotic solvent, such as dioxane, at temperatures ranging from 80 to 140°C, preferably from 90 to 110°C, to afford the corresponding 4-(aryl)phenyl or 4-(heteroaryl)phenyl substituted compound.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted into other compounds of formula I in which R¹ represents a 4-substituted alkyl- or cycloalkylphenyl group, such as 4-cyclopentylphenyl by treatment of the corresponding bromide with an appropriate alkyl- or cycloalkyl Grignard reagent, such as cyclopentyl-magnesium bromide, in the presence of a palladium(II) catalyst, such as [1,1'-

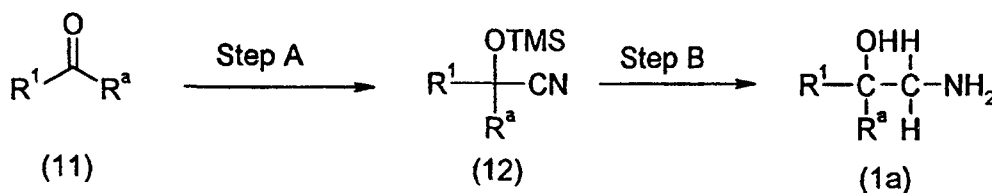
bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II)(PdCl₂(dppf)), in an aprotic solvent, such as diethyl ether at temperatures ranging from -78°C to 25°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted into a 4-substituted carboxyaldehydphenyl(formylphenyl) group by reaction of the corresponding bromide with the carbon monoxide gas which is bubbled into the reaction under atmospheric pressure in the presence of a palladium(II) catalyst, such as bis(triphenyl-phosphine)palladium(II) dichloride and sodium formate in an aprotic solvent, such as dimethylformamide at temperatures ranging from 70 to 110°C, preferably at 90°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-hydroxyphenyl group may be converted into other compounds of formula I in which R¹ represents an alkoxy group by treatment of the corresponding hydroxyphenyl group with an appropriate alkylhalide such as benzylbromide in the presence of sodium hydride in an aprotic solvent such as dimethylformamide at temperatures ranging from 25 to 100°C, preferably from 50 to 90°C.

The compounds of structure (1a) can be prepared following the procedure described in Scheme IV. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

Scheme IV



TMS = trimethylsilyl

319
3/4

In Scheme IV, step A the compound of structure (11) is converted to the compound of structure (12) under standard conditions. For example, see Greenlee and Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983). For example, compound (11) is dissolved in a suitable organic solvent, such as dry

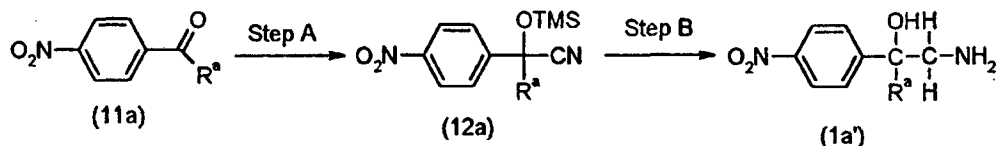
5 tetrahydrofuran, containing excess 18-crown-6, and excess potassium cyanide. To this mixture at room temperature is added dropwise about 1.2 equivalents of cyanotrimethylsilane. The reaction mixture is allowed to stir for about 1 to 4 hours to provide compound (11). Compound (11) is then carried on directly to step B without isolation.

10 In Scheme IV, step B compound (12) is converted to compound of structure (1a). For example, compound (11) prepared above, still in solution, is treated with a solution of about 1.4 equivalents of borane in dimethylsulfide. The reaction mixture is then heated to reflux for about 16 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture is then cautiously treated with
15 anhydrous HCl in methanol and allowed to stir for about one hour. The product (1a) is then isolated and purified using standard techniques and procedures. For example, the solvent is removed under vacuum and the residue triturated with a suitable organic solvent, such as methy t-butyl ether and the solid is collected by filtration. The solid is then suspended in methylene chloride/tetrahydrofuran
20 mixture (1:2.4) and treated with 1N NaOH until about pH 12.3 is reached. The phases are separated and the organic phase is rinsed with brine. The organic phase is then concentrated under vacuum and the residue triturated with diethyl ether to provide the purified compound (1a). Compound (1a) is then used in Schemes I, II and III in a manner analogous to the procedures described for
25 compound (1).

More specifically, compounds of structure (1a') can be prepared as disclosed in Scheme V. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

320
315

Scheme V



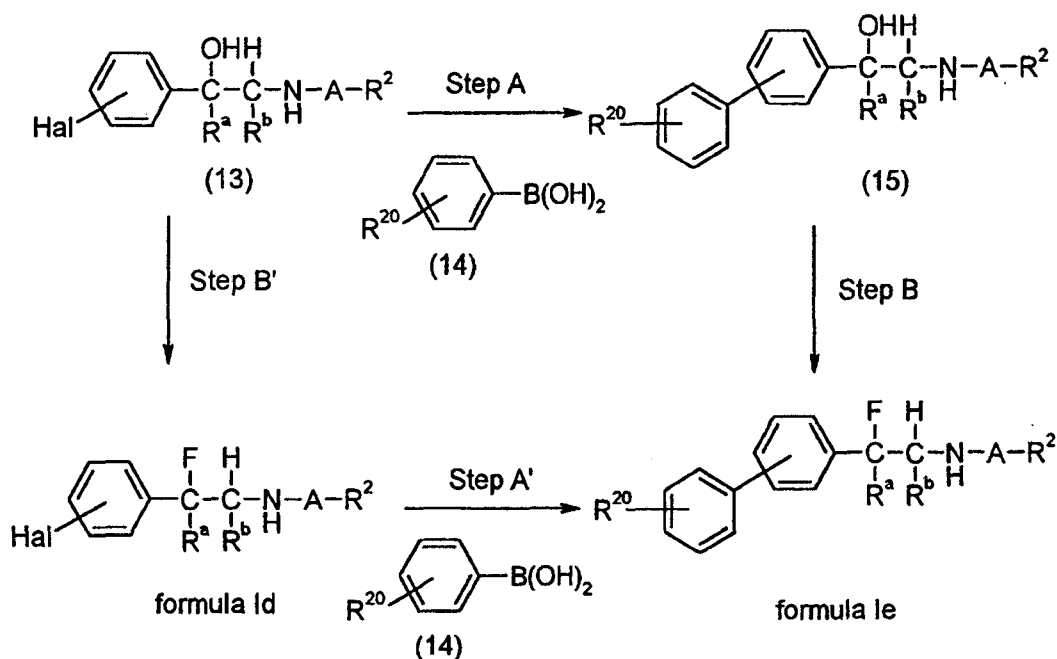
In Scheme V, step A, the compound of structure (11a) is converted to the compound of structure (12a) in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step A.

In Scheme V, step B, the compound of structure (12a) is converted to the compound of structure (1a') in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step B. Compound (1a') can then be converted to a sulfonamide, carbamate or urea in a manner analogous to the procedures described in Schemes I, II and III above. The resulting sulfonamide, carbamate, or urea can then be fluorinated with DAST in a manner analogous to the procedures set forth above in Schemes I, II and III. The resulting fluorinated product possessing a 4-nitro substituent on the phenyl group can then be hydrogenated under standard conditions well known to one of ordinary skill in the art to provide the corresponding 4-amino substituted compound. For example, see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," second edition, 1977, 1968 McGraw-Hill, Inc., pages 1125-1126.

The compounds of formula Id and formula Ie can be prepared following the procedure described in Scheme VI. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

321
316

Scheme VI



In Scheme VI, step A the compound of structure (13) is coupled with compound of structure (14) under standard conditions to provide compound of structure (15). For example, compound (13) is combined with about 1.5 equivalents of compound (14), about 1.5 equivalents of potassium carbonate, and about 0.06 equivalents of triphenyl phosphine in a suitable solvent or solvent mixture, such as dioxane/water (3:1). The mixture is then heated at about 100°C for about 18 hours. The reaction is then cooled and compound (15) is isolated and purified using standard techniques and procedures, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction mixture is extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the organic extracts are combined, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude material is then purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide purified compound (15).

In Scheme VI, step B, compound (15) is fluorinated under standard conditions to provide the compound of formula 1e. For example, compound (15) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride is added to about one equivalent of DAST at about -78°C with stirring under an atmosphere

of nitrogen. The reaction is allowed to warm to room temperature and the compound of formula 1e is isolated and purified using standard techniques, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction mixture is diluted with water and a suitable organic solvent, such as methylene chloride.

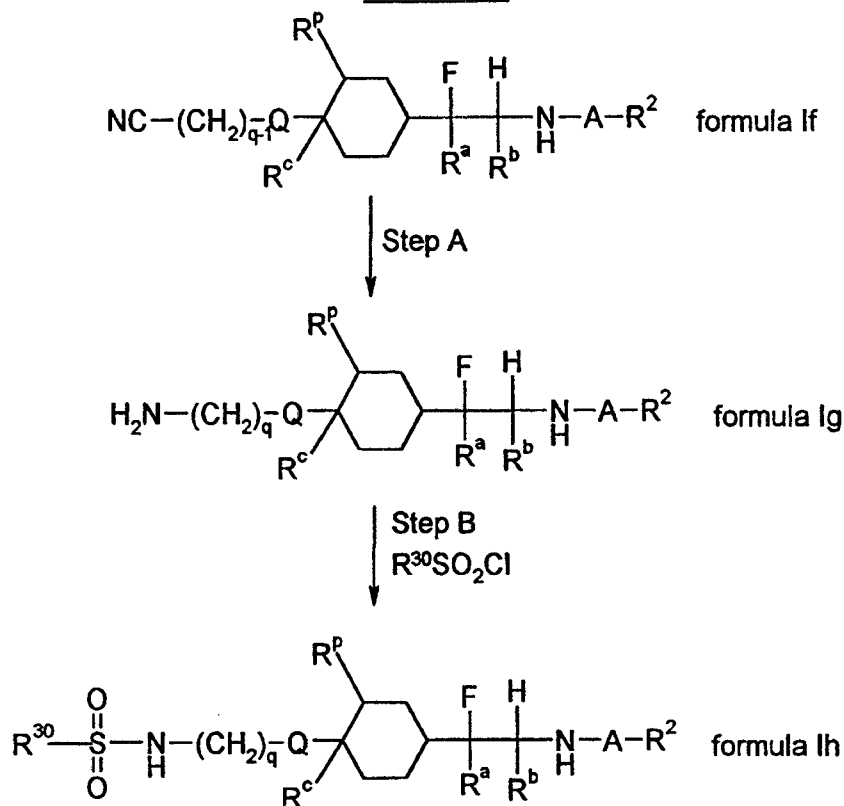
- 5 The layers are separated and the organic layer is washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude material is then purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide the purified compound of formula 1e.

10 Alternatively, in Scheme VI, step B' the compound (13) is fluorinated to provide the compound of formula 1d in a manner analogous to the procedure described above in step B.

In addition, in Scheme VI, step A' the compound of formula 1d is converted to the compound of formula 1e in a manner analogous to the procedure described above in step A.

- 15 More specifically, compounds of formula 1g and formula 1h can be prepared as shown in Scheme VII. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art, for example, see United States Patent Application Serial Number 09/251058, filed February 23, 1999 which essentially corresponds to International Patent Application No. PCT/US99/03449, filed
20 February 18, 1999, the disclosures of which are hereby incorporated by reference. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme VII



- In Scheme VII, step A the compound of formula If wherein Q
- 5 represents a (3-8C)cycloalkyl, an aromatic group, unsubstituted or substituted, such as phenyl, or a heteroaromatic group, unsubstituted or substituted, R^c represents hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, or together with R^p a bond, R^p represents hydrogen, hydroxy, or together with R^c a bond, q is an integer 1, 2, 3 or 4, R³⁰ represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which
 - 10 is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylphenyl wherein the phenyl group is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, and the remaining substituents are defined as hereinabove, is converted to the amine of formula Ig under conditions well
 - 15 known in the art. For example, compound If is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran and heat to reflux. To the refluxing solution is added about 1.1 equivalents of a borane reagent, such as borane

dimethylsulfide complex. The reaction mixture is then heated at reflux for about 1 to 2 hours, cooled to room temperature and then treated with 6N HCl. The reaction is again heated at reflux for about 1 hour, cooled and the pH is adjusted to about pH 10 with aqueous sodium hydroxide. The product, compound Ig, is then isolated and purified by standard techniques such as extraction and chromatography.

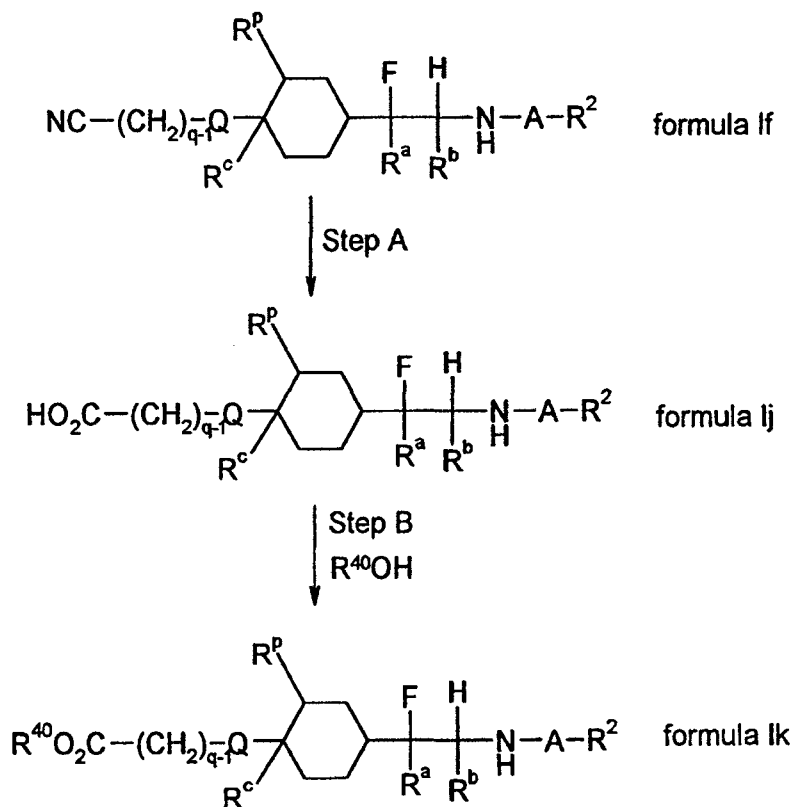
For example, the reaction mixture is diluted with water and extracted with a suitable organic solvent, such as dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide formula Ig.

In Scheme VII, step B the compound of formula Ig is sulfonylated to provide the compound of formula Ih under conditions well known in the art. For example, compound Ig is dissolved in a suitable organic solvent, such as dichloromethane, followed by addition of about 1.05 equivalents of triethylamine. The solution is cooled to about 0°C and treated with about 1.05 equivalents of a suitable sulfonyl chloride of formula $R^{30}SO_2Cl$, such as methanesulfonyl chloride. The reaction is then allowed to warm to room temperature over 2 hours with stirring. The product, compound Ih, is then isolated and purified using techniques well known to one of ordinary skill in the art, such as extraction and chromatography.

For example, the reaction mixture is then diluted with a suitable organic solvent, such as dichloromethane and 10% aqueous sodium bisulfate. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with dichloromethane. The organic layer and extracts are then combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide compound Ih. Compound Ih can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane to provide purified compound Ih.

More specifically, compounds of formula Ij and formula Ik can be prepared as shown in Scheme VIII. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme VIII



In Scheme VIII, step A the compound of formula If can be hydrolyzed under standard conditions to provide the compound of formula Ij. For example, compound If is dissolved in a suitable organic solvent, such as dioxane and treated with a suitable base, such as sodium hydroxide. The reaction mixture is then heated at about 100°C for about 24 hours. The reaction mixture is then cooled to room temperature and acidified with 10% sodium bisulfate. Compound Ij is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction and chromatography.

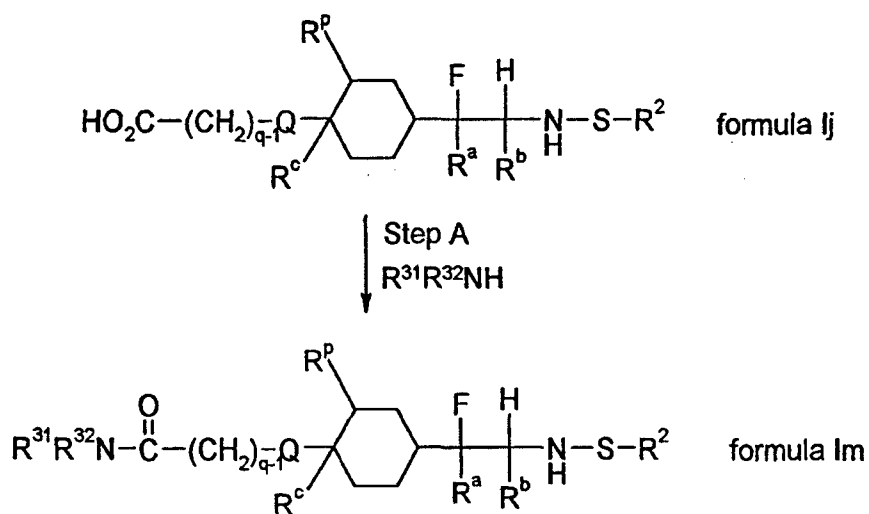
For example, the reaction mixture is extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the organic extracts are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide compound Ij. Compound Ij can be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as methanol/chloroform.

326
321

In Scheme VIII, step B the compound of formula lj can be esterified under conditions well known in the art to provide the compound of formula lk. For example, compound lj is dissolved in a suitable organic solvent of formula $R^{40}OH$, wherein R^{40} represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylphenyl wherein the phenyl group is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, such as ethanol and HCl gas is bubbled through the solution until the mixture is saturated. The reaction mixture is then heated at 60°C for about 24 hours, then cooled to room temperature and concentrated under vacuum. Additional ethanol is added to the residue and the mixture is again concentrated under vacuum to provide the ethyl ester of compound lk. Compound lk can be then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such ethyl acetate/hexane.

More specifically, compounds of formula lm can be prepared as shown in Scheme IX. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme IX



5 temperature for about 16 hours and then concentrated under vacuum. The residue is then dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride. The solution is added to a solution of one equivalent of a suitable amine of formula $R^{31}R^{32}NH$, wherein R^{31} and R^{32} independently represent (1-4C)alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form an
10 azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or octahydroazocinyl group, such as dimethylamine in dichloromethane with stirring. The mixture is stirred for about 2 hours at about 0°C and then 10% aqueous sodium bisulfate is added. Compound 1m is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction and flash
15 chromatography.

For example, the reaction mixture is then extracted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, the organic extracts are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide compound 1m. This can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane to provide the purified compound 1m.

5

10

20

25

30

Figure 6. The effect of the initial concentration of the monomer (C_0) on the polymerization rate at different temperatures. The reaction conditions were as follows: $[AIBN] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[K_2S_2O_8] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[NaHCO_3] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[NaHSO_3] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2SO_3] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_4] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_5] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_8] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_7] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_3] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_4] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_5] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_6] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_7] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_8] = 0.001 \text{ mol/L}$, $[Na_2S_2O_9] = 0.001 \text{ mol/L}$.

329
324

P-12964

-41-

reading (fluorescence due to addition of glutamate in the presence or absence of test compound or cyclothiazide) and are expressed relative to enhance fluorescence produced by 100 μ M cyclothiazide.

In another test, HEK293 cells stably expressing human GluR4 (obtained as described in European Patent Application Publication No. EP-A1-0583917) are used in the electro-physiological characterization of AMPA receptor potentiators. The extracellular recording solution contains (in mM): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 10 glucose, pH = 7.4 with NaOH, 295 mOsm kg⁻¹. The intracellular recording solution contains (in mM): 140 CsCl, 1 MgCl₂, 10 HEPES, (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N1-[2-ethanesulfonic acid]) 10 EGTA (ethylene-bis(oxyethylene-nitrilo)tetraacetic acid), pH = 7.2 with CsOH, 295 mOsm kg⁻¹. With these solutions, recording pipettes have a resistance of 2-3 M Ω . Using the whole-cell voltage clamp technique (Hamill et al.(1981)Pflügers Arch., 391: 85-100), cells are voltage-clamped at -60mV and control current responses to 1 mM glutamate are evoked. Responses to 1 mM glutamate are then determined in the presence of test compound. Compounds are deemed active in this test if, at a test concentration of 10 μ M or less, they produce a greater than 10% increase in the value of the current evoked by 1 mM glutamate.

In order to determine the potency of test compounds, the concentration of the test compound, both in the bathing solution and co-applied with glutamate, is increased in half log units until the maximum effect was seen. Data collected in this manner are fit to the Hill equation, yielding an EC₅₀ value, indicative of the potency of the test compound. Reversibility of test compound activity is determined by assessing control glutamate 1mM responses. Once the control responses to the glutamate challenge are re-established, the potentiation of these responses by 100 μ M cyclothiazide is determined by its inclusion in both the bathing solution and the glutamate-containing solution. In this manner, the efficacy of the test compound relative to that of cyclothiazide can be determined.

According to another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

330
325

The pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, and may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. The compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments containing, for example, up to 10% by weight of active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum, acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, micro-crystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propyl hydroxybenzoates, talc, magnesium stearate, and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents, or flavoring agents. Compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 1 mg to about 500 mg, more preferably about 5 mg to about 300 mg (for example 25 mg) of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to a physically discrete unit suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier, diluent, or excipient. The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

331
326

Formulation 1

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantify (mg/capsule)
Active Ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium Stearate	10
Total	460

5 The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules in 460 mg quantities.

Formulation 2

Tablets each containing 60 mg of active ingredient are made as follows:

	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	60
Starch	45
Microcrystalline Cellulose	35
Polyvinylpyrrolidone	4
Sodium Carboxymethyl Starch	4.5
Magnesium Stearate	0.5
Talc	1
Total	150

10 The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a

15 No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then

332
302

P-12964

-44-

added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

As used herein the term "patient" refers to a mammal, such as a mouse, guinea pig, rat, dog or human. It is understood that the preferred patient is a human.

As used herein, the terms "treating" or "to treat" each mean to alleviate symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms of the named disorder. As such, the methods of this invention encompass both therapeutic and prophylactic administration.

As used herein, the term "effective amount" refers to the amount of a compound of formula I which is effective, upon single or multiple dose administration to a patient, in treating the patient suffering from the named disorder.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount or dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease or disorder involved; the degree of or involvement or the severity of the disease or disorder; the response of the individual patient; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

The compounds can be administered by a variety of routes including oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, bucal or intranasal routes. Alternatively, the compound may be administered by continuous infusion. A typical daily dose will contain from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg of the active compound of this invention. Preferably, daily doses will be about 0.05 mg/kg to about 50 mg/kg, more preferably from about 0.1 mg/kg to about 25 mg/kg.

333
38

P-12964

-45-

The following examples and preparations represent typical syntheses of the compounds of formula I as described generally above. These examples are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. As used herein, the following terms have the meanings indicated: "eq" refers to equivalents; "g" refers to grams; "mg" refers to milligrams; "L" refers to liters; "mL" refers to milliliters; "μL" refers to microliters; "mol" refers to moles; "mmol" refers to millimoles; "psi" refers to pounds per square inch; "min" refers to minutes; "h" refers to hours; "°C" refers to degrees Celsius; "TLC" refers to thin layer chromatography; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; "R_f" refers to retention factor; "R_t" refers to retention time; "δ" refers to part per million down-field from tetramethylsilane; "THF" refers to tetrahydrofuran; "DMF" refers to N,N-dimethylformamide; "DMSO" refers to methyl sulfoxide; "LDA" refers to lithium diisopropylamide; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "aq" refers to aqueous; "iPrOAc" refers to isopropyl acetate; "methyl DAST" refers to dimethylaminosulfur trifluoride, "DAST" refers to diethylaminosulfur trifluoride, "DBU" refers to 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; and "RT" refers to room temperature.

COPIED FROM

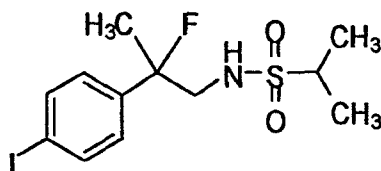
334
329

P-12964

-46-

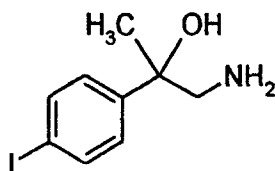
Example 1

Preparation of:



5

Preparation of intermediate:



Scheme IV, Step A: The trimethylsilyl-protected cyanohydrin derivative of 4-iodoacetophenone was prepared *in situ* following generally the method disclosed by Greenlee and Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983). Accordingly, cyanotrimethylsilane (21.4 g, 0.216 mol) was added dropwise over 5 minutes to a dry, room temperature solution containing 4-iodoacetophenone (44.3 g, 0.180 mol), 18-crown-6 (1.6 g, 6.1 mmoles) and KCN (1.17g, 0.018 mol) in THF (100 mL). The resulting solution was allowed to stir for 2.5 h. TLC analysis (3:7 EtOAc / Hexanes) showed consumption of starting acetophenone.

Scheme IV, step B: A 10M solution of borane in dimethylsulfide (25 mL, 0.25 mol) was added rapidly to the reaction solution and the resulting mixture was heated at reflux for 16 h. The mixture was cooled to room temperature and anhydrous 10% (by wt) HCl in methanol was added slowly over 1 h (GAS EVOLUTION). The solution was allowed to stir for an additional hour, and was concentrated under reduced pressure to give the crude title compound as white solid and as the hydrochloride salt. This salt was triturated with methyl *t*-butyl ether and filtered. The free base was prepared by adding 1N NaOH to a suspension of the HCl salt in CH₂Cl₂ (150 mL) and THF (350 mL) until pH 12.3 was reached. The phases were separated and the organic phase was washed with brine (25 mL). The organic phase containing the free amine was

335
330

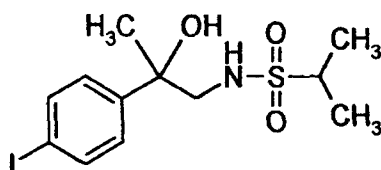
P-12964

-47-

concentrated under reduced pressure and the resulting solids were triturated with diethyl ether (30mL) to afford the intermediate title compound (35.6 g, 71.3%) as an off-white powder after vacuum drying. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.68 (d, 2H, J = 8.4), 7.24 (d, 2H, J = 8.7), 2.78 (m, 2H), 1.46 (s, 3H).

5

Preparation of intermediate:



Scheme I, Step A: Into a 250 mL 3 necked flask fitted with a stirrer and thermometer, was added dropwise 2-Propanesulfonyl chloride (1.60 g, 0.011 mol) to the amine intermediate prepared directly above (2.77 gm, 0.01 mol) in 125 mL CH₂Cl₂ while stirring at 0°C under nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, the mixture was poured into H₂O and the layers were separated. The organic layer was washed once with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via silica gel chromatography employing the Prep. LC-2000 and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 3:1 to provide the title compound (744 mg, 19%) as a solid material. FDMS 382 (M⁺).

Analysis for C₁₂H₁₈NO₃S I:

Theory: C, 37.61 H, 4.73 N, 3.65
Found: C, 38.08 H, 4.26 N, 3.55

Preparation of final title compound.

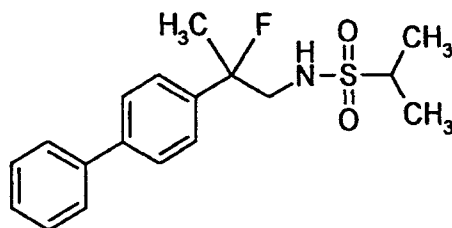
Scheme I, Step B: Into a 10 mL single neck flask, a solution of the sulfonamide prepared directly above (158 mg, 0.41 mmol) in 1.7 mL CH₂Cl₂ was added syringe wise slowly to a solution of DAST (66 mg, 0.41 mmol) in 3 mL CH₂Cl₂ while stirring at -78°C under nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature and the mixture was diluted with H₂O and CH₂Cl₂. The layers were separated and the organic layer was washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to provide the final title compound (113 mg) as a solid. Ion spray M.S. 384 (M⁺-1).

Analysis for $C_{12}H_{17}NO_2SFI$:

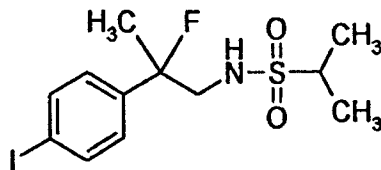
Theory: C, 37.44 H, 4.45 N, 3.64

Found: C, 39.40 H, 4.96 N, 3.39

5

Example 2Preparation of:

Into a 10 mL single neck flask was placed



10

(113 mg, 0.29 mmol, title compound prepared in example 1), phenyl boric acid (54 mg, 0.44 mmol), potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol), and tetrakis(triphenyl phosphine)Pd(0) (17 mg, 0.02 mmol) in a mixture of dioxane/water (3:1, 7 mL). The mixture was then heated at 100 °C with stirring for 18 hours. The reaction was then cooled to room temperature and poured into H₂O. The mixture was extracted with EtOAc and the organic layer was washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via radial chromatography (Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306) using a 2000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 4:1 to provide the title compound (33 mg, 34%) as a slowly crystallizing tan oil. Ion spray M.S. 335 (M⁺+1).

20

Analysis for $C_{18}H_{22}NO_2S$:

Theory: C, 64.45 H, 6.61 N, 4.18

Found: C, 65.50 H, 6.46 N, 4.05

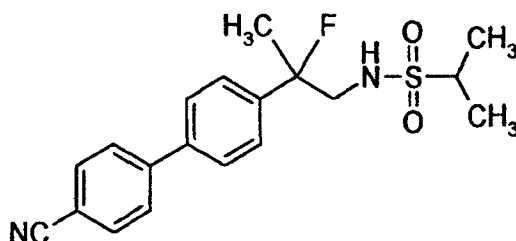
337
332

P-12964

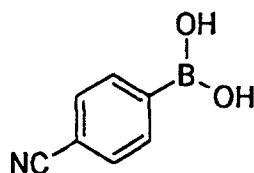
-49-

Example 3

Preparation of:



5 Preparation of intermediate:



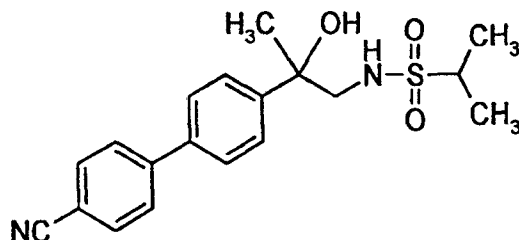
A solution of 4-bromobenzonitrile (91 g, 0.50 mole) in THF (1.1 L) was dried in the presence of activated 3 Å molecular sieves at room temp. This solution was filtered and cooled to -100°C. A 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (355 mL, 0.567 mol) was added to the cold solution over 15 min while maintaining the internal temperature between -105 and -93°C. To the resulting orange reaction mixture was added trimethylborate (81 g, 0.78 mol) over 3 min, briefly increasing the reaction temperature to -72°C. The reaction mixture was recooled to -100°C over 5 minutes and then was allowed to warm slowly to room temperature over 2.3 h. The reaction mixture was acidified with 4N HCl to pH 2.2, and was diluted with CH₂Cl₂ (200 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was washed with brine (2 x 200 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and the solvent removed under reduced pressure to a pale yellow solid. This solid was additionally purified by dissolution in 1N NaOH and extraction into CH₂Cl₂ / THF (1:1, 2 x 200 mL). The aqueous phase was acidified with 4N HCl to pH 2.2 and was extracted into CH₂Cl₂ / THF (1:1, 500 mL). The combined organic extracts were concentrated to a crude solid (64.6 g) that was triturated with diethyl ether (160 mL) and dried under vacuum to afford the title compound (44.0 g, 59.9%) as a white powder. ¹H NMR (d₆-acetone, 300 MHz): δ 8.03 (d, 2H, *J* = 8.1), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.4), 7.54 (s, 2H).

338
333

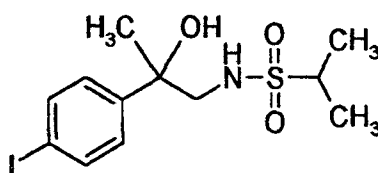
P-12964

-50-

Preparation of intermediate:



Into a 50 mL single neck flask was placed



5 (350 mg, 0.90 mmol, intermediate prepared in example 1), 4-cyanophenyl boric acid (206 mg, 1.40 mmol), potassium carbonate (193 mg, 1.40 mmol), and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (52 mg, 0.045 mmol) in dioxane/water (3:1, 25 mL), and the mixture was heated at 100°C with stirring for 18 hours. The
10 reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The reaction mixture was extracted with EtOAc and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via radial chromatography (Chromatotron) using a 4000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of
15 Hexane/EtOAc 3:1 to provide the title compound (265 mg, 82%) as a solid. Ion spray M.S. 357 (M⁺-1).

Analysis for C₁₉H₂₂N₂O₃S:

Theory: C, 63.66 H, 6.18 N, 7.81

Found: C, 63.26 H, 6.49 N, 7.67

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: Into a 25 mL single neck flask, a solution of the intermediate sulfonamide prepared directly above (253 mg, 0.70 mmol) in 8 mL CH₂Cl₂ was added syringe wise slowly to a solution of DAST (114 mg, 0.71 mmol) in
25 2 mL CH₂Cl₂ while stirring at -78°C under an atmosphere of nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature and the mixture was diluted with H₂O

339
3321

P-12964

-51-

and CH_2Cl_2 . The layers were separated and the organic layer was washed twice with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to provide the crude title compound as a solid. This crude material was then purified via radial chromatography using a 2000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 3:1 to provide the title compound (174 mg, 69%) as a white solid. m.p. $123^\circ\text{-}126^\circ\text{C}$ Ion spray M.S. 359 (M^+-1).

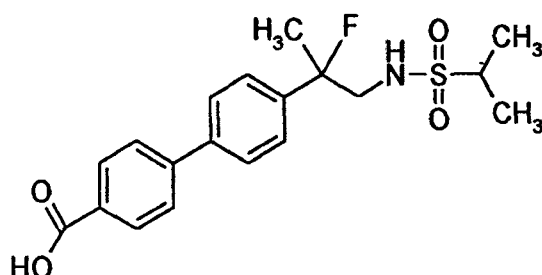
Analysis for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}$:

Theory: C, 63.31 H, 5.87 N, 7.77

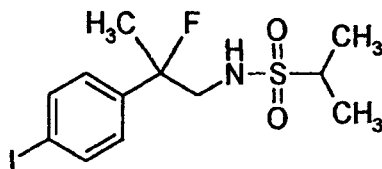
Found: C, 62.72 H, 5.76 N, 7.72

Example 4

Preparation of:



Into a 50 mL single neck flask



(300 mg, 0.78 mmol, title compound prepared in example 1), 4-carboxybenzene boronic acid (188 mg, 1.13 mmol), potassium carbonate (156 mg, 1.13 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (52 mg, 0.05 mmol) were combined in dioxane/water (30 mL, 3:1). The mixture was then heated at 100°C with stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H_2O . The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated, washed twice with H_2O , dried over K_2CO_3 , and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (350 mg) as a tan solid. The crude material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent

340
335

P-12964

-52-

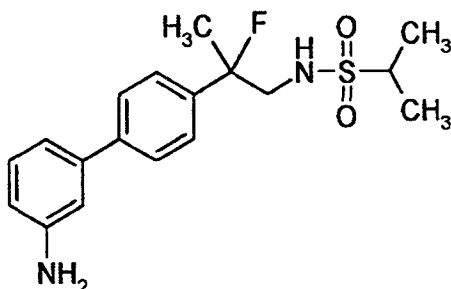
of Methylene Chloride/Methanol 9:1 to yield the title compound (91 mg, 31%) as a white solid.

Ion spray M.S. 378 ($M^+ - 1$)

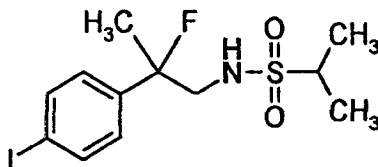
5

Example 5

Preparation of:



Into a 50 mL single neck flask



10

(200 mg, 0.53 mmol, title compound prepared in example 1), 3-aminobenzene boronic acid (188 mg, 0.76 mmol), potassium carbonate (104 mg, 0.76 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (41 mg, 0.036 mmol) were combined in dioxane/water (20 mL, 3:1). The mixture was heated at 100 °C

15 under stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (276 mg) as a dark oil. The resulting oil was purified via silica gel chromatography employing
20 the chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of Hexane/Ethyl Acetate 1:1 to yield the title compound (164 mg, 90%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 351.4 ($M^+ + 1$).

Analysis calculated for: C₁₈ H₂₃ N₂ O₂ S F:

Theory: C, 61.69 H, 6.62 N, 7.99

25 Found: C, 61.53 H, 6.55 N, 8.13

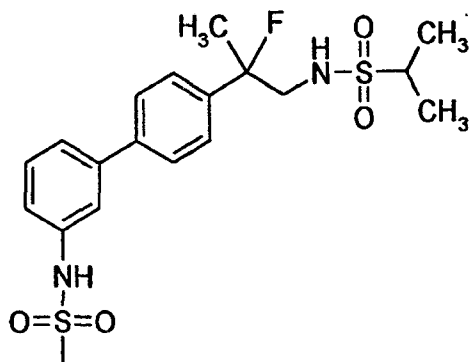
341
336

P-12964

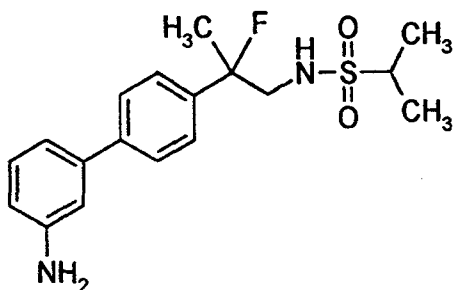
-53-

Example 6

Preparation of:



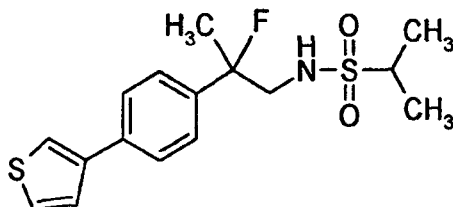
- 5 A 50 mL flask fitted with a stirrer and thermometer was charged with DBU (67 mg, 1.1 eq),



- (140 mg, 0.44 mmol, title compound prepared in example 5) and methylene chloride (10 mL) under an atmosphere of nitrogen, and cooled to 0°C. To this stirring solution was added dropwise chloro-methane sulfonyl chloride (69 mg, 1.5 eq). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, the mixture was poured into H₂O and the layers were separated. The organic layer was washed once with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (192 mg) as a yellow oil.
- 15 This crude material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of Methylene Chloride/ethyl acetate 9:1 to yield the title compound (50 mg, 29%) as a white foam.
- Ion spray mass spectra 427.1 (M⁺-1).

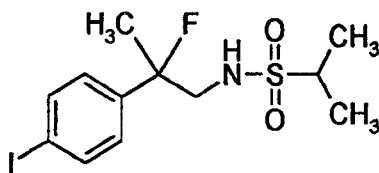
Analysis for C₁₉ H₂₅ N₂ O₄ S₂ F:

- 20 Theory: C, 53.25 H, 5.88 N, 6.54
Found: C, 53.56 H, 6.11 N, 6.29

Example 7Preparation of:

5

Into a 50 mL single neck



10

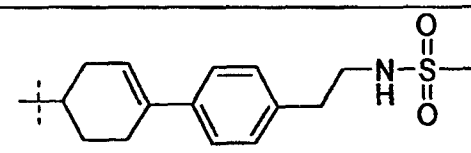
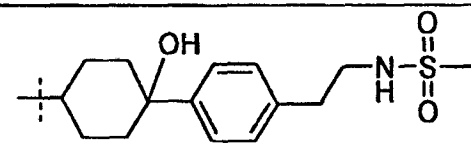
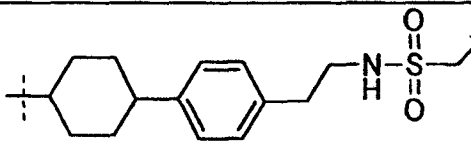
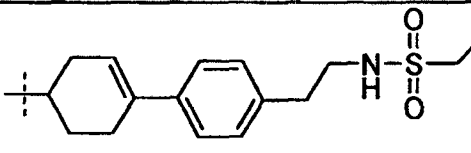
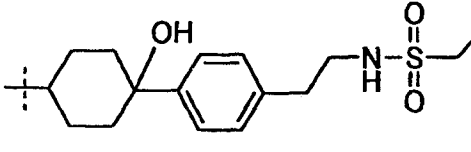
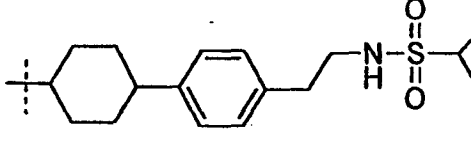
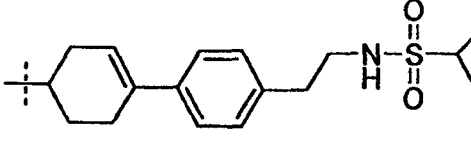
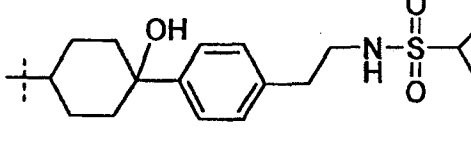
(150 mg, 0.39 mmol, title compound prepared in example 1), thiophene -3-benzene boronic acid (74 mg, 0.56 mmol), potassium carbonate (104 mg, 0.56 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (31 mg, 0.027 mmol) were combined in dioxane/water (15 mL, 3:1). The mixture was heated at 100 °C under stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (236 mg) as a dark oil. The resulting oil was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of Hexane/Ethyl Acetate 7:3 to yield the title compound (107 mg, 81%) as a white solid. Ion spray M.S. 340.0 (M⁺-1).

20

Analysis calculated for: C₁₆ H₂₀ N O₂ S₂ F:
Theory: C, 56.28 H, 5.90 N, 4.10
Found: C, 56.24 H, 5.86 N, 3.79.

343
338

The following Table I specifically illustrates additional preferred substituents for R¹ Table I.

R ¹









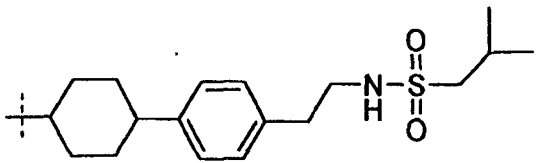
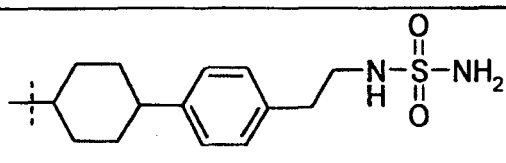
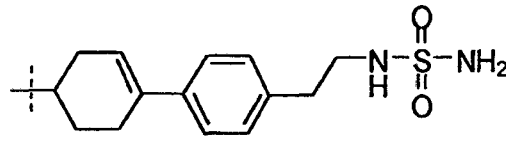
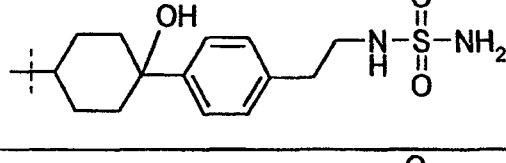
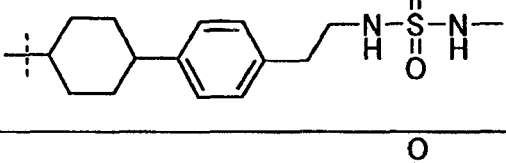
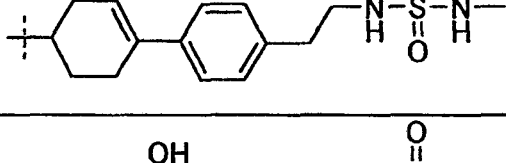
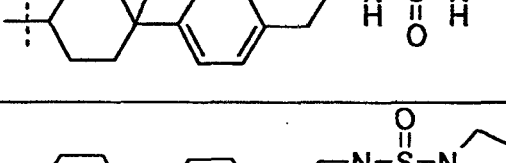
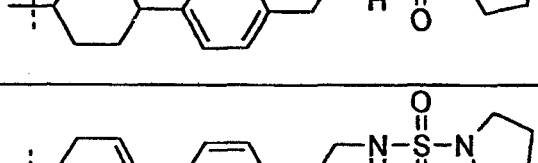
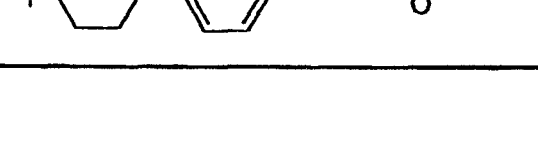
660640-742F09

344
339

P-12964

-56-

66000 " T C F E F O S

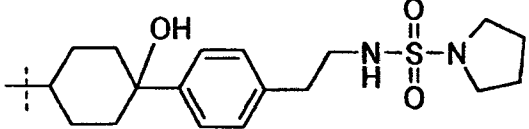
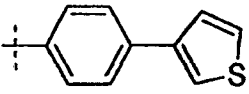
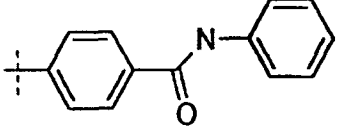
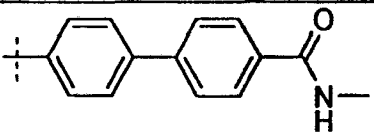
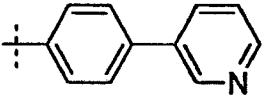
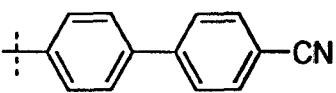
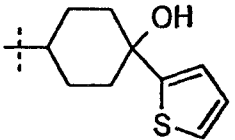
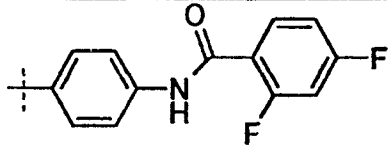
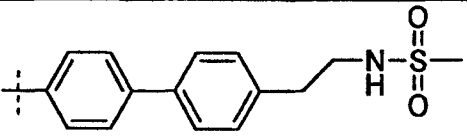
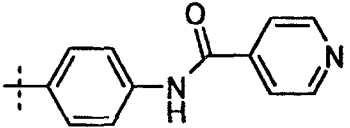










345
340

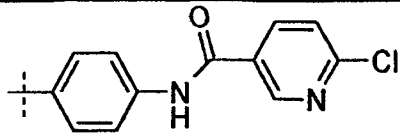
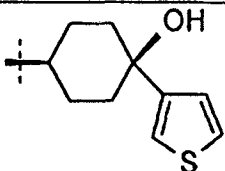
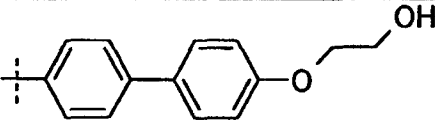
P-12964

-57-

660610-746703

346
341

The following Table II illustrates additional compounds of the present invention. The following compounds can be prepared by one of ordinary skill in the art in a manner analogous to the techniques and procedures described hereinabove. The starting materials and reagents are readily available to one of ordinary skill in the art.

5

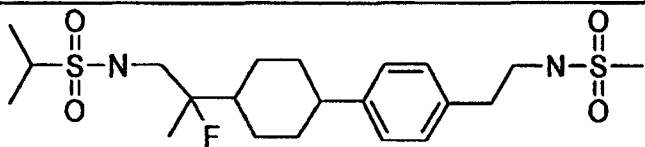
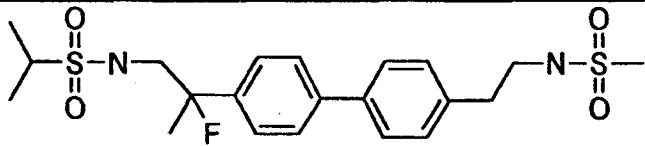
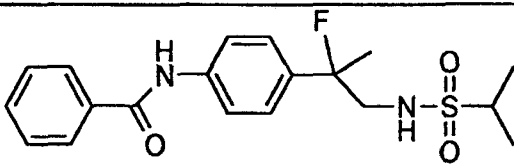
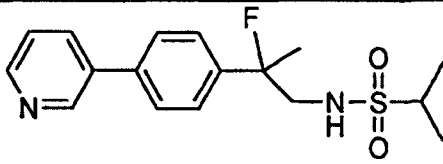
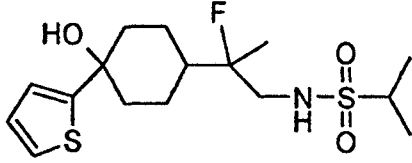
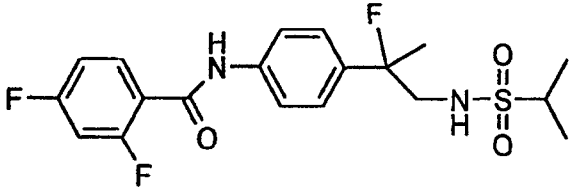
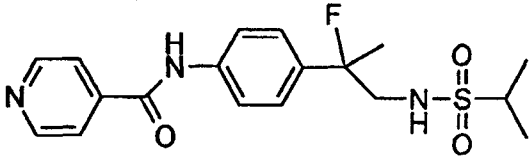
US 2004/0126703 A1

347
3A2

P-12964

-59-

Table II

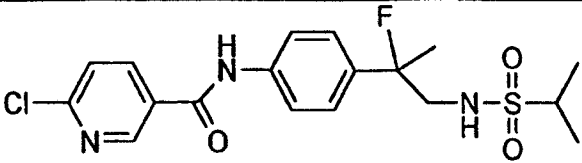
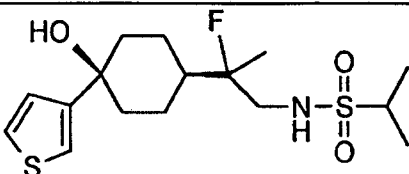
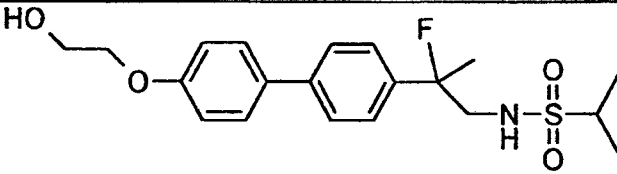
Example	Compound
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

660840 T 4/2/03

308
343

P-12964

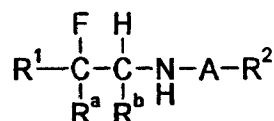
-60-

15	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NC(C)(F)c1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)nc2)cc1</chem>
16	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NC(C)(F)C1CCC(CC1)(O)c2ccsc2</chem>
17	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)NC(C)(F)c1ccc(cc1)-c2ccc(OCCO)cc2</chem>

660610-147E109

WE CLAIM:

1. A compound of the formula:



wherein:

A represents SO₂, CO₂ or CONH;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-
8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C)
carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted
or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-
8C)cycloalkyl group;

R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl,
(2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or
substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula R³R⁴N
in which R³ and R⁴ each independently represents (1-4C)alkyl or, together with
the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny,
piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny
group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein A is SO₂.

3. A compound according to claim 1 wherein A represents CO₂.

4. A compound according to claim 1 wherein A represents CONH.

350
345

5. A compound according to claim 2 wherein R^1 represents a naphthyl group or a phenyl, furyl, thienyl or pyridyl group which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected independently from halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C)alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$ or ONR^{13} , R^9 represents hydrogen, (1-10C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R^9 and R^{10} , R^{11} , R^{12} or R^{13} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydro-thienyl; dihydrofuryl; dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyldihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyldimethyldihydrothiazolyl; tetrahydro-thienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group of formula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ in which X^2 represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R^{14} represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, nitro, cyano, hydroxyimino, (1-10C) alkyl, (2-10C)alkenyl, (2-10C)alkynyl, (3-8C)-cycloalkyl, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl), halo(1-10C)alkyl, cyano(2-10C)alkenyl, phenyl, and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X^3 represents O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, $NHSO_2NR^{17}$, $NHCONH$, ONR^{19} or $NR^{19}COO$, R^{15} represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-

351
31/6

P-12964

-63-

4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (N-(1-4C)alkoxycarbonyl)(1-4C)alkylsulfonylamino-(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)-cycloalkyl, camphoryl or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-

- 5 4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group.

- 10 6. A compound according to claim 5 wherein R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl 1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, heteroaromatic, or phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy.

- 15 7. A compound according to claim 6 wherein R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl or heteroaromatic, or phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy.

- 20 8. A compound according to claim 7 wherein R² represents methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, isovaleryl, phenyl, benzyl, 2-furyl, 2-thienyl, 5-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl.

- 25 9. A compound according to claim 8 wherein R^a represents (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl.

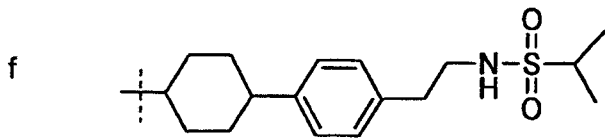
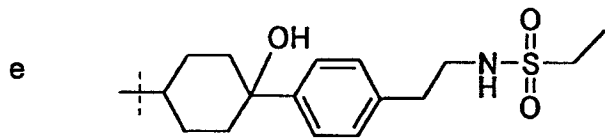
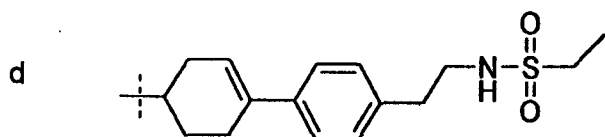
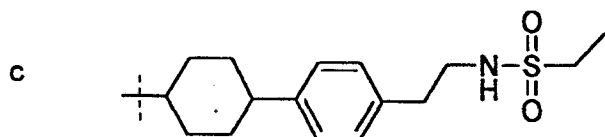
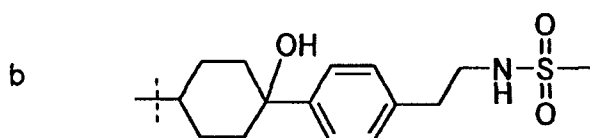
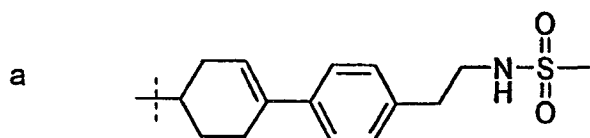
10. A compound according to claim 9 wherein R^a represents methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl or hexyl.

11. A compound according to claim 10 wherein R^a represents methyl.

12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein R^b represents H, (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkenyl.

5 13. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein R^b represents H.

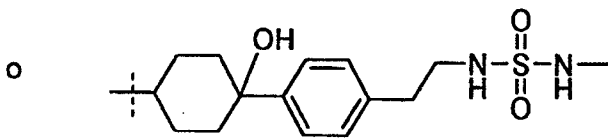
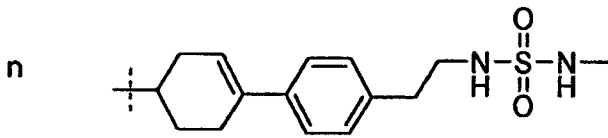
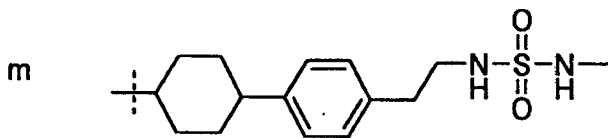
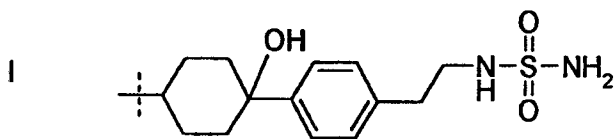
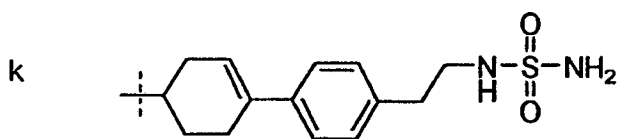
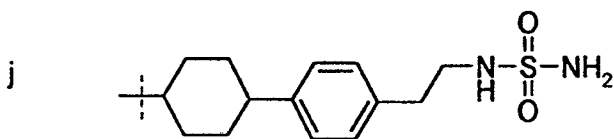
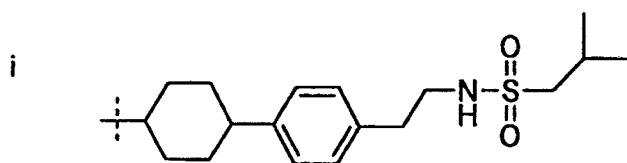
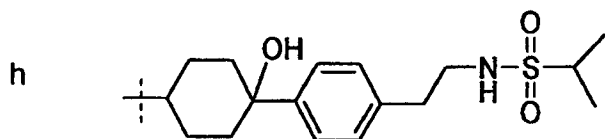
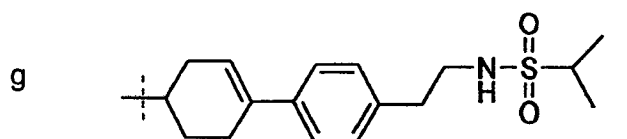
14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13 wherein R¹ is selected from the group consisting of:



353
348

P-12964

-65-

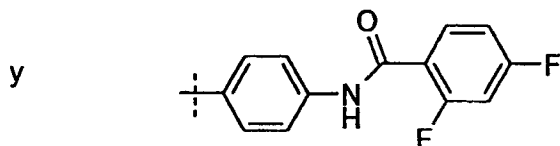
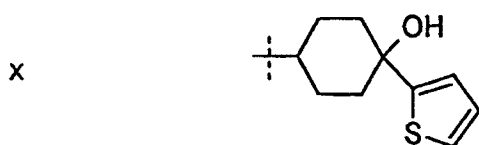
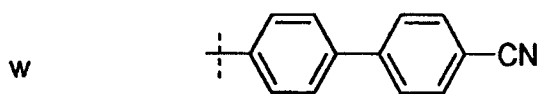
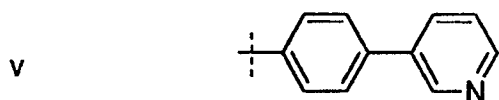
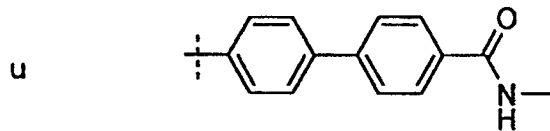
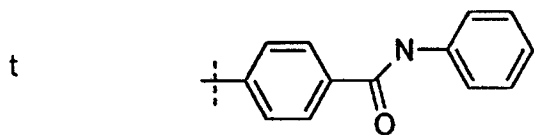
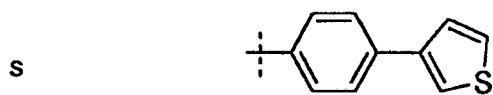
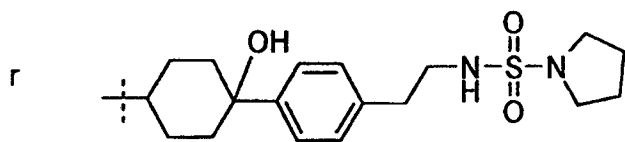
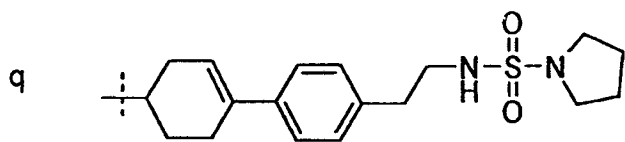
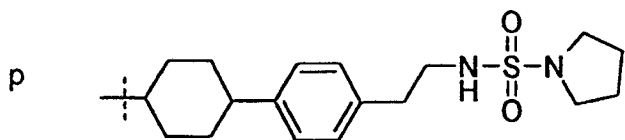


SECRET

354
349

P-12964

-66-

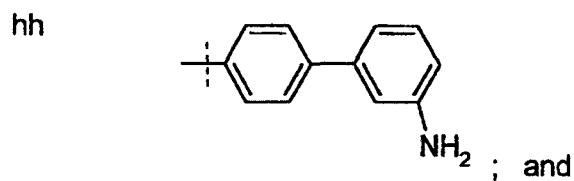
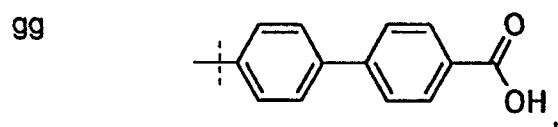
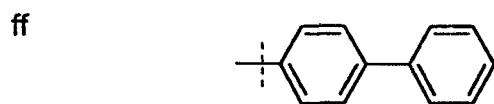
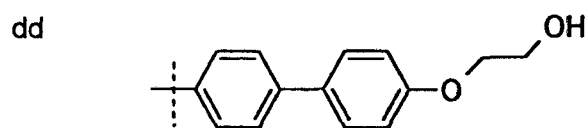
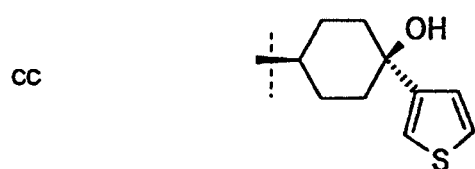
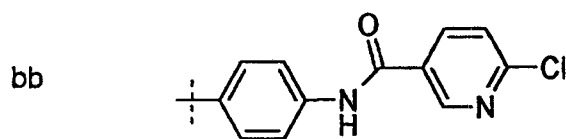
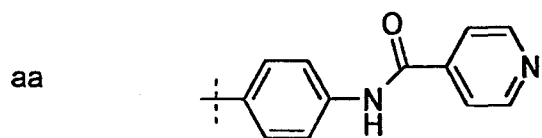
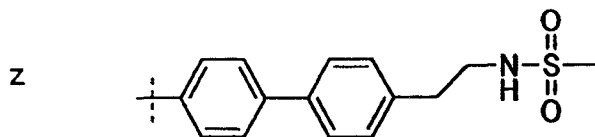


660000-74703

353
350

P-12964

-67-

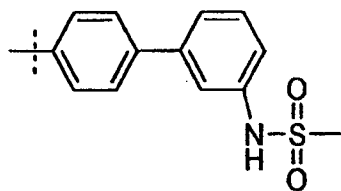


356
351

P-12964

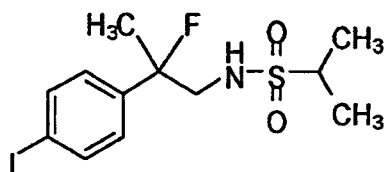
-68-

ii

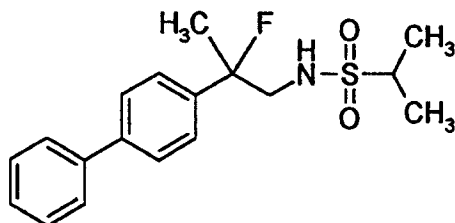


15. A compound selected from the group consisting of:

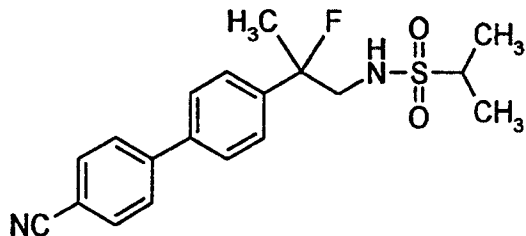
a



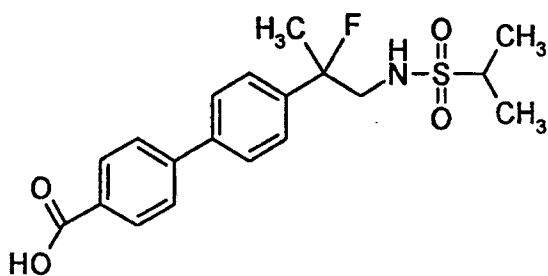
b



c



d

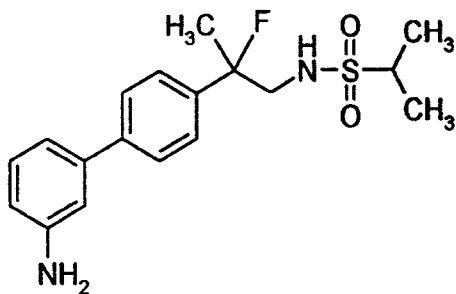


387
352

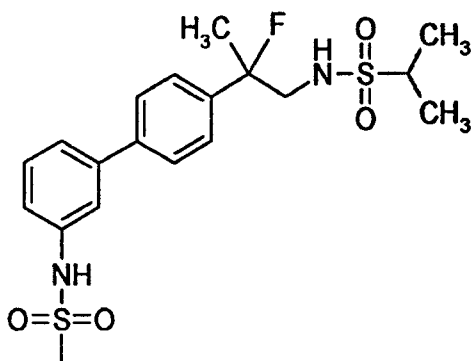
P-12964

-69-

e

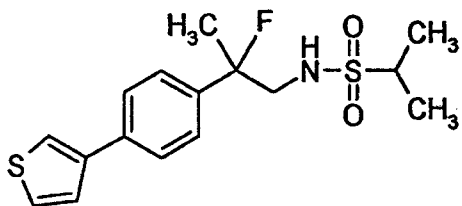


f



, and

g



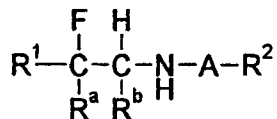
; and

the pharmaceutically acceptable salts thereof.

16. A pharmaceutical composition, which comprises a compound as claimed in claim 1 and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5

17. A method of potentiating glutamate receptor function in a patient, which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of formula:



10 wherein

A represents SO₂, CO₂ or CONH;

358
353

P-12964

-70-

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

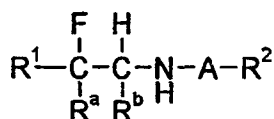
R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

- 5 R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

10 R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula
15 R³R⁴N in which R³ and R⁴ each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny group;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20
18. A method of treating a cognitive disorder; a neuro-degenerative disorder; age-related dementia; age-induced memory impairment; movement disorder; reversal of a drug-induced state; depression; attention deficit disorder; attention deficit hyperactivity disorder; psychosis; cognitive deficits associated
25 with psychosis; or drug-induced psychosis in a patient, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula:



wherein

30 A represents SO₂, CO₂ or CONH;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or

-(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

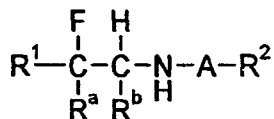
R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

R^2 represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula R^3R^4N in which R^3 and R^4 each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or octahydroazocinyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A method for improving memory or learning ability in a patient, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula:



wherein

A represents SO_2 , CO_2 or CONH ;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a

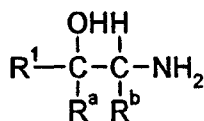
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or a group of formula R³R⁴N in which R³ and R⁴ each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or octahydroazocinyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound of the formula:



wherein

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

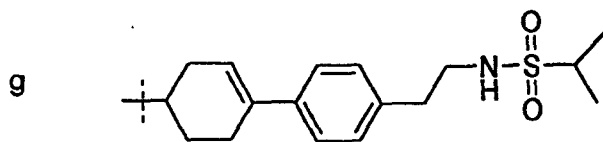
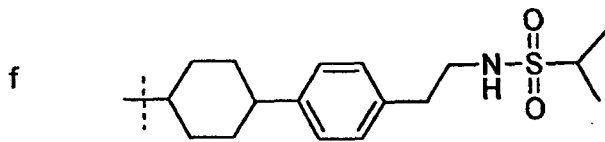
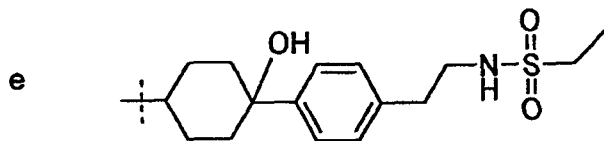
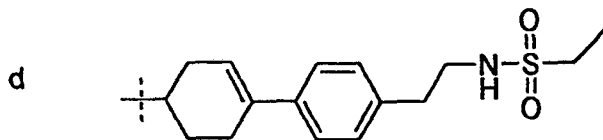
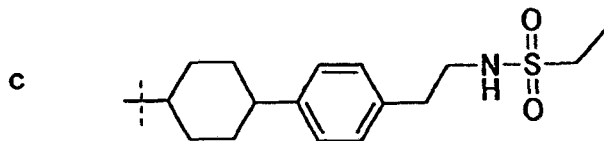
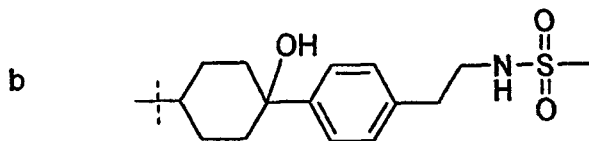
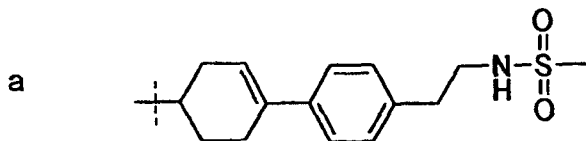
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
with the proviso that when R^a is methyl, then R¹ is other than 4-bromophenyl.

361
356

21. A compound according to claim 20 wherein R^b is H.

22. A compound according to claim 21 wherein R^a is (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl.

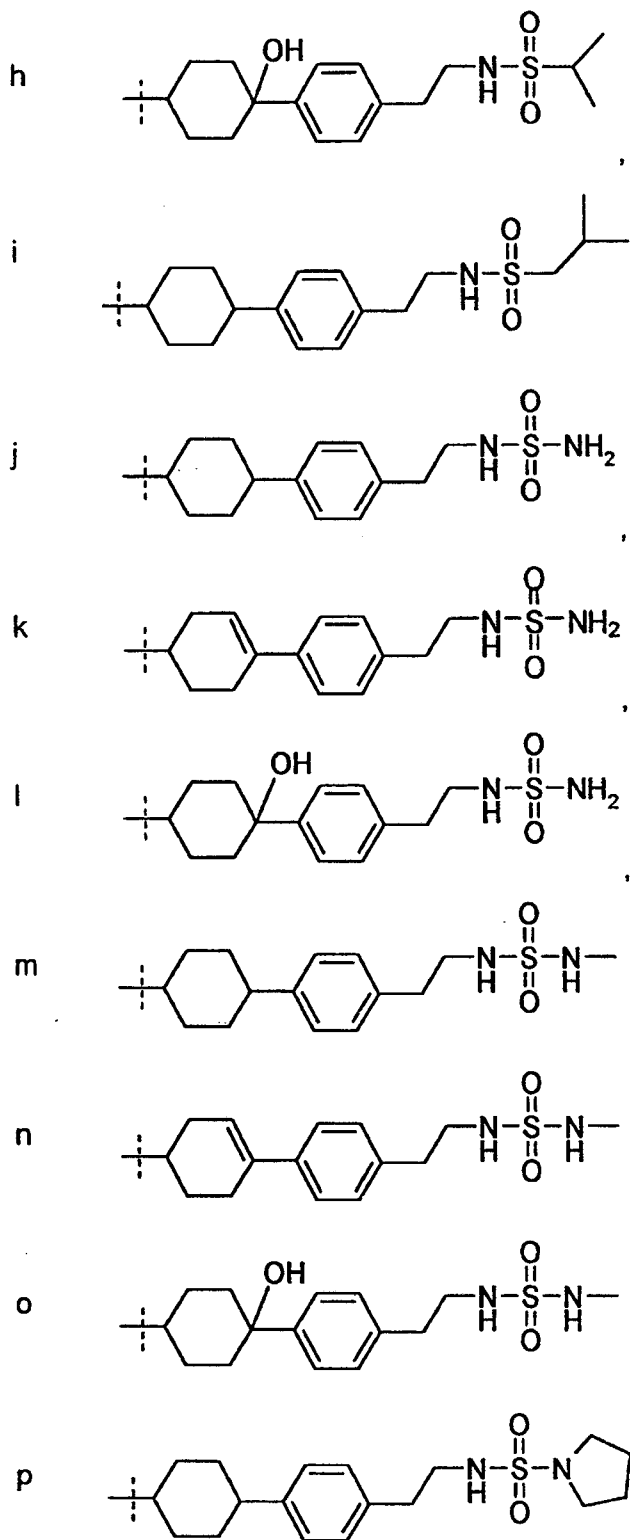
23. A compound according to claim 22 wherein R^1 is selected from the group consisting of:



362
357

P-12964

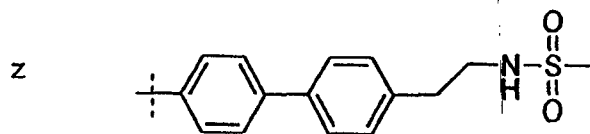
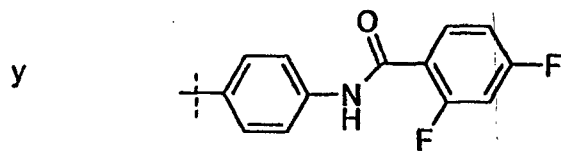
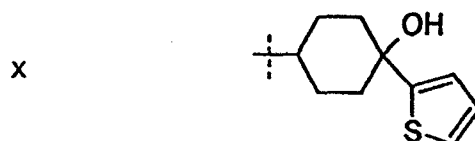
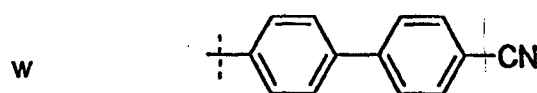
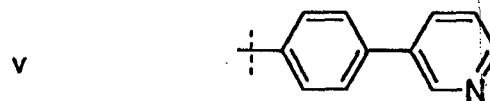
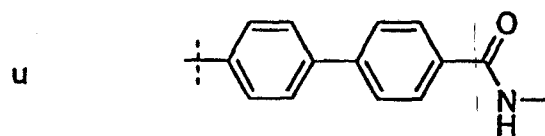
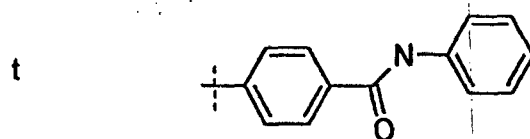
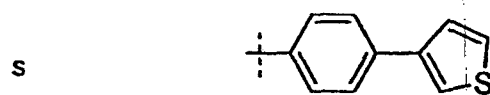
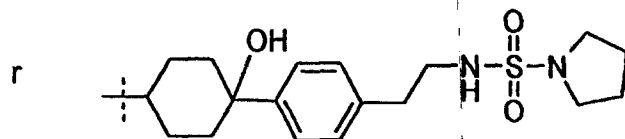
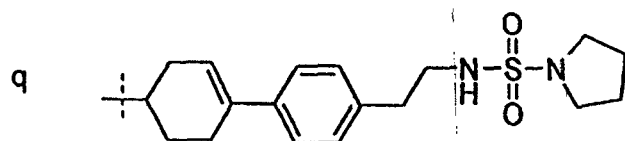
-74-



363
358

P-12964

-75-



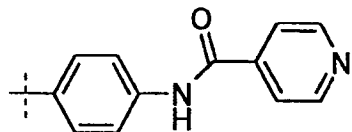
660E40-F44TETOS

364
359

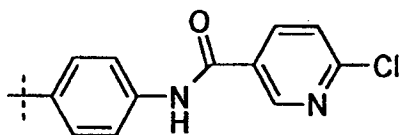
P-12964

-76-

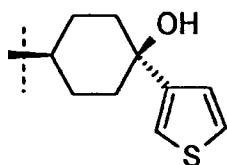
aa



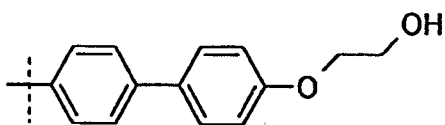
bb



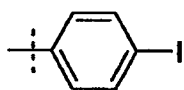
cc



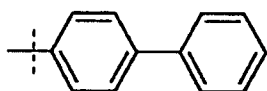
dd



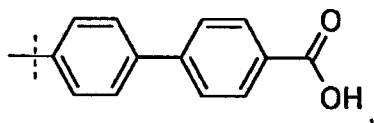
ee



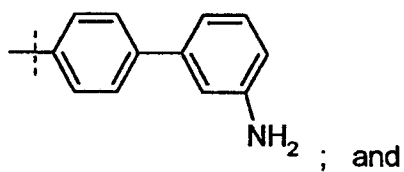
ff



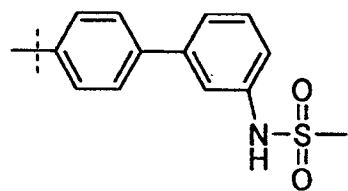
gg



hh



ii



368
360

ABSTRACT

The present invention provides certain monofluoroalkyl derivatives useful
5 for potentiating glutamate receptor function in a mammal and therefore, useful
for treating a wide variety of conditions, such as psychiatric and neurological
disorders.

060810-1/2/ETC

Marzo 28, 2000
Traducción Oficial No. 0236
REF:ELI LILLY AND COMPANY
Patente No.60/177,566

361 367
Eli Lilly and Co.
Caso -X-12964

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES

Marzo 16, 2000

Por medio del presente documento se certifica que adjunta se encuentra una fiel copia de los registros de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, correspondientes a los documentos para la solicitud tal como se presentaron, con el fin de asignarle una fecha de registro bajo la norma del código 35 USC 111.

Número de Solicitud: 60/177,566

Fecha de Registro:Enero 21,2000

Autorizado por:

COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

Firma:L. EDELEN

Funcionario Encargado de Certificaciones

Hay sello de la Oficina de Marcas y Patentes de color dorado.

Gerardo Calabaz

362 368

HOJA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo el código 37 CFR 1.53(c)

Número de Caso:P-12964A

INVENTORES / SOLICITANTES

Apellidos:BENDER

Nombre :DAVID

Segundo Nombre: MICHAEL

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: CANTREL

Nombre :BUDDY

Segundo Nombre: EUGENE

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):FOUNTAIN TOWN,
INDIANA

Apellidos:FRAY

Nombre :ANDREW

Eduardo Calade N.

369
363

Segundo Nombre: HANDLEY

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: JONES

Nombre : WINTON

Segundo Nombre: DENNIS

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): CARMEL, INDIANA

Apellidos: MILLER

Nombre : WILLIAM

Segundo Nombre: DAVID

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: MITCHEL

Nombre : DAVID

Segundo Nombre:

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: SIMON

Nombre : RICHARD

Segundo Nombre: LEE

Eduardo Calado

364 370

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):GREENWOOD, INDIANA

Apellidos:ZARRINMAYEH

Nombre :HAMIDEH

Segundo Nombre:

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):CARMEL, INDIANA

Apellidos:ZIMMERMAN

Nombre :DENNIS

Segundo Nombre:MICHAEL

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):ZIONSVILLE, INDIANA

TITULO DE LA INVENCION (Máximo 200 caracteres)

DERIVADOS DE MONOFLUORALQUILO

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Caluso

Eli Lilly and company

Patent Division/D.C. 1104

Lilly Corporate Center

Indianapolis, Indiana 46285

Estado, Indiana Codigo Postal-46285 Pais, Estados Unidos

1. PARTES DE LA SOLICITUD INCLUIDAS (Verificar de que todas apliquen)

☒ ESPECIFICACIONES

[166] Número de Páginas

☐ GRAFICA (S)

☐ Número de Páginas

☐ DECLARACION DE PEQUEÑA EMPRESA

☐ Número de Páginas

☐ Otros (especificar)

☐ Número de Páginas

FORMA DE PAGO DE HONORARIOS DE SOLICITUD PROVISIONAL

☐ Se encuentra un cheque adjunto para el pago Provisional de honorarios de registro.

☒ Por medio de la presente el Asistente Comisionado autoriza el cobro de los honorarios de registro al Número de Cuenta Corriente: 05-0840

Eduardo Calado R.

372
366

SUMA DE HONORARIOS PROVISIONALES DE REGISTRO: \$150.00

La invencion fué realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No

☐ Si, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato son:

Atentamente,

FIRMA:Nelsen L. Lentz .:

Fecha:1/21/00

No de Registro:38,537

☐ se adjuntan hojas con los nombres de inventores adicionales

SOLICITUD PROVISIONAL SOLO PARA REGISTRO PATENTE

No. de Envio Correo Postal :EL 342548357 US

Fecha de depósito:Enero 21, 2000

Yo, por medio del presente documento certifico que ha sido enviado por Correo Certificado bajo el Código 37 de Regulaciones Federales § 1.10

Edwardo Calan

como Correo Postal al Destinatario y al Comisionado Asistente para
Patentes, Box Patent Application, Washington, DC., 20231.

Firma: Olga M. Franz

Nombre Impreso: Olga M. Franz

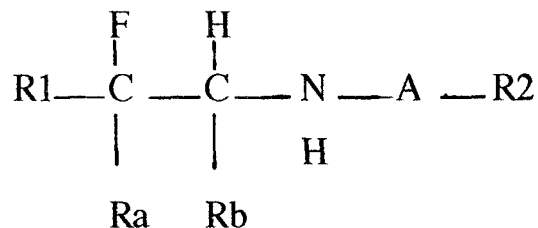
Edwardo Calzado

313

367

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la formula:



en el cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alquenilo, -1-

4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o

-(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-

8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los atomos de carbono al cual se encuentran unidos

forman un anillo carbociclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C)

carbocíclico saturado que contiene un heteroatomo seleccionado de

Eduardo Delgado

375
369

un grupo que consiste de azúfre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C) cicloalquilo, (1-6C) fluoroalquilo, (1-6C) cloroalquilo, (2-6C) alqueno, (1-4C) alcoxi, (1-4C) alquilo, fenilo el cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C) alcoxi, o un grupo de la fórmula R_3R_4N en el cual R_3 y R_4 representan cada uno independientemente (1-4C) alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A es SO_2 .

Edw. do Calado L.

376
370
3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A representa CO₂.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual A representa CONH.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en la cual R₁ representa un grupo de naftilo o de fenilo, furilo, tienilo o grupo de pirridilo el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de halógeno; nitro; ciano; hidroximino; (C₁-10C) alquilo; (2-10C) alquenilo; (2-10C) alquinilo; (3-8C) cicloalquilo; hidroxí (3-8C) cicloalquilo; oxo(3-8C) cicloalquilo; halo(1-10C) alquilo; (CH₂)_yX₁R₉ en el cual y es un 0 o un número entero desde 1 hasta 4, X₁ representa O, S, NR₁₀, CO, COO, OCO, CONR₁₁, NR₁₂CO, NR₁₂COCOO o OCONR₁₃, R₉ representa hidrógeno, (1-10C) alquilo, (3-10C) alquenilo, (3-10C) alquinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o (3-8C) cicloalquilo y R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno representa hidrógeno o (1-10C) alquilo, o R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ o R₁₃ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino; N-(1-4C) alquilopiperazinilo; N-fenilo(1-4C) alquilopiperazinilo, tienilo,

Edmundo Palacios

377
391

furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazinilo; pirrimidinilo; dihidro-tienilo; dihidrofurilo; dihidrotiopiranilo; dihidropiranilo; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahydro-tienilo; tetrahydrofurilo; tetrahidrotiopiranilo; tetrahidropiranilo; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C) alquileo, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R₁₄ representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógeno, nitro, ciano, hidroxiiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C)alqueno, (2-10C) alquino, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazinilo, halo(1-10C)alquilo, ciano(2-10C)alqueno, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH, COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxicarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alqueno, (3-10C)alquino, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es

Eduardo Calzadilla

sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R16, R17, R18 y R19 independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R15 y R16, R17, R18 y R19 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 en la cual R2 representan (1-6C)alquilo, (3-6C) cicloalquilo, flúor (1-6C) alquilo, cloro(1-6C)(1-6C), (2-6C)alquenilo 1-4C) alcoxi (1-4C)alquilo, heteroaromático o fenilo el cual es sustituido o no sustituido por halógeno, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 en la cual R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o fenilo el cual es sustituido o no sustituido por halógeno, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi.

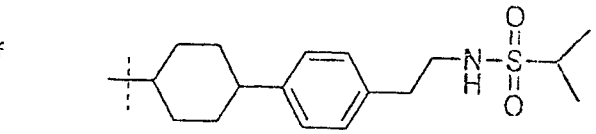
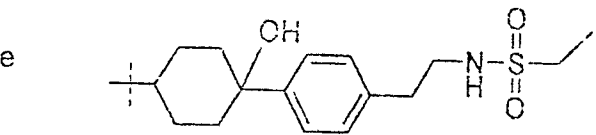
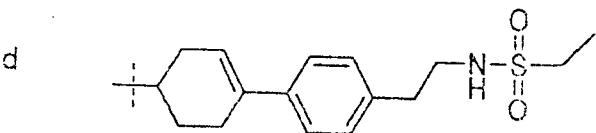
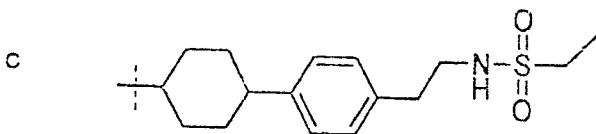
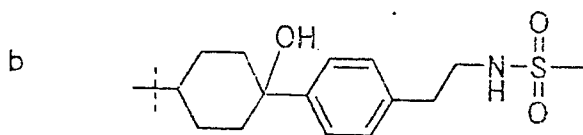
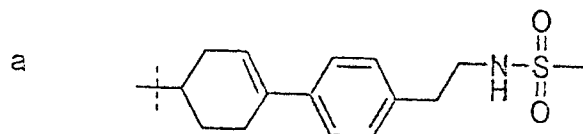
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en la cual R2 representa metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, isovalerilo, fenilo, bencilo, 2-furilo, 2-tienilo, 5-oxazolil, 2-pirridilo, 3-pirridilo o 4-pirridilo.

Eduardo Calas

329
373

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en la cual Ra representa (1-6C)alquilo o (2-6C) alquenilo.
10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 9 en la cual Ra representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o hexilo.
11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 en el cual Ra representa metilo.
12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 11 en la cual Rb representa H, (1-6C)alquilo o (2-6C) alquenilo.
13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 11 en la cual Rb representa H.
14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 hasta la 13 en la cual R1 es seleccionado de un grupo que consiste de:

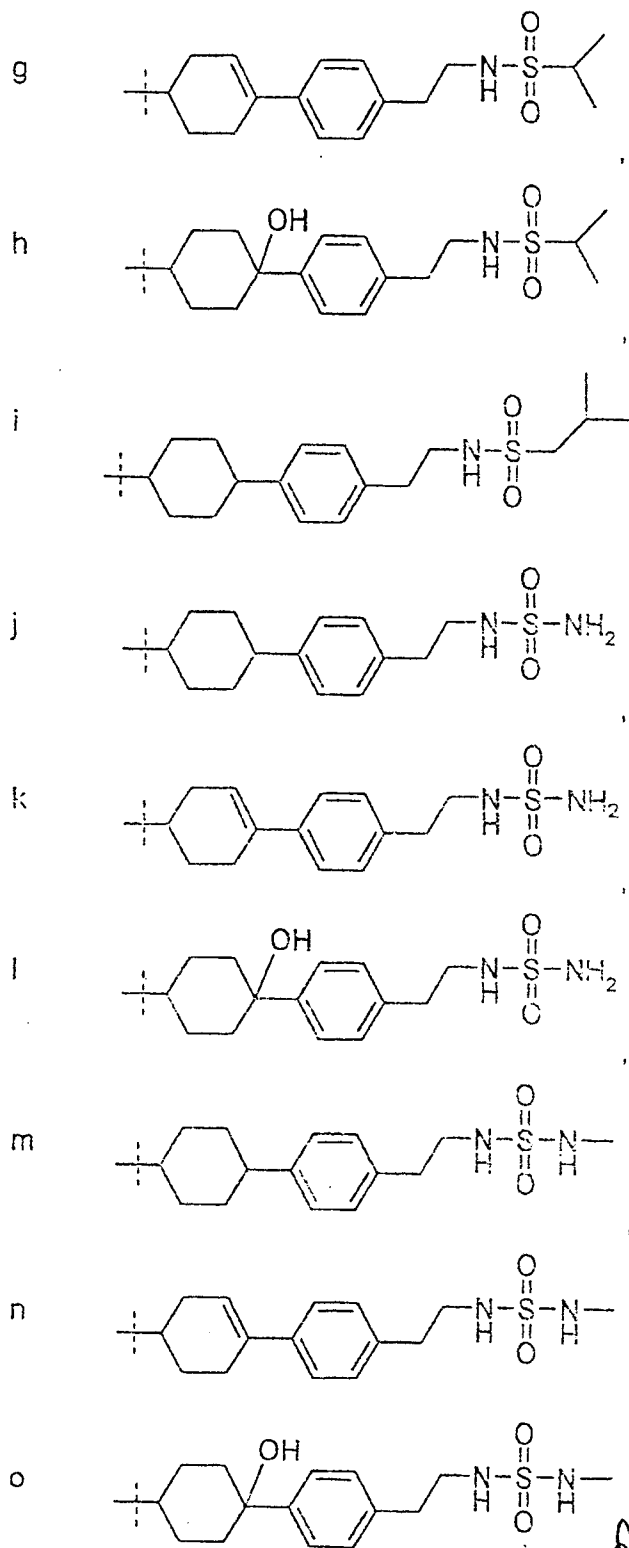
Edwards Calasch



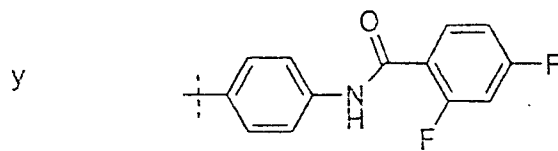
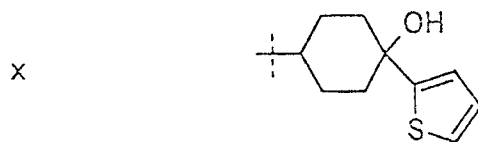
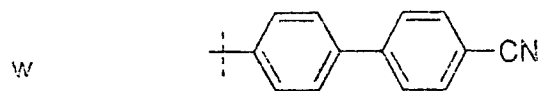
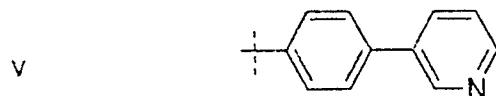
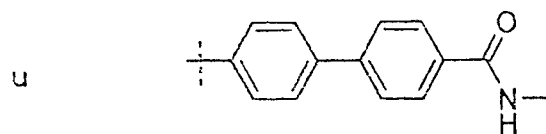
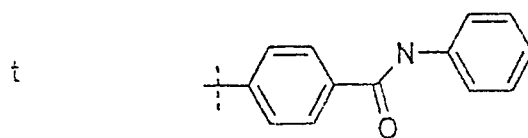
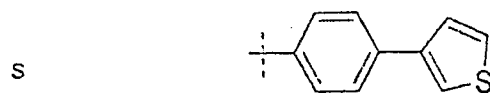
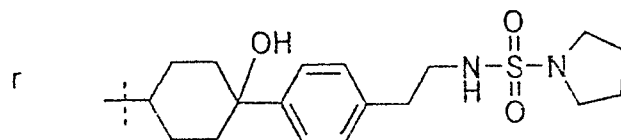
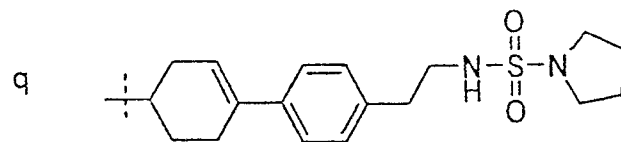
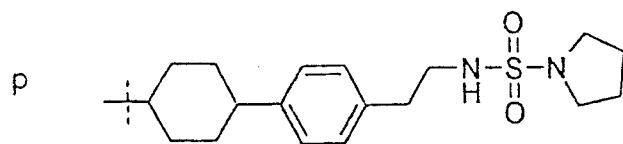
Edwards Calundann

321

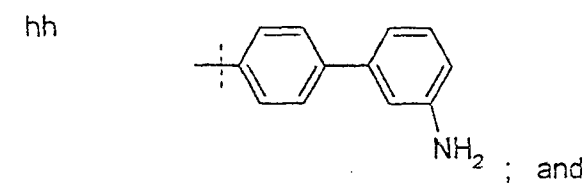
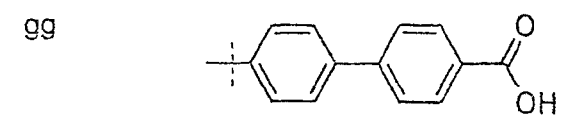
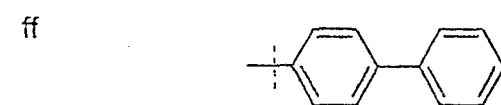
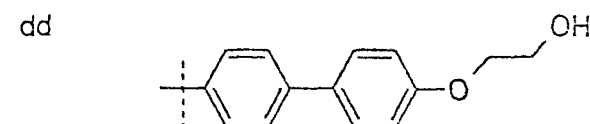
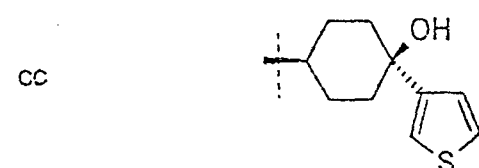
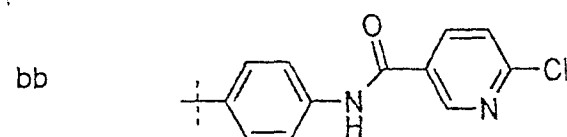
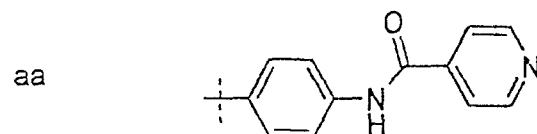
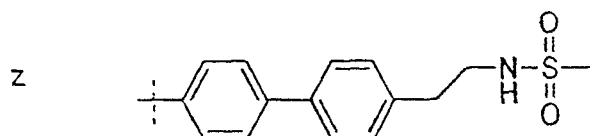
375



Eduardo Calado

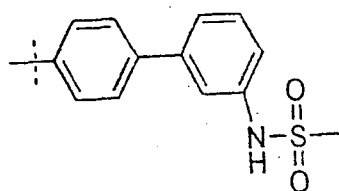


Edwards Caladot



Edwards Calagosh

ii



15. Un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de :

[2-flúor-2-(4-idofenilo)propilo][metiloetilo)sulfonilo]amino;

[2-flúor -2-(4-fenilofenilo)propilo][metiloetilo)sulfonilo]amino;

4-[4-(1-flúor-1-metilo-2-

{[(metiloetilo)sulfonilo]amino}etilo)fenilo]bencenocarbonitrilo;

4-[4-(1-flúor -1-metilo-2-{[(metiloetilo)sulfonilo]amino}

etilo)fenilo]ácido benzoico;

{2-[4-(3-aminofenilo)fenilo]-2-fluoropropilo}{[(metiloetilo)

sulfonilo]amino;

[2-flúor-2-(4-(3-[{metilosulfonilo]amino)fenilo)propilo

][metiloetilo)sulfonilo]amino;

[2-flúor-2-(4-(3-tienilo)fenilo)propilo][metiloetilo)sulfonilo]amino;

[2-flúor-2-(4-(3-pirridilo)fenilo)propilo][metiloetilo)

sulfonilo]amino;

2-{4-[4-(flúor-1-metilo-2-

[[[(metiloetilo)sulfonilo]amino}etilo}fenilo]feniloetanonitrilo;

Eduardo Calado

4-[4-(1-flúor-1-metilo-2-

[[(metiloetilo)sulfonilo]amino}etilo}fenilo]benzaldehido;

[4-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-N-metilocarboxamida;

[4-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-N,N-dimetilocarboxamida;

N-etilo{4-(1-flúor-1-metilo-2--{[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-carboxamida.

[4-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-pirrolidinilo ketona;

N-{3-[4-(1-flúor -1-metilo-2-- {[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-acetamida;

N-{3-[4-(1-flúor -1-metilo-2-- {[(metiloetilo)

sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-propanamida;

Eduardo Calado

N-{3-[4-(1-flúor -1-metilo-2-- {[(metiloetilo)
sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-butanamida;

amino-N-{3-[4-(1-flúor-1-metilo-2- {[(metiloetilo)
sulfonilo]amino}etilo)fenilo]fenilo)-amida;

N-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo) sulfonilo]
amino}etilo)fenilo]benzamina;

(3-cianofenilo)-N-{4-(1-flúor-1-metilo-2--{[(metiloetilo) sulfonilo]
amino}etilo)fenilo]carboxamida;

N-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo) sulfonilo]
amino}etilo)fenilo]-4-pirridilocarboxamida;

N-[4-(1-flúor-1- metilo-2-{[(metiloetilo) sulfonilo]
amino}etilo)fenilo]-4-[2-metoxicarboniloamino)etilo]fenilo]
carboxamida;

(2-(4-[(3,5-difluorofenilo)metoxi]fenilo)-2-fluoropropilo
[metiloetilo) sulfonilo]amino;

Eduardo Calabro

387

381

{2-flúor -2-[4-(4-(2- -{[(metilosulfonilo]
amino}etilo)fenilo]fenilo]propilo {[(metiloetilo)sulfonilo]amino;

(4-clorofenilo-N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino)etilo)fenilo]carboxamida;

(6-cloro(3-pirridilo))-N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino)etilo)fenilo]carboxamida;

(4-cianofenilo)-N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino)etilo)fenilo]carboxamida;

etoxi-N-[4-(1-Fluor-1-metilo-2
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino)etilo)fenilo]carboxamida;

N-[4-(1-Flúor-1-metilo-2- {[(metiloetilo)sulfonilo]
amino)etilo)fenilo]isoxazol-5-ilcarboxamida;

4-(dimetiloamino)-N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino)etilo)fenilo]butanamida;

Edwards J. Adak

N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-[[(metiloetilo)
sulfonilo]amino)etilo)fenilo]isoxazol-5-ilcarboxamida;

4-(dimetiloamino)N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-[[(metiloetilo)
sulfonilo]amino)etilo)fenilo]butanamida

N-[4-(1-flúor-1-metilo-2-[[(metiloetilo)
sulfonilo]amino)etilo)fenilo]-3-tienilocarboxamida;

{2-flúor-2-[4-fenilometoxi)fenilo]
propilo}{propilo[(metiloetilo)sulfonilo]amino;

2-{[4-(1-flúor-1-metilo-2-[[(metiloetilo)
sulfonilo]amino)etilo)fenoxi)metilobenzocarbonitrilo;

[2-flúor-2-[4-metoxifenilo)propilo]][(metiloetilo)sulfonilo]amino;

{2-[4-(3,5-difluorofenilo)fenilo]-2-fluoropropilo

}[[(metiloetilo)sulfonilo]amino; -

{[(dimetiloamino) sulfonilo][2-flúor-2 -(4-yodofenilo)propiloamino;

Eduardo

389
383

4-[4-(2-[[[(dimetiloamino)sulfonilo]amino]-1-flúor--
isopropilo]fenilo]bencenocarbonitrilo;

{2-[4-(3-aminofenilo)fenilo]-2-fluoropropilo}
dimetiloamino)sulfonilo]amino;

-{[(dimetiloamino)sulfonilo][2-flúor-2-(4-{3-
[(metilosulfonilo)amino]fenilo}fenilo)propilo]amino;

{[(metiloetilo)sulfonilo)amino}fenilo]propilo}amino;

4-[4-(1-flúor -1-metilo-2-

-{[(metiloetilo)sulfonilo]amino]etilo)fenilo]bencenosulfamida; -

N-(2-{3-flúor-4'-[1-flúor-1-metilo-2-(propano-2-
sulfoniloamino)etilo]-bifenilo-4-il)etilo-isobutiramida;

N-(2-{3-flúor-4'-[1-flúor-1-metilo-2-(propano-2-
sulfoniloamino)etilo]-bifenilo-4-il)etilo-acetamida;

N-(2-(2-flúor-2-[3'-flúor-4'-(2-metanosulfoniloamino)etilo]
bifenilo-4-il)propilo)-2-propano sulfonamida;

Carvedo C. Delgado

N-(2-(3'-flúor-4'-[2-(propano-2-sulfoniloamino)etilo]bifenilo-4-il)-
2-hidroxi-propilo)-2-propano sulfonamida;

(+)-[2-flúor-2-(4-yodofenilo)propilo][(metiloetilo)
sulfonilo]amino;

(-)-[2-flúor-2-(4-yodofenilo)propilo][(metiloetilo)
sulfonilo]amino;

[2-flúor-2-(4-{3-
-{[(metilosulfonilo]amino]fenilo)fenilo]propilo][(metiloetilo)
sulfonilo]amino(enantiomero 1);

[2-flúor-2-(4-{3-
-{[(metilosulfonilo]amino]fenilo)fenilo]propilo][
(metiloetilo)sulfonilo]amino(enantiomero 2);

{4-[4-(1-flúor-1-metilo-2-
{[(metiloetilo)sulfonilo]amino]etilo)fenilo)fenilo)-N-
metilocarboxamida (enantiómero 1); y

Eduardo Calvo

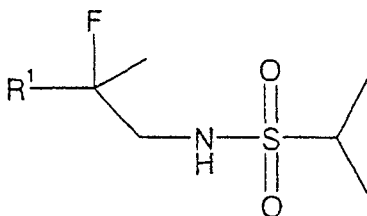
391
385
{4-[4-(1-flúor-1-metilo-2-

{[(metiloetilo)sulfonilo]amino]etilo)fenilo)fenilo)-N-

metilocarboxamida (enantiómero2); y

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Un compuesto de la formula :



en el cual R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 16 en el cual R1 representa un grupo aromático sustituido.

18. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 17 en la cual el grupo aromático sustituido es sustituto de fenilo;

392
386

19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 18 en la que el sustituto de fenilo es sustituido con halógeno; nitro; ciano; hidroximino; (C1-10C) alquilo; (2-10C)alquenilo; (2-10C)alquinilo; (3-8C)cicloalquilo; hidroxí (3-8C)cicloalquilo; oxo(3-8C)cicloalquilo; halo(1-10C)alquilo; (CH₂)_yX₁R₉ en el cual y es un 0 o un número entero desde 1 hasta 4, X₁ representa O, S, NR₁₀, CO, COO, OCO, CONR₁₁, NR₁₂CO, NR₁₂COCOO o OCONR₁₃, R₉ representa hidrógeno, (1-10C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, morfolino o (3-8C)cicloalquilo y R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno representa hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ o R₁₃ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino; N-(1-4C)alquilopiperazinilo; N-fenilo(1-4C)alquilopiperazinilo, tienilo, furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazinilo; pirrimidinilo; dihidro-tienilo; dihydrofurilo; dihidrotiopiranilo; dihidropiranilo; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahydro-tienilo; tetrahydrofurilo; tetrahidrotiopiranilo; tetrahidropiranilo; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula R₁₄-(L_a)_n-X₂-(L_b)_m en el cual X₂ representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO,

Edw. Palacios

COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C) alquileo, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R₁₄ representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógeno, nitro, ciano, hidroxiiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C)alquenilo, (2-10C) alquinilo, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo, halo(1-10C)alquilo, ciano(2-10C)alquenilo, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH, COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxicarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R₁₅ y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

Eduardo Calado

20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 19 en la cual el sustituto de fenilo es sustituido con un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, S, NR_{10} , CO, COO, OCO, $CONR_{11}$, $NR_{12}CO$, $NR_{12}COCOO$ o ONR_{13} , R_9 representa hidrógeno, (1-10C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o (3-8C)cicloalquilo y R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} cada uno representa hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} o R_{13} juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino o grupo de morfolino; N-(1-4C)alquilopiperazinilo; N-fenilo(1-4C)alquilopiperazinilo, tienilo, furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazinilo; pirrimidinilo; dihidro-tienilo; dihidrofurilo; dihidrotiopirano; dihidropirano; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahidro-tienilo; tetrahidrofurilo; tetrahidrotiopirano; tetrahidropirano; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO_2 , CO, $CH(OH)$, CONH, $NHCO$, $NHCONH$, $NHCOO$, $COCONH$, OCH_2CONH o $CH=CH$, La y Lb cada uno representan (1-

Edmundo Calvado

398
389

4C) alquileo, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R14 representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, nitro, ciano, hidroxiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C) alqueno, (2-10C) alquino, (3-8C) cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazinilo, halo(1-10C) alquilo, ciano(2-10C) alqueno, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C) alquilo, fenilo(1-4C) alquilo, halo(1-10C) alquilo, (1-4C) alcoxicarbonilo(1-4C) alquilo, (1-4C) alquilosulfoniloamino(1-4C) alquilo, (3-10C) alqueno, (3-10C) alquino, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C) alquilo, halo(1-4C) alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C) alcoxi y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C) alquilo, o R₁₅ y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

Edwardo C. D. S.

21. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 20 en la cual (La)_n-X₂-(Lb)_m representa un enlace, CONH o CH₂).

22. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 21 en la cual R₁₄ representa un fenilo el cual es sustituido por uno o dos halógenos; nitro; ciano; (C₁-10C) alquilo; (2-10C)alquenilo; (2-10C)alquinilo; (3-8C)cicloalquilo; hidroxí (3-8C)cicloalquilo; oxo(3-8C) cicloalquilo; halo(1-10C)alquilo; (CH₂)_yX₁R₉ en el cual y es un 0 o un número entero desde 1 hasta 4, X₁ representa O, S, NR₁₀, CO, COO, OCO, CONR₁₁, NR₁₂CO, NR₁₂COCOO o OCONR₁₃, R₉ representa hidrógeno, (1-10C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o (3-8C)cicloalquilo y R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno representa hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ o R₁₃ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino; N-(1-4C)alquilopiperazinilo; N-fenilo(1-4C)alquilopiperazinilo, tienilo, furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazinilo; pirimidinilo; dihidro-tienilo;

Edwardo P. Lasso

397

391

dihidrofurilo; dihidrotiopiraniilo; dihidropiraniilo; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxicarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahidro-tienilo; tetrahidrofurilo; tetrahidrotiopiraniilo; tetrahidropiraniilo; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C) alquilenos, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R₁₄ representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, nitro, ciano, hidroxiiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C) alquenilo, (2-10C) alquinilo, (3-8C) cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahidro-1,2-tiazinilo, halo(1-10C) alquilo, ciano(2-10C) alquenilo, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C) alquilo, fenilo(1-4C) alquilo, halo(1-10C) alquilo, (1-4C) alcoxicarbonilo(1-4C) alquilo, (1-4C) alquilosulfoniloamino(1-4C) alquilo, (3-10C) alquenilo, (3-10C) alquinilo, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C) alquilo,

Eduardo Delgado

398
392

halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R16, R17, R18 y R19 independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R15 y R16, R17, R18 y R19 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

23. Un compuesto de acuerdo a la formula 21 en la cual el fenilo es sustituido por uno o dos halógenos; nitro; ciano; (C1-10C) alquilo; halo(1-10C)alquilo; (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual z es un 0 o 2, X₃ representa O, S, NR₁₆, CO, COO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NRSO₂ o SO₂NH, NHSO₂NR₁₇, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representa hidrógeno, (1-10C)alquilo, (3- 10C)fenilo, (1-4C)alquilo, halo (1-10C) alquilo o (3-10C)alqueno, y R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ cada uno representa hidrógeno o (1-10C)alquilo.

24. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 21 en la cual el fenilo es sustituido por uno o dos de flúor; cloro, ciano, (1-4C)alquilo, trifluorometilo; y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual z es un 0 o 2, X₃ representa NR₁₆, CO, COO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NRSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR₁₇, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representa hidrógeno, (1-4C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo o halo (1- 4C) alquilo

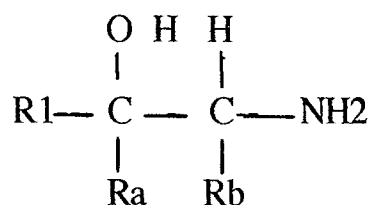
Edwards

399
393

y R16, R17, R18, R19 cada uno representa hidrógeno o (1-4C)alquilo.

25. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 21 en la cual el fenilo es sustituido por uno de flúor, cloro, ciano; alquilo, trifluorometilo; y CH₂)zX³R¹⁵ en el cual z es un 0 o 2, X³ representa NR¹⁶, CO, COO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NRSO₂, R¹⁵ representa hidrógeno, (1-4C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo o halo (1-4C) alquilo y R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ cada uno representa hidrógeno o (1-4C)alquilo.

26. Un compuesto de acuerdo a la formula:



en el cual

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o-(1-4C)alquiloaromático;

Eduardo Calado

400
301

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromatico; o

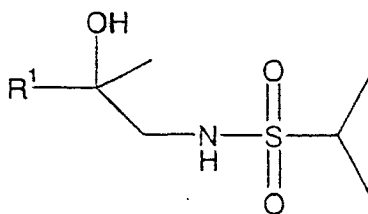
Ra y Rb con los atomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbociclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroatomo seleccionado de un grupo que consiste de azúfre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromatico sustituido o no sustituido , un grupo heteroaromatico sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo;

siempre y cuando que Ra sea metilo, entonces R1 es diferente de 4-bromofenilo.

27. Un compuesto de la formula:



Eduardo Calado R

401
3/5

en el cual R1 representa un grupo aromatico sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromatico sustituido o no sustituido un grupo de de cicloalquilo (5-8C) o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 27 en la cual R1 representa un grupo aromatico sustituido.

29. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 28 en la cual el sustituto del grupo aromatico es un fenilo sustituido.

30. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 29 en la cual el sustituto de fenilo es sustituido con un halógeno, nitro; ciano; hidroxiimino; (C1-10C) alquilo; (2-10C)alquenilo; (2-10C)alquinilo; (3-8C)cicloalquilo; hidroxí (3-8C)cicloalquilo; oxo(3-8C) cicloalquilo; halo(1-10C)alquilo; (CH₂)_yX1R₉ en el cual y es un 0 o un número entero desde 1 hasta 4, X1 representa O, S, NR₁₀, CO, COO, OCO, CONR₁₁, NR₁₂CO, NR₁₂COCOO o OCONR₁₃, R₉ representa hidrógeno, (1-10C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, morfolino o (3-8C)cicloalquilo y R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno

Edwardo Calabro

402
396

representa hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R9, R10, R11 y R12 o R13 juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino o grupo de morfolino; N-(1-4C)alquilopiperazino; N-fenilo(1-4C)alquilopiperazino, tienilo, furilo, oxazolil, pirazolil; imisazolil; tiazolil; piridilo, piridazino; pirrimidino; dihidro-tienilo; dihidrofurilo; dihidrotiopirano; dihidropirano; dihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodihidrotiazolil; (1-4C)alcoxycarbonilodimetilodihidrotiazolil; tetrahydro-tienilo; tetrahydrofurilo; tetrahidrotiopirano; tetrahidropirano; indolil; benzofurilo; benzotienilo; benzimidazolil; y un grupo de la formula $R_{14}-(La)_n-X_2-(Lb)_m$ en el cual X_2 representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C)alquileo, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R14 representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógeno, nitro, ciano, hidroxilimino, (1-10C)alquilo, (2-10C)alqueno, (2-10C)alquino, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazino, halo(1-10C)alquilo, ciano(2-10C)alqueno, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂,

Edwards Calado

403
377

NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxycarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R₁₅ y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

31. Un compuesto de acuerdo a la formula 30 en la cual el sustituto de fenilo es sustituido con un grupo de la formula R₁₄-(La)_n-X₂(Lb)_m en el cual X₂ representa un enlace, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH o CH=CH, La y Lb cada uno representan (1-4C) alquilenos, uno de n y m es 0 o 1 y el otro es 0, y R₁₄ representa un fenilo o grupo heteroaromático el cual se encuentra sustituido o no sustituido por uno o dos halógeno, nitro, ciano, hidroxiiimino, (1-10C) alquilo, (2-10C)alquenilo, (2-10C)alquinilo, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-tiazinilo, halo(1-

Edmundo Calzadilla

404
398

10C)alquilo, ciano(2-10C)alquenilo, fenilo y (CH₂)_zX₃R₁₅ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X₃ representan O, S, NR₁₆, CO, CH(OH, COO, OCO, CONR₁₇, NR₁₈CO, NHSO₂, NHSO₂NR₁₇, NHCONH, OCONR₁₉ o NR₁₉COO, R₁₅ representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxycarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C) alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R₁₅ y R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

32. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 31 en el cual (La)_n-X₂-(Lb)_m representan un enlace, CONH o CH₂O.

33. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 32 en la cual R₁₄ representa un fenilo el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos; nitro, ciano; (1-10C) alquilo, (2-10C)alquenilo, (2-10C) alquinilo, (3-8C)cicloalquilo, 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-

Edwards

405
319

tiazinilo, halo(1-10C)alquilo, ciano(2-10C)alquenilo, fenilo y $(CH_2)_zX_3R_{15}$ en el cual la z es un número entero desde 1 hasta 4, X_3 representan O, S, NR_{16} , CO, CH(OH, COO, OCO, CONR₁₇, $NR_{18}CO$, $NHSO_2$, $NHSO_2NR_{17}$, $NHCONH$, $OCONR_{19}$ o $NR_{19}COO$, R_{15} representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo, (1-4C)alcoxycarbonilo(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilosulfoniloamino(1-4C)alquilo, (3-10C)alquenilo, (3-10C)alquinilo, (3-8C)-cicloalquilo, de alcanfor o un grupo aromático o heteroaromático el cual es sustituido o no sustituido por uno o dos halógenos, (1-4C)alquilo, halo(1-4C)alquilo, di(1-4C)alquiloamino y (1-4C)alcoxi y R_{16} , R_{17} , R_{18} y R_{19} independientemente representan cada uno hidrógeno o (1-10C)alquilo, o R_{15} y R_{16} , R_{17} , R_{18} y R_{19} juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o grupo de morfolino.

34. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 32 en la cual el fenilo es sustituido por uno o dos halógenos; nitro; ciano; $(CH_2)_zX_3R_{15}$ en el cual la z es un número entero desde 0, 1 hasta 4, X_3 representan O, S, NR_{16} , CO, CH(OH, COO, OCO, CONR₁₇, $NR_{18}CO$, $NHSO_2$, $NHSO_2NR_{17}$, $NHCONH$, $OCONR_{19}$ o $NR_{19}COO$, R_{15} representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-

406
400

4C)alquilo, halo(1-10C)alquilo o (3-10C)alquenilo, y R16, R17, R18, R19 cada uno representa hidrógeno o (1-10C)alquilo.

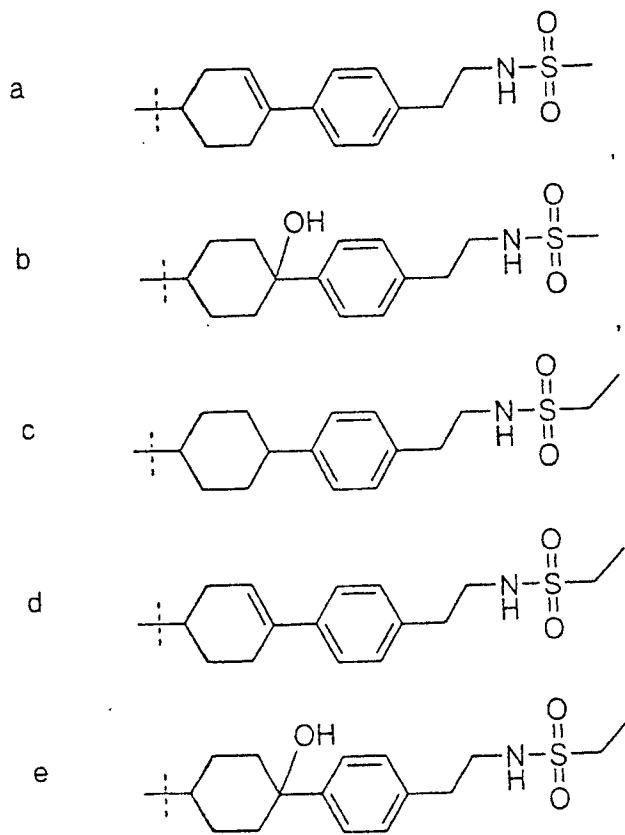
35. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 32 en la cual el fenilo es sustituido por uno o dos de flúor; cloro, ciano; (1-4C)alquilo; trifluorometilo; y $(CH_2)_zX_3R_{15}$ en el cual la z es 0, o 2, X_3 representan NR16, CO, COO, CONR17, NR18CO, NHSO2, R15 representan hidrógeno, (1-4C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo o halo(1-4C)alquilo y R16, R17, R18, R19 cada uno representa hidrógeno o (1-4C)alquilo.

36. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 32 en el cual el fenilo es sustituido por uno de flúor; cloro, ciano; (1-4C)alquilo; trifluorometilo; y $(CH_2)_zX_3R_{15}$ en el cual la z es 0, o 2, X_3 representan NR16, CO, COO, CONR17, NR18CO, NHSO2, R15 representan hidrógeno, (1-10C)alquilo, fenilo(1-4C)alquilo o halo(1-4C)alquilo y R16, R17, R18, R19 cada uno representa hidrógeno o (1-4C)alquilo.

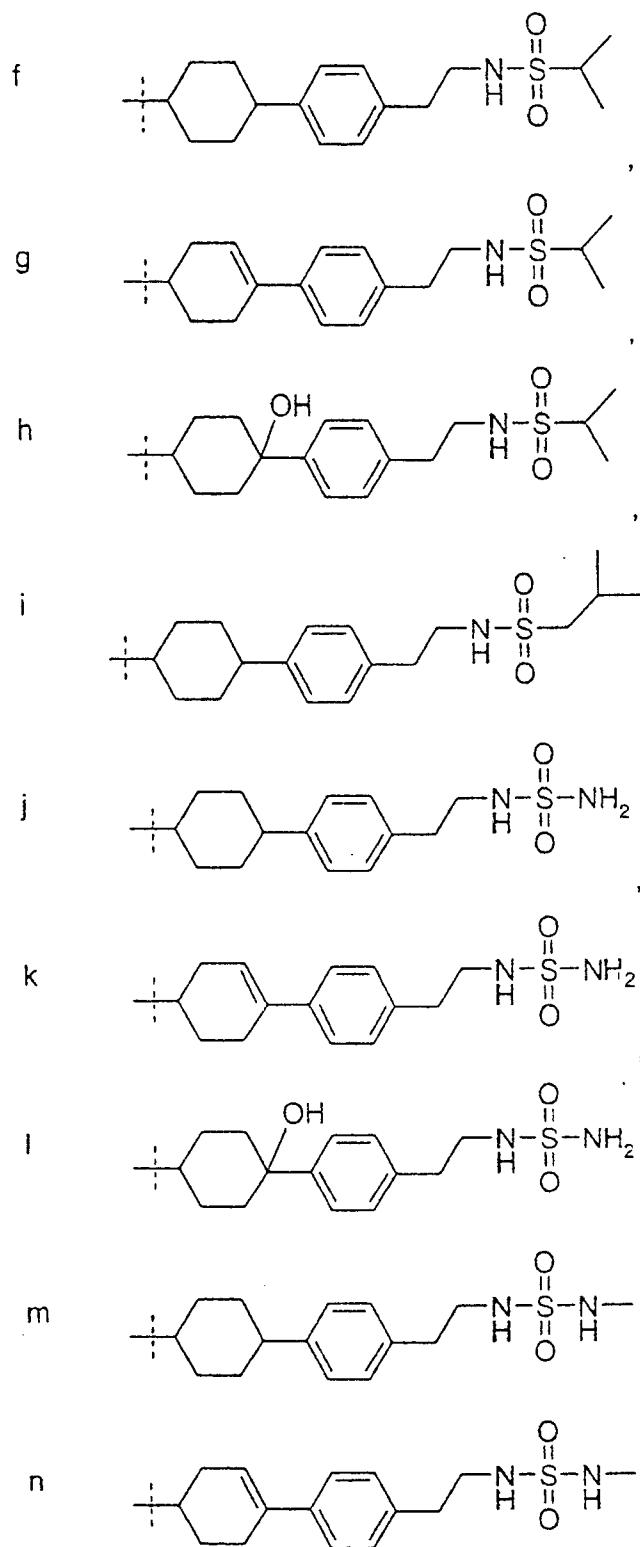
37. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 26 en la cual R1 es seleccionado de un grupo que consiste de:

Eduardo Calado

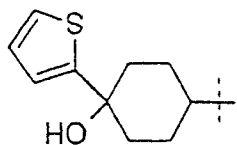
RECEIVED
R. 501



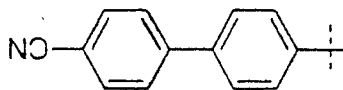
Edwards Paludsk



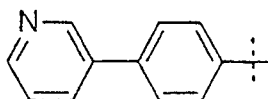
Edwards Caladon



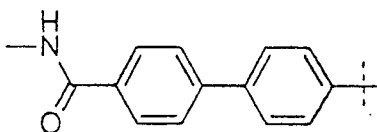
x



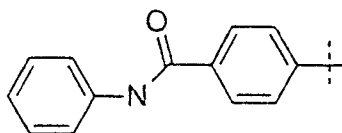
m



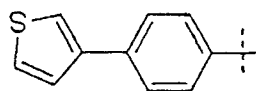
Λ



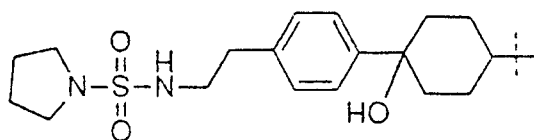
n



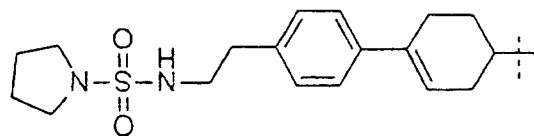
†



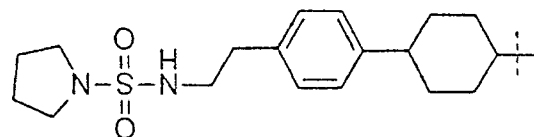
s



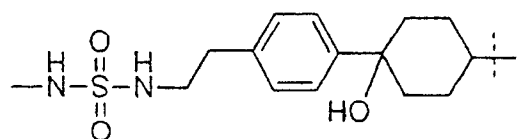
1



b



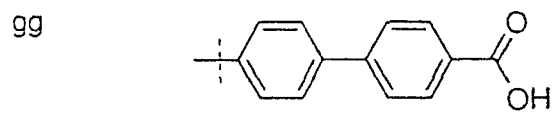
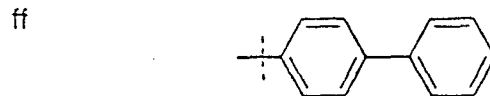
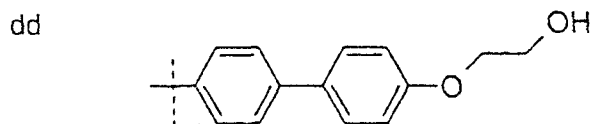
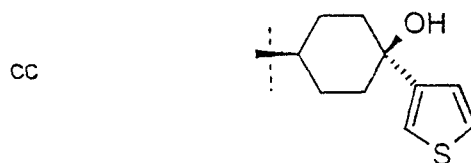
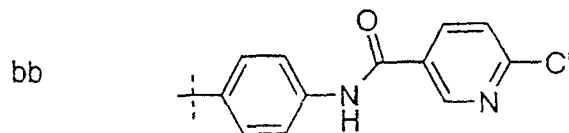
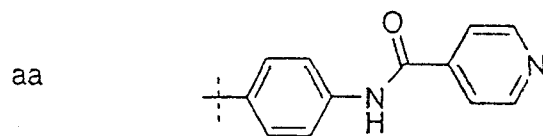
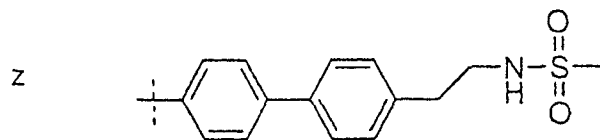
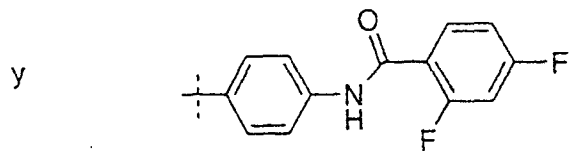
d



o

Edwards Calado

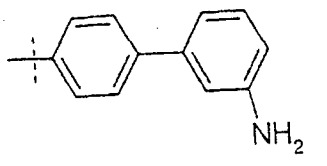
910
4104



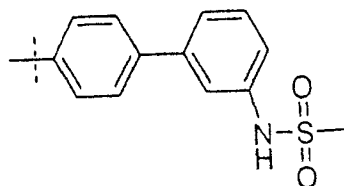
Eduardo C. Lado

411
405

hh

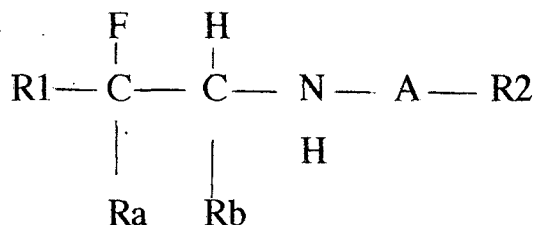


ii



38. Una composición farmacéutica, la cual consiste de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

39. Un método para potencializar la función receptora del glutamato en un paciente el cual consiste en suministrar a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula :



Edwards Calado

en el cual:

412
406

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

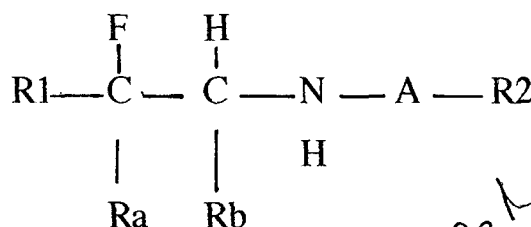
R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alqueno, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la fórmula R₃R₄N en el cual

Edwardo

R3 y R4 representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40. Un método para tratar trastornos cognitivos, trastornos neuro-degenerativos, demencia relacionada con la edad, deterioro de la memoria inducido por la edad, deterioro motor, trastorno de una condición por inducción de droga; depresión; trastorno de deficiencia en prestar atención; trastorno de deficiencia por hiperactividad; psicosis; deficiencia cognitiva asociada con la psicosis; psicosis en un paciente mediante la inducción de droga; el cual consiste en suministrar a un paciente que se encuentre necesitado de dicho tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de la formula:



Edwardo Calado
 Edw.
 "TRADUCCION"
 INC.
 R.A. 11.11.11

en la cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alqueno, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C)

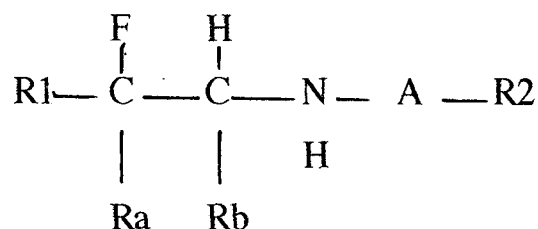
Edwardo
"TRADUCCIONES"
VIA
R.S. 11-11

475
409

alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la formula R³R⁴N en el cual R³ y R⁴ representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

41. Un método para mejorar la memoria o habilidades de comprensión en un paciente, el cual consiste en suministrar a dicho paciente que se encuentra necesitado del tratamiento de una cantidad eficaz del compuesto de la formula:



en el cual:

A representa SO₂, CO₂ o CONH;

Edmundo Calado

415
410

Ra representa (1-6C)alquilo, (2-6C)alquilo, (2-6)alqueno, -1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático;

Rb representa H, (1-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, -(1-4C)alquilo(3-8C)cicloalquilo, o -(1-4C)alquiloaromático; o

Ra y Rb con los átomos de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo carbocíclico (3-8C) saturado, un anillo (3-8C) carbocíclico saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste de azufre u oxígeno, o un anillo carbocíclico (5-8C) que contiene un doble enlace.

R1 representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido o un grupo de cicloalquilo (5-8C) sustituido o no sustituido.

R2 representa (1-6C) alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (1-6C)fluoroalquilo, (1-6C)cloroalquilo, (2-6C) alqueno, (1-4C)alcoxi (1-4C)alquilo, feniloel cual puede ser sustituido por halógeno, (1-4C) alquilo o (1-4C)alcoxi, o un grupo de la fórmula R_3R_4N en el cual R3 y R4 representan cada uno independientemente (1-4C)alquilo o juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos para

Eduardo Calvo

411

formar un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino,
piperazino, hexahidroazepino o del grupo octahidroazocino;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Edwards

418
412

PA 222496

**THE UNITED STATES OF AMERICA****TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office****March 16, 2000**

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

APPLICATION NUMBER: 60/177,566**FILING DATE: January 21, 2000**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**L. EDELEN
Certifying Officer**

01-24-00

Modified PTO/SB/16 (6-95)

Approved for use through 04/11/98. OMB 0651-0037

Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53a

Docket Number P-12964A

Type a plus sign (+) inside this box -->

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
BENDER	DAVID	MICHAEL	Indianapolis, Indiana
CANTRELL	BUDDY	EUGENE	Fountaintown, Indiana
FRAY	ANDREW	HENDLEY	Indianapolis, Indiana
JONES	WINTON	DENNIS	Carmel, Indiana
MILLER	WILLIAM	DAVID	Indianapolis, Indiana
MITCHELL	DAVID		Indianapolis, Indiana
SIMON	RICHARD	LEE	Greenwood, Indiana
ZARRINMAYEH	HAMIDEH		Carmel, Indiana
ZIMMERMAN	DENNIS	MICHAEL	Zionsville, Indiana

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

MONOFLUOROALKYL DERIVATIVES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Eli Lilly and Company
Patent Division/D.C. 1104
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285

STATE	IN	ZIP CODE	46285	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of pages	166	☐ Small Entity Statement
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (Specify)

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number:	05-0840	

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

☒ No.☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:Respectfully submitted,
SIGNATURE

Date 1/21/00

TYPED or PRINTED NAME NELSEN L. LENTZ

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

38,537

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto**PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY**

"Express Mail" mailing label number EL342548357US Date of Deposit January 21, 2000
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

Olga M. Franz
Printed Name

Signature

420
4/4TITLEMONOFLUOROALKYL DERIVATIVES

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to the potentiation of glutamate receptor function using certain monofluoroalkyl derivatives. It also relates to novel monofluoroalkyl derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

10

In the mammalian central nervous system (CNS), the transmission of nerve impulses is controlled by the interaction between a neurotransmitter, that is released by a sending neuron, and a surface receptor on a receiving neuron, which causes excitation of this receiving neuron. L-Glutamate, which is the most abundant neurotransmitter in the CNS, mediates the major excitatory pathway in mammals, and is referred to as an excitatory amino acid (EAA). The receptors that respond to glutamate are called excitatory amino acid receptors (EAA receptors). See Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges, and Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, and Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). The excitatory amino acids are of great physiological importance, playing a role in a variety of physiological processes, such as long-term potentiation (learning and memory), the development of synaptic plasticity, motor control, respiration, cardiovascular regulation, and sensory perception.

15

20

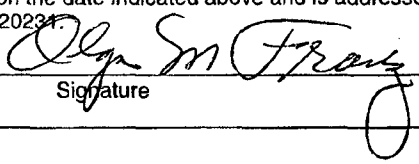
25

"Express Mail" mailing label number EL342548357USDate of Deposit January 21, 2000

30

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Olga M. Franz
Printed Name


Signature

35

421
HIS

Excitatory amino acid receptors are classified into two general types. Receptors that are directly coupled to the opening of cation channels in the cell membrane of the neurons are termed "ionotropic". This type of receptor has been subdivided into at least three subtypes, which are defined by the

5 depolarizing actions of the selective agonists *N*-methyl-D-aspartate (NMDA), alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), and kainic acid (KA). The second general type of receptor is the G-protein or second messenger-linked "metabotropic" excitatory amino acid receptor. This second

10 type is coupled to multiple second messenger systems that lead to enhanced phosphoinositide hydrolysis, activation of phospholipase D, increases or decreases in c-AMP formation, and changes in ion channel function. Schoepp and Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14, 13 (1993). Both types of receptors appear not only to mediate normal synaptic transmission along excitatory

15 pathways, but also participate in the modification of synaptic connections during development and throughout life. Schoepp, Bockaert, and Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990); McDonald and Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990).

AMPA receptors are assembled from four protein sub-units known as GluR1 to GluR4, while kainic acid receptors are assembled from the sub-units

20 GluR5 to GluR7, and KA-1 and KA-2. Wong and Mayer, *Molecular Pharmacology* 44: 505-510, 1993. It is not yet known how these sub-units are combined in the natural state. However, the structures of certain human variants of each sub-unit have been elucidated, and cell lines expressing individual sub-unit variants have been cloned and incorporated into test systems designed to

25 identify compounds which bind to or interact with them, and hence which may modulate their function. Thus, European patent application, publication number EP-A2-0574257 discloses the human sub-unit variants GluR1B, GluR2B, GluR3A and GluR3B. European patent application, publication number EP-A1-0583917 discloses the human sub-unit variant GluR4B.

30 One distinctive property of AMPA and kainic acid receptors is their rapid deactivation and desensitization to glutamate. Yamada and Tang, *The Journal of Neuroscience*, September 1993, 13(9): 3904-3915 and Kathryn M. Partin, J.

422
416

Neuroscience, November 1, 1996, 16(21): 6634-6647. The physiological implications of rapid desensitization, and deactivation if any, are unknown.

It is known that the rapid desensitization and deactivation of AMPA and/or kainic acid receptors to glutamate may be inhibited using certain compounds.

- 5 This action of these compounds is often referred to in the alternative as "potentiation" of the receptors. One such compound, which selectively potentiates AMPA receptor function, is cyclothiazide. Partin et al., *Neuron*. Vol. 11, 1069-1082, 1993. Compounds which potentiate AMPA receptors, like cyclothiazide, are often referred to as ampakines.

- 10 International Patent Application Publication Number WO 9625926 discloses a group of phenylthioalkylsulfonamides, S-oxides and homologs which are said to potentiate membrane currents induced by kainic acid and AMPA.

- United States Patent Specification Number 3,143,549 discloses certain phenylalkylsulfamides, including 1-methyl-2-phenylethyl dimethylsulfamide. The
15 compounds are said to have central nervous system activity, in particular anti-anxiety and tranquilizing properties.

- United States Patent Specification Number 3,267,139 discloses certain N'-trimethylacetyl-N-phenylalkylsulfamides and -phenylcyclopropylsulfamides having central nervous system activity and anticonvulsant activity. The compounds are
20 also said to produce Parkinson-like symptoms in experimental animals.

United States Patent Specification Number 3,860,723 discloses a method of increasing feed intake of healthy animals using certain phenylalkylsulfamides.

- Foye et al., *J. Pharm. Sci.* (1971), 60(7), 1095-6 discloses certain phenylalkyl methylsulfonamides including N-1-methyl-2-phenylethyl
25 methanesulfonamide, having hypotensive activity.

British Patent Specification Number 1,059,360 discloses certain phenylalkylsulfamides having activity as sedatives, narcotics and anti-convulsants, including 1-(1-methyl-2-phenylethylaminosulphonyl)piperidine.

- United States Patent Specification Number 4,210,749 discloses N-1-
30 methyl-2-phenyl-3-methoxy ethyl butane-sulfonamide.

423
417

Gualtieri *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1973), 62(5), 849-851 discloses N-1-methyl-2-phenylethyl butanesulfonamide and its evaluation as a mosquito repellent.

5 Foye *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1979), 68(5), 591-5 discloses N-1-methyl-2-(4-chlorophenyl)ethyl methane-sulfonamide.

Foye and Sane, *J. Pharm. Sci.* (1977), 66(7), 923-6 discloses N-methanesulfonyl and N-trifluoromethanesulfonyl derivatives of amphetamines and certain 4-substituted analogs thereof, and their evaluation for central nervous system and anorexic effects.

10 European patent application publication no. EP-A1-0657442 discloses certain naphthyloxyacetic acid derivatives as PEG2 agonists and antagonists. N-(2,2-diphenylethyl)-methanesulfonamide is disclosed as an intermediate at page 53, line 38.

15 United States Patent Specification Number 3,629,332 discloses certain N-aryl- and N-heteroarylalkyl fluoroalkane sulfonamides as plant growth modifiers, including N-(alpha-methylphenylethyl) trifluoromethanesulfonamide, difluoromethanesulfonamide and fluoromethanesulfonamide. Some of the compounds are also said to have other biological activity, including insecticidal, acaricidal, nematocidal, analgesic and anti-inflammatory activity.

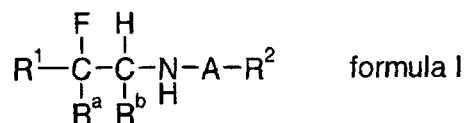
20 Ampakines have been shown to improve memory in a variety of animal tests. Staubli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 91, pp 777-781, 1994, *Neurobiology*, and Arai *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278: 627-638, 1996.

25 In addition, certain sulfonamide derivatives which potentiate glutamate receptor function in a mammal have been disclosed in International Patent Application Publication WO 98/33496 published August 6, 1998 and International Patent Application Publication WO 99/43285 published September 2, 1999.

418

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula I:



5 wherein:

A represents SO₂, CO₂, or CONH;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic;

10 R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-
8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C)
carbocyclic ring containing one double bond;

15 R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted
or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-
8C)cycloalkyl group;

R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl,
(2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or
20 substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or when A represents SO₂, a
group of formula R³R⁴N in which R³ and R⁴ each independently represents (1-
4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an
azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or
octahydroazocinyl group;

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of potentiating glutamate
receptor function in a patient, which comprises administering to said patient an
effective amount of a compound of formula I.

425
419

The present invention provides a method of treating cognitive disorders in a patient, which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of formula I.

In addition, the present invention further provides a method of treating
5 cognitive deficits associated with psychosis in a patient, which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of formula I.

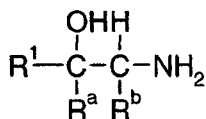
According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for potentiating glutamate receptor function.

10 In addition, the present invention provides the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for potentiating glutamate receptor function.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

15

The present invention further includes compounds of the formula:



wherein

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
20 -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
25 heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that when R^a is methyl, then R^1 is other than 4-bromophenyl.

886
470

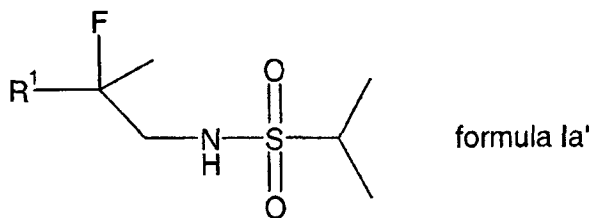
This invention also encompasses novel intermediates, and processes for the synthesis of the compounds of formula I.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

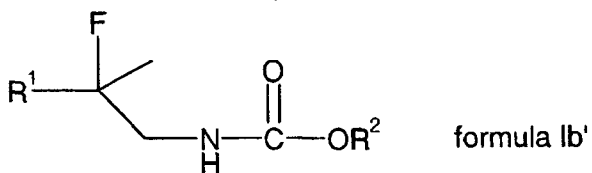
5 In this specification, the term "potentiating glutamate receptor function" refers to any increased responsiveness of glutamate receptors, for example AMPA receptors, to glutamate or an agonist, and includes but is not limited to inhibition of rapid desensitization or deactivation of AMPA receptors to glutamate.

A wide variety of conditions may be treated or prevented by the
10 compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts through their action as potentiators of glutamate receptor function. Such conditions include those associated with glutamate hypofunction, such as psychiatric and neurological disorders, for example cognitive disorders; neuro-degenerative disorders such as Alzheimer's disease; age-related dementias; age-induced
15 memory impairment; movement disorders such as tardive dyskinesia, Huntington's chorea, myoclonus and Parkinson's disease; reversal of drug-induced states (such as cocaine, amphetamines, alcohol-induced states); depression; attention deficit disorder; attention deficit hyperactivity disorder; psychosis; cognitive deficits associated with psychosis, drug-induced psychosis,
20 and sexual dysfunction. The compounds of formula I may also be useful for improving memory (both short term and long term) and learning ability. The present invention provides the use of compounds of formula I for the treatment of each of these conditions.

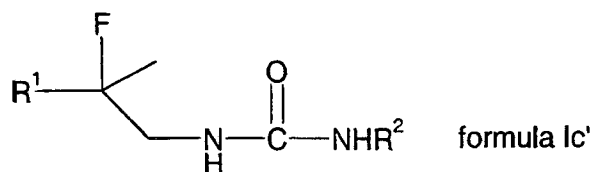
It is understood that compounds of the formulas Ia', Ib', Ic', and In';



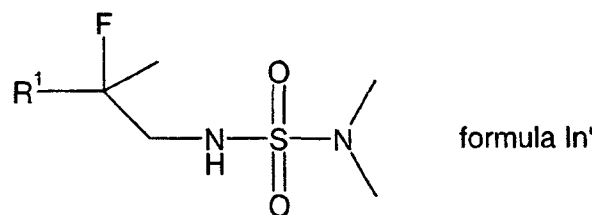
formula Ia'



formula Ib'



formula Ic'



formula In'

wherein R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

5 are included within the scope of formula I.

The present invention includes the pharmaceutically acceptable salts of the compounds defined by formula I. A compound of this invention can possess a sufficiently acidic group, a sufficiently basic group, or both functional groups, and accordingly react with any of a number of organic and inorganic bases, and inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt.

10 The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein, refers to salts of the compounds of the above formula which are substantially non-toxic to living organisms. Typical pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a

15 pharmaceutically acceptable mineral or organic acid or an organic or inorganic base. Such salts are known as acid addition and base addition salts. Such salts

include the pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) which are known to the skilled artisan.

Acids commonly employed to form acid addition salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric

- 5 acid, and the like, and organic acids such as *p*-toluenesulfonic, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, oxalic acid, *p*-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, 10 metaphosphate, pyrophosphate, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprate, caprylate, acrylate, ascorbate, formate, hydrochloride, dihydrochloride, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, propionate, phenylpropionate, salicylate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, malate, maleate, hydroxymaleate, mandelate, nicotinate, isonicotinate, 15 cinnamate, hippurate, nitrate, phthalate, teraphthalate, butyne-1,4-dioate, butyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, dinitrobenzoate, *o*-acetoxybenzoate, naphthalene-2-benzoate, phthalate, *p*-toluenesulfonate, *p*-bromobenzenesulfonate, *p*-chlorobenzenesulfonate, 20 xylenesulfonate, phenylacetate, trifluoroacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, α -hydroxybutyrate, glycolate, tartrate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, propanesulfonate, hydroxyethanesulfonate, 1-naphthalenesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, 1,5-naphthalenedisulfonate, mandelate, tartarate, and the like. Preferred 25 pharmaceutically acceptable acid addition salts are those formed with mineral acids such as hydrochloric acid and hydrobromic acid, and those formed with organic acids such as maleic acid, oxalic acid and methanesulfonic acid.

- Base addition salts include those derived from inorganic bases, such as ammonium or alkali or alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, 30 and the like. Such bases useful in preparing the salts of this invention thus include sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium

bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like. The potassium and sodium salt forms are particularly preferred.

It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of this invention is usually not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmacologically acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole. It is further understood that the above salts may form hydrates or exist in a substantially anhydrous form.

As used herein, the term "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures which are not interchangeable. The three-dimensional structures are called configurations. As used herein, the term "enantiomer" refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposable mirror images of one another. The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached. As used herein, the term "diastereomers" refers to stereoisomers which are not enantiomers. In addition, two diastereomers which have a different configuration at only one chiral center are referred to herein as "epimers". The terms "racemate", "racemic mixture" or "racemic modification" refer to a mixture of equal parts of enantiomers.

The term "enantiomeric enrichment" as used herein refers to the increase in the amount of one enantiomer as compared to the other. A convenient method of expressing the enantiomeric enrichment achieved is the concept of enantiomeric excess, or "ee", which is found using the following equation:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

wherein E^1 is the amount of the first enantiomer and E^2 is the amount of the second enantiomer. Thus, if the initial ratio of the two enantiomers is 50:50, such as is present in a racemic mixture, and an enantiomeric enrichment sufficient to produce a final ratio of 50:30 is achieved, the ee with respect to the first enantiomer is 25%. However, if the final ratio is 90:10, the ee with respect to the first enantiomer is 80%. An ee of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially

430
420

preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column. Choice of the appropriate chiral column, eluent and conditions necessary to effect separation of the enantiomeric pair is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. In addition, the specific stereoisomers and enantiomers of compounds of formula I can be prepared by one of ordinary skill in the art utilizing well known techniques and processes, such as those disclosed by J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-838448, published April 29, 1998. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography.

Some of the compounds of the present invention have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral centers, the compounds of the present invention occur as racemates, mixtures of enantiomers and as individual enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, and diastereomers are within the scope of the present invention.

The terms "R" and "S" are used herein as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term "R" (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term "S" (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon their atomic number (in order of decreasing atomic number). A partial list of priorities and a discussion of stereochemistry is contained in "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) at pages 103-120.

As used herein, the term "aromatic group" means the same as aryl, and includes phenyl and a polycyclic aromatic carbocyclic ring such as 1- or 2-naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, and the like.

421
425

The term "heteroaromatic group" includes an aromatic 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and a bicyclic group consisting of a 5-6 membered ring containing from one to four heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen fused with a benzene ring or another 5-6 membered ring containing one to four atoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Examples of heteroaromatic groups are thienyl, furyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, benzofuryl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, indolyl, and quinolyl.

The term "substituted" as used in the term "substituted aromatic or heteroaromatic group" herein signifies that one or more (for example one or two) substituents may be present, said substituents being selected from atoms and groups which, when present in the compound of formula I, do not prevent the compound of formula I from functioning as a potentiator of glutamate receptor function.

It is understood that when R^1 represents an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group, mixtures of cis and trans isomers may result which can be separated into the individual cis and trans isomers by one of ordinary skill in the art, using standard techniques and procedures such as reverse phase or normal phase high performance liquid chromatography or flash chromatography, with a suitable stationary phase and a suitable eluent. Examples of suitable stationary phases are silica gel, alumina, and the like. Examples of suitable eluents are ethyl acetate/hexane, ethyl acetate/toluene, methanol/dichloromethane, and the like. Such individual cis and trans isomers are included within the scope of the present invention.

Examples of substituents which may be present in a substituted aromatic, heteroaromatic group or (5-8C)cycloalkyl group include halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, ONR^{13} , R^9 represents hydrogen,

476

(1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R⁹ and R¹⁰, R¹¹, R¹² or R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydrothienyl; dihydrofuryl; dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dimethyl-dihydrothiazolyl; tetrahydrothienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group of formula R¹⁴. (L^a)_n-X²-(L^b)_m in which X² represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R¹⁴ represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group.

453
477

The term (1-10C)alkyl includes (1-8C)alkyl, (1-6C)alkyl and (1-4C)alkyl. Particular values are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl and decyl.

5 The term (2-10C)alkenyl includes (3-10C)alkenyl, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkenyl and (2-4C)alkenyl. Particular values are vinyl and prop-2-enyl.

The term (2-10C)alkynyl includes (3-10C)alkynyl, (2-8C)alkynyl, (2-6C)alkynyl and (3-4C)alkynyl. A particular value is prop-2-ynyl.

10 The term C₁-C₆ alkoxy refers to a straight or branched alkyl chain having from one to six carbon atoms attached to an oxygen atom. Typical C₁-C₆ alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy and the like. The term C₁-C₆ alkoxy includes within its definition the term C₁-C₄ alkoxy.

15 The term (3-8C)cycloalkyl, as such or in the term (3-8C)cycloalkyloxy, includes monocyclic and polycyclic groups. Particular values are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and bicyclo[2.2.2]octane. The term includes (3-6C)cycloalkyl: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein the terms "integer of from 1 to 4" or "integer of from 1 to 3" includes the integers 1, 2, 3, and 4, or the integers 1, 2, and 3, respectively.

20 The term (5-8C)cycloalkyl includes cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

The term hydroxy(3-8C)cycloalkyl includes hydroxy-cyclopentyl, such as 3-hydroxycyclopentyl.

The term oxo(3-8C)cycloalkyl includes oxocyclopentyl, such as 3-oxocyclopentyl.

25 The terms "halogen", "Hal" or "halide" include fluorine, chlorine, bromine and iodine unless otherwise specified.

The term halo(1-10C)alkyl includes fluoro(1-10C)alkyl, such as trifluoromethyl and 2,2,2-trifluoroethyl, and chloro(1-10C)alkyl such as chloromethyl.

30 The term cyano(2-10C)alkenyl includes 2-cyanoethenyl.

The term (2-4C)alkylene includes ethylene, propylene and butylene. A preferred value is ethylene.

The term thienyl includes thien-2-yl and thien-3-yl.

434
478

The term furyl includes fur-2-yl and fur-3-yl.

The term oxazolyl includes oxazol-2-yl, oxazol-4-yl and oxazol-5-yl.

The term isoxazolyl includes isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl and isoxazol-5-yl.

5 The term oxadiazolyl includes [1,2,4]oxadiazol-3-yl and [1,2,4]oxadiazol-5-yl.

The term pyrazolyl includes pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl and pyrazol-5-yl.

The term thiazolyl includes thiazol-2-yl, thiazol-4-yl and thiazol-5-yl.

The term thiadiazolyl includes [1,2,4]thiadiazol-3-yl, and [1,2,4]thiadiazol-5-yl.

10 The term isothiazolyl includes isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl and isothiazol-5-yl.

The term imidazolyl includes imidazol-2-yl, imidazolyl-4-yl and imidazolyl-5-yl.

15 The term triazolyl includes [1,2,4]triazol-3-yl and [1,2,4]triazol-5-yl.

The term tetrazolyl includes tetrazol-5-yl.

The term pyridyl includes pyrid-2-yl, pyrid-3-yl and pyrid-4-yl.

The term pyridazinyl includes pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyridazin-5-yl and pyridazin-6-yl.

20 The term pyrimidyl includes pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl and pyrimidin-6-yl.

The term benzofuryl includes benzofur-2-yl and benzofur-3-yl.

The term benzothienyl includes benzothien-2-yl and benzothien-3-yl.

The term benzimidazolyl includes benzimidazol-2-yl.

25 The term benzoxazolyl includes benzoxazol-2-yl.

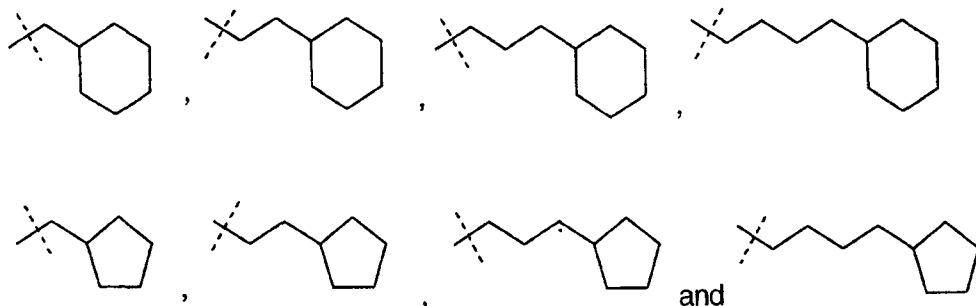
The term benzothiazolyl includes benzothiazol-2-yl.

The term indolyl includes indol-2-yl and indol-3-yl.

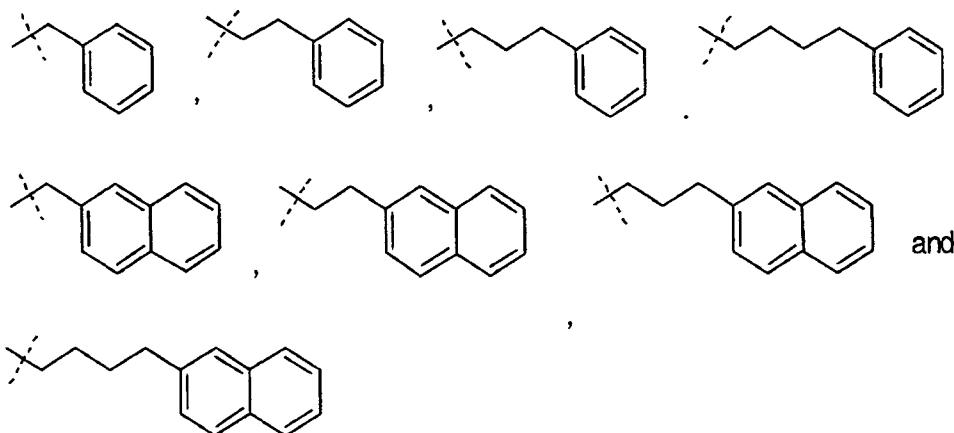
The term quinolyl includes quinol-2-yl.

30 The term dihydrothiazolyl includes 4,5-dihydrothiazol-2-yl, and the term (1-4C)alkoxycarbonyldihydrothiazolyl includes 4-methoxycarbonyl-4,5-dihydrothiazol-2-yl.

The term -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl includes the following:



The term -(1-4C)alkylaromatic includes the following:



- 5 Preferably R^a is methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, pentyl, and hexyl with methyl being most preferred.

Preferably R^b is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, pentyl, and hexyl, with hydrogen being most preferred.

Preferably R^3 and R^4 each represent methyl.

- 10 Examples of values for R^2 are methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-methylpropyl, cyclohexyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, chloromethyl, ethenyl, prop-2-enyl, methoxyethyl, phenyl, 4-fluorophenyl, or dimethylamino. Preferably R^2 is ethyl, 2-propyl or dimethylamino.

- 15 Examples of values for R^9 are hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, t-butyl, ethenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-pyrrolidinyl, morpholino or 2-tetrahydrofuryl.

436
430

R⁹ is preferably (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (3-6C)cycloalkyl, pyrrolidinyl, morpholino or tetrahydrofuryl.

Examples of values for R¹⁵ are hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, benzyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-methoxycarbonylethyl, cyclohexyl, 10-
5 camphoryl, phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 1-(5-dimethylamino)naphthyl, and 2-thienyl.

X¹ preferably represents O, CO, CONH or NHCO.

z is preferably 0.

10 Particular values for the groups (CH₂)_yX¹R⁹ and (CH₂)_zX³R¹⁵ include (1-10C)alkoxy, including (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and isobutoxy; (3-10C)alkenyloxy, including (3-6C)alkenyloxy, such as prop-2-enyloxy; (3-10C)alkynyloxy, including (3-6C)alkynyloxy, such as prop-2-ynyloxy; and (1-6C)alkanoyl, such as formyl and
15 ethanoyl.

Examples of particular values for y are 0 and 1.

Examples of particular values for z are 0, 1, 2 and 3.

L^a and L^b preferably each independently represents CH₂.

X² preferably represents a bond, O, NH, CO, CH(OH), CONH, NHCONH
20 or OCH₂CONH, with a bond, O, and CONH being especially preferred.

Preferably the group (CH₂)_yX¹R⁹ represents CHO; COCH₃, OCH₃; OCH(CH₃)₂; NHCOR⁹ in which R⁹ represents methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, ethenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-pyrrolidinyl or morpholino; CONHR⁹ in which R⁹ represents cyclopropyl or cyclopentyl;
25 NHCOCOOCH₃; or 2-tetrahydrofurylmethoxy.

Preferably the group (CH₂)_zX³R¹⁵ represents NH₂; CH₂NH₂; (CH₂)₂NH₂; (CH₂)₃NH₂; CONH₂; CONHCH₃; CON(CH₃)₂; N(C₂H₅)₂; CH₂OH; CH(OH)CH₃; CH(OH)CH₂CH₂; CHO; COCH₃; COOH; COOCH₃; CH₂NHCOOC(CH₃)₃; (CH₂)₂NHCOOC(CH₃)₃; SO₂NH₂; NHSO₂CH₃;
30 NHSO₂CH(CH₃)₂; a group of formula (CH₂)₂NHSO₂R¹⁵ in which R¹⁵

431

represents CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₂CH₃, (CH₃)₃CH₃, benzyl, CH₂CF₃, 2-methoxycarbonylethyl, cyclohexyl, 10-camphoryl, phenyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl, 1-(2-dimethylamino)naphthyl or 2-thienyl;

5 CH(OH)CH₂NHSO₂CH₃; (CH₂)₃NHSO₂CH(CH₃)₂;

COCH₂N(OCOC(CH₃)₂SO₂CH₃; COCH₂NHSO₂CH₃; (CH₂)₂NHCOR¹⁵ in which R¹⁵ represents CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, phenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, benzyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-thienyl, CH=CH, CH=CHCN, OCH₃ or O(CH₂)₃CH₃.

10 Examples of particular values for (L^a)_n-X²-(L^b)_m are a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH₂, COCH₂, COCONH, CH(OH)CH₂, CONH, NHCO, NHCONH, CH₂O, OCH₂, OCH₂CONH, CH₂NH, NHCH₂ and CH₂CH₂, with a bond, CONH, and CH₂O being especially preferred.

R¹⁴ is preferably an unsubstituted or substituted phenyl, naphthyl, furyl, 15 thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidyl benzothienyl or benzothiazolyl group.

Examples of particular values for R¹⁴ are phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-iodophenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 20 2,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 4-cyanophenyl, 3-nitrophenyl, 4-hydroxyiminophenyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 3-propylphenyl, 4-t-butylphenyl, 2-prop-2-enylphenyl, 4-(4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl))phenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-bromomethylphenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethylphenyl, 4-(2-cyanoethenyl)phenyl, 25 4-phenyl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 4-formylphenyl, 2-acetylphenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 2-propanoylphenyl, 2-(2-methyl-propanoyl)phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-butoxyphenyl, 2-hydroxymethylphenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 2-(1-hydroxyethyl)phenyl, 3-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxyethyl)phenyl, 2-(1-hydroxypropyl)phenyl, 4-(1-hydroxypropyl)phenyl, 2-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)phenyl, 4-

30

538
432

P-12964A

-19-

- trifluoromethoxyphenyl, 2-aminophenyl, 4-aminophenyl, 4-N,N-diethylaminophenyl, 4-aminomethylphenyl, 4-(2-aminoethyl)phenyl, 4-(3-aminopropyl)phenyl, 4-carboxyphenyl, 4-carbamoylphenyl, 4-N-methylcarbamoylphenyl, 4-N,N-dimethylcarbamoylphenyl, 2-
- 5 isopropylaminomethylphenyl, 4-t-butoxycarbonylaminomethylphenyl, 4-(2-isopropoxy-carboxamido)ethylphenyl, 4-(2-t-butoxycarboxamido)ethylphenyl, 4-isopropylsulfonylaminophenyl, 4-(2-methane-sulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-ethylsulfonylamino)ethylphenyl, 4-(3-isopropylsulfonylamino)propylphenyl, 4-(1-(2-(2-propane)sulfonylamino)propyl)phenyl, 4-(2-propylsulfonyl-
- 10 amino)ethylphenyl, 4-(2-isopropylsulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-butylsulfonylamino)ethylphenyl, 4-(1-isopropyl-sulfonylaminomethyl)ethylphenyl, 4-(1-hydroxy-2-methane-sulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)-sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-cyclohexylsulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-N,N-
- 15 dimethylaminosulfonylamino)-ethylphenyl, 4-(2-phenylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-
- 20 methoxyphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(1-(5-dimethylamino)naphthalenesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl)sulfonylamino)ethylphenyl, 4-(2-benzamidoethyl)-phenyl, 4-(2-(4-fluorobenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(3-fluorobenzamido)-ethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(2-(2-
- 25 methoxybenzamido)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(2-methoxycarbonylethanesulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(10-camphorsulfonylamino)ethyl)phenyl, 4-(1-(2-(benzylsulfonyl-amino)ethyl)phenyl, 4-(2-phenylacetamido)ethyl)phenyl, 4-methanesulfonylaminoethanoylphenyl, 4-(N-(t-butoxy-carbonyl)methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 4-(2-(2-
- 30 thienylcarboxamido)ethyl)phenyl, thien-2-yl, 5-hydroxy-methylthien-2-yl, 5-formylthien-2-yl, thien-3-yl, 5-hydroxymethylthien-3-yl, 5-formylthien-3-yl, 2-bromothien-3-yl, fur-2-yl, 5-nitrofur-2-yl, fur-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-bromoisoxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, 5-trimethylsilylisoxazol-3-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 5-

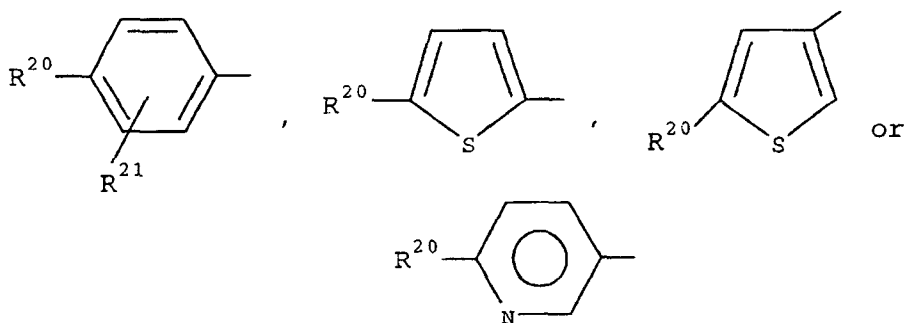
438
433

hydroxymethylisoxazol-3-yl, 5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl, 5-(2-hydroxyethyl)isoxazol-3-yl, 5-acetylisoxazol-3-yl, 5-carboxyisoxazol-3-yl, 5-N-methylcarbamoylisoxazol-3-yl, 5-methoxycarbonylisoxazol-3-yl, 3-bromo[1,2,4]oxadiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, thiazol-2-yl, 4-hydroxymethylthiazol-2-yl,
5 4-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 4-carboxythiazol-2-yl, imidazol-1-yl, 2-sulfhydryl-imidazol-1-yl, [1,2,4]triazol-1-yl, tetrazol-5-yl, 2-methyltetrazol-5-yl, 2-ethyltetrazol-5-yl, 2-isopropyl-tetrazol-5-yl, 2-(2-propenyl)tetrazol-5-yl, 2-benzyl-tetrazol-5-yl, pyrid-2-yl, 5-ethoxycarbonylpyrid-2-yl, pyrid-3-yl, 6-chloropyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 5-trifluoro-methylpyrid-2-yl, 6-chloropyridazin-3-yl, 6-methylpyridazin-3-yl, 6-methoxypyrazin-3-yl, pyrimidin-5-yl, benzothien-2-yl, benzothiazol-2-yl, and
10 quinol-2-yl.

Examples of an unsubstituted or substituted aromatic or heteroaromatic group represented by R^1 are unsubstituted or substituted phenyl, furyl, thienyl (such as 3-thienyl) and pyridyl (such as 3-pyridyl).

15 Examples of an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group represented by R^1 are unsubstituted or substituted cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, with cyclohexyl being preferred.

More preferably, R^1 represents 2-naphthyl or a group of formula



20

in which

R^{20} represents halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C)alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cyclo-alkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from
25 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$,

NR¹²COCOO, OCONR¹³, R⁹ represents hydrogen, (1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R⁹ and R¹⁰, R¹¹, R¹² or R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; tetrazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydrothienyl; dihydrofuryl; dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl-dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyldimethyl-dihydrothiazolyl; tetrahydrothienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; benzothiazolyl; and a group of formula R¹⁴-(L^a)_n-X²-(L^b)_m in which X² represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH or CH=CH, NHCO, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R¹⁴ represents a phenyl or hetero-aromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C)alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, NHSO₂NR¹⁷, NHCONH, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (N-(1-4C)alkoxycarbonyl)(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; and

440
2135

R²¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a (1-4C)alkyl group or a (1-4C)alkoxy group.

Examples of particular values for R²⁰ are fluorine, chlorine, bromine, cyano, hydroxyimino, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, butyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 3-hydroxycyclopentyl, 3-oxocyclopentyl, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, acetyl, acetylamino, ethylcarboxamido, propylcarboxamido, 1-butanoylamido, t-butylcarboxamido, acryloylamido, 2-pyrrolidinylcarboxamido, 2-tetrahydrofurylmethoxy, morpholinocarboxamido, methyloxalylamido, cyclo-propylcarboxamido, cyclobutylcarboxamido, cyclopentyl-carboxamido, cyclohexylcarboxamido, cyclopropylcarbamoyl, cyclopentylcarbamoyl, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidin-1-yl, N-methylpiperazinyl, N-benzylpiperazinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, tetrazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrimidin-5-yl, 4,5-dihydrothiazol-2-yl, 4,5-dihydro-4-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 4,5-dihydro-4-methoxy-carbonyl-5,5-dimethylthiazol-2-yl, benzothen-2-yl, benzothiazol-2-yl, phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 2,3-difluorophenyl, 4-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3-nitrophenyl, 4-cyanophenyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-(4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl))phenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoro-methylphenyl, 4-(2-cyanoethenyl)phenyl, 2-formylphenyl, 3-formylphenyl, 4-formylphenyl, 3-acetylphenyl, 4-acetylphenyl, 4-carboxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-hydroxymethylphenyl, 4-hydroxymethylphenyl, 3-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxyethyl)phenyl, 4-(1-hydroxypropyl)phenyl, 2-aminophenyl, 4-aminophenyl, 4-N,N-diethylaminophenyl, 4-aminomethylphenyl, 4-(2-aminoethyl)-phenyl, 4-(3-aminopropyl)phenyl, 4-(2-acetylaminooethyl)-phenyl, 4-t-butoxycarboxylaminooethyl)phenyl, 4-(2-t-butoxycarboxylaminooethyl)phenyl, benzylsulfonylamino, 4-isopropylsulfonylaminophenyl, 4-(2-methanesulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(2-ethylsulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(2-propylsulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(2-butylsulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(2-isopropylsulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(1-hydroxy-2-methanesulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(2-dimethylaminosulfonylaminooethyl)phenyl, 4-(1-(2-

421
136

- propyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-cyclohexylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-phenylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-fluorophenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-trifluoromethylphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxyphenyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(1-(5-dimethylamino)naphthalenesulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl)sulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-benzamidoethyl)-phenyl, 4-(2-(4-fluorobenzamidoethyl)phenyl, 4-(2-(3-methoxybenzamidoethyl)phenyl, 4-(2-(3-fluorobenzamidoethyl)phenyl, 4-(2-(4-methoxybenzamidoethyl)phenyl, 4-(2-(2-methoxybenzamidoethyl)phenyl, 4-(2-(2-thienyl-carboxamidoethyl)phenyl, 4-carbamoylphenyl, 4-methyl-carbamoylphenyl, 4-dimethylcarbamoylphenyl, 4-(2-(2-methylpropaneamidoethyl)phenyl, 4-(2-(3-methyl-butaneamidoethyl)phenyl, 15 benzoylmethyl, benzamido, 2-fluorobenzamido, 3-fluorobenzamido, 4-fluorobenzamido, 2,4-difluorobenzamido, 3-chlorobenzamido, 4-chlorobenzamido, 4-bromobenzamido, 4-iodobenzamido, 4-cyanobenzamido, 3-methylbenzamido, 4-methylbenzamido, 4-ethylbenzamido, 4-propylbenzamido, 4-t-butylbenzamido, 4-vinylbenzamido, 2-trifluoromethylbenzamido, 3-trifluoromethylbenzamido, 4-trifluoromethylbenzamido, 2-fluoro-4-trifluoromethylbenzamido, 2-methoxybenzamido, 3-methoxybenzamido, 4-methoxybenzamido, 20 4-butoxybenzamido, 4-phenylphenyl-carboxamido, 4-benzylcarboxamido, 4-phenoxyethyl-carboxamido, 2-fluorobenzylamino, benzyloxy, 2-fluorobenzyloxy, 2-hydroxy-2-phenylethyl, 2-fluorophenylcarbamoyl, 4-(1-(2-(2-methoxycarbonyl)ethanesulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(1-(2-(10-camphorsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(1-(2-(benzylsulfonylaminoethyl)phenyl, 4-(2-phenylacetamidoethyl)phenyl, 4-(methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 4-(N-t-butoxycarbonyl)methanesulfonylaminoethanoyl)phenyl, 2-thienylcarboxamido, 2-furylcarboxamido, 3-(5-methyl-isoxazolyl)carboxamido, 5-isoxazolylcarboxamido, 2-benzothienylcarboxamido, 4-(5-methyl-3-phenylisoxazolyl)-carboxamido, 4-pyridylcarboxamido, 2-(5-nitrofuryl)-carboxamido, 2-pyridylcarboxamido, 6-chloro-2-pyridyl-carboxamido, 2-thienylsulfonamido, 2-thienylmethylamino, 3-thienylmethylamino, 2-

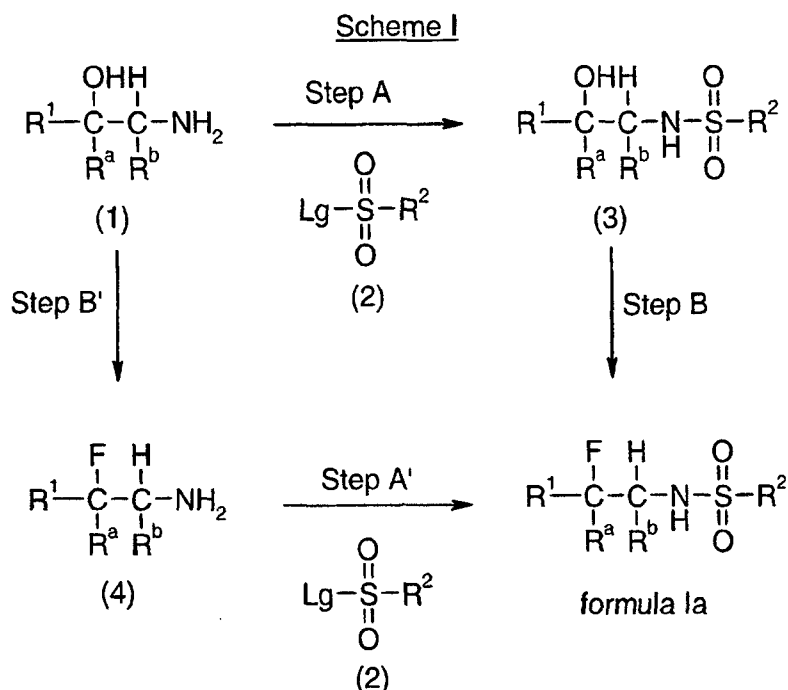
402
437

furylmethylamino, 3-furylmethylamino, 3-acety lureido and 2-(2-thienyl)ethylureido.

Examples of particular values for R^{21} are hydrogen and chlorine. R^{21} is preferably ortho to R^{20} .

- 5 Examples of particular values for R^1 are 2-naphthyl, 4-bromophenyl, 4-cyanophenyl, 4-benzamidophenyl, 4-methylphenyl, 4-isopropyl-phenyl, 4-isobutylphenyl, 4-*t*-butylphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-cyclopentylphenyl, 4-cyclohexylphenyl, 4-(2-hydroxymethylphenyl)phenyl, 4-(4-hydroxymethylphenyl)-phenyl, 4-(2-furyl)phenyl, 4-(3-furyl)phenyl, 4-(2-thienyl)-phenyl, 4-(3-thienyl)phenyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl, 4-(piperidin-1-yl)phenyl, 3-chloro-4-piperidin-1-ylphenyl, 4-benzyloxyphenyl, 4-(2-fluorophenyl)phenyl, 4-(3-fluoro-phenyl)phenyl, 4-(2-formylphenyl)phenyl, 4-(3-formylphenyl)-phenyl, 4-(4-formylphenyl)phenyl, 4-(4-methylphenyl)phenyl, and 4-(2-methoxyphenyl)phenyl.
- 10

- 15 The compounds of formula I can be prepared following the various procedures set forth below. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

443
430

- In Scheme I, step A the compound of structure (1) is combined with the compound of structure (2) under conditions well known in the art to provide the compound of structure (3). More specifically, for example, the compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent. Examples of suitable organic solvents include methylene chloride, tetrahydrofuran, and the like. The solution is treated with a slight excess of a suitable base, and then cooled to about -78°C to about 0°C. Examples of suitable bases include triethylamine, pyridine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and the like. To the stirring solution is added one equivalent of compound (2). The term "Lg" as used herein refers to a suitable leaving group. Examples of suitable leaving groups include, Cl, Br, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, and the like. Cl is the preferred leaving group. The reaction mixture is stirred at about 0°C to about 50°C for about 0.5 hours to about 16 hours. The compound (3) is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the mixture is washed with 10% sodium bisulfate, the layers separated and the aqueous extracted with several times with a suitable organic solvent, such as methylene chloride. The organic extracts are combined, dried over anhydrous sodium sulfate,

439

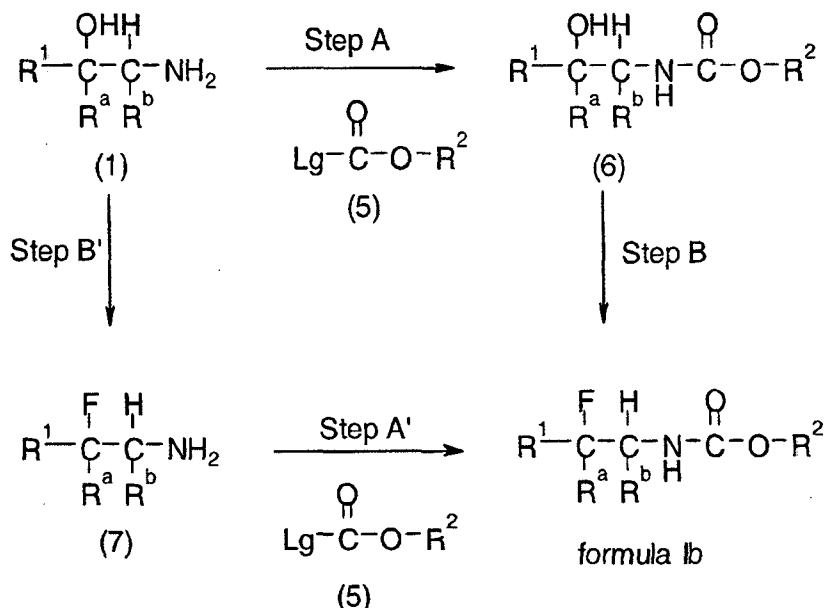
filtered and concentrated under vacuum. The residue is then purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent such as ethyl acetate/hexane to provide the compound (3).

In Scheme I, step B the compound of structure (3) is fluorinated under conditions well known in the art to provide the compound of formula Ia. For example, compound (3) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride and the solution is cooled to about -78°C under an inert atmosphere, such as nitrogen. To this solution is added slowly, about one equivalent of diethylaminosulfur trifluoride (DAST) dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride with stirring. The reaction is then allowed to warm to room temperature (about 22°C) and the compound of formula Ia is then isolated and purified using techniques and procedures well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted with water and methylene chloride. The layers are separated and the organic layer is washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide the crude compound of formula Ia. This crude material can then be purified by standard techniques, such as recrystallization from a suitable eluent, or flash chromatography or radial chromatography (radial chromatography is carried out using a Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306) on silica gel, with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide purified compound of formula Ia.

Alternatively, in Scheme I, step B' the compound (1) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to provide the compound of structure (4). In Scheme I, step A' compound (4) is converted to the compound of formula Ia in a manner analogous to the procedure described in step A above.

440

Scheme II



In Scheme II, step A compound (1) is converted to the carbamate (6) under standard carbamate forming conditions well known to one of ordinary skill in the art. For examples of standard carbamate forming conditions see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," 2nd Edition, McGraw Hill Inc., (1977) pages 382-383, and T.W Green, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc. (1981) pages 223-248.

More specifically, for example, compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran or methylene chloride and treated with an equivalent of a compound (5) wherein "Lg" represents a suitable leaving group. Examples of suitable leaving groups are Cl, Br, I, and the like. The reaction can be performed at a temperature of from about -10°C to about 50°C, preferably at a temperature of about 0°C to about 25°C. After about 2 hours to about 12 hours, the carbamate (6) is isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, rinsed with saturated sodium bicarbonate, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The

4/4/1

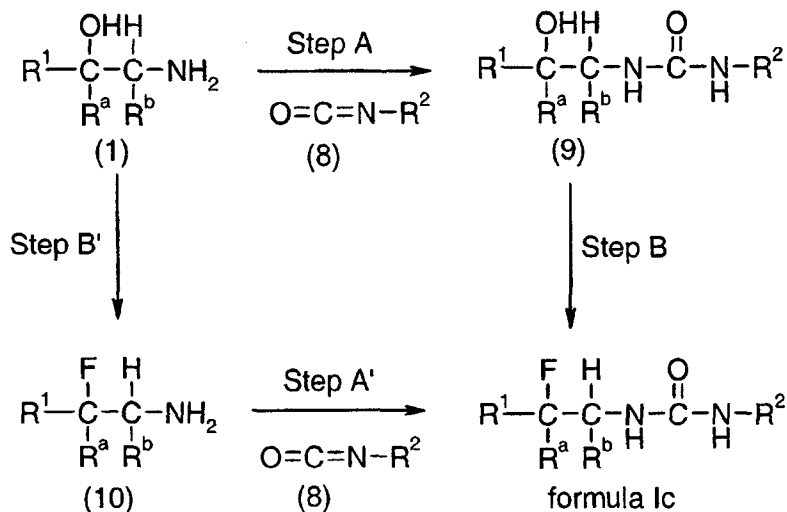
crude product can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such ethyl acetate/hexanes to provide the purified carbamate (6).

In Scheme II, step B carbamate (6) is converted to the compound of formula Ib in a manner analogous to the procedure set forth in Scheme I, step B.

5 Alternatively, in Scheme II, step B' the compound (1) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to provide the compound of structure (7). In Scheme II, step A' compound (7) is converted to the compound of formula Ib in a manner analogous to the procedure described in step A above.

10

Scheme III



In Scheme III, step A urea (9) is prepared from compound (1) under standard urea forming conditions well known to one of ordinary skill in the art.

15 For examples of standard urea forming conditions see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," 2nd Edition, McGraw Hill Inc., (1977) page 823, and T.W Green, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, Inc. (1981) pages 248-49.

20 More specifically, for example, a compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride, and the solution is treated with about 1.1 equivalents of an isocyanate (8). The reaction can be performed at a temperature of about -10°C to about 50°C for about 2 hours to about 12 hours to provide the urea (9). The urea (9) can be isolated and purified by techniques

442

well known in the art, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction is diluted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, rinsed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude product can then be
5 purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexanes to provide the purified urea (9).

In Scheme III, step B urea (9) is converted to the compound of formula Ic in a manner analogous to the procedure set forth in Scheme I, step B.

Alternatively, in Scheme III, step B' the compound (1) is fluorinated in a
10 manner analogous to the procedure described in step B above with DAST to provide the compound of structure (10). In Scheme III, step A' compound (10) is converted to the compound of formula Ic in a manner analogous to the procedure described in step A above.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl
15 group, a 4-iodophenyl group or a 4-(triflate)phenyl group may conveniently be converted into other compounds of formula I in which R represents another 4-substituted phenyl group under conditions well known in the art, such as by reaction with an appropriate boronic acid derivative, for example, a benzeneboronic acid derivative. See for example, International Publication
20 Number WO 98/33496, published August 6, 1998, the disclosure of which is hereby incorporated by reference. More specifically, the reaction is conveniently performed in the presence of a tetrakis (triarylphosphine)palladium(0) catalyst, such as tetrakis (triphenylphosphine)palladium(0) and a base such as potassium carbonate. Convenient solvents for the reaction include aromatic hydrocarbons,
25 such as toluene. The temperature at which the reaction is conducted is conveniently in the range of from 0 to 150°C, preferably 75 to 120°C. Bis aromatic intermediates useful in the preparation of compounds of formula I may be prepared by reacting a bromoaromatic or bromoheteroaromatic compound with an aromatic or heteroaromatic boronic acid in an analogous manner.

Alternatively, the coupling reaction may be carried out using palladium
30 diacetate with a suitable organic solvent, such as n-propanol or acetone. See for example, *Organic Synthesis* 1998, 75, 61; Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak,

4/29
1/4/3

B. M. and *Organic Synthesis* 1998, 75, 53; Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszak, M. A. wherein analogous coupling conditions are employed.

The boronic acid derivative used as a starting material may be prepared by reacting a trialkyl borate, such as triisopropyl borate with an appropriate organolithium compound at reduced temperature. For example, 2-fluorobenzeneboronic acid may be prepared by reacting 2-fluorobromobenzene with butyllithium in tetrahydrofuran at about -78°C to afford 2-fluorophenyl lithium, and then reacting this organolithium compound with triisopropyl borate. This is followed by hydrolysis with aqueous HCl.

10 Alternatively, the compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted to a 4-(trimethylstannyl)phenyl or 4-(tri-*n*-butylstannyl)phenyl group by treatment of the corresponding bromide with a palladium(0) catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) and hexaalkyldistannane, where the alkyl group is methyl or *n*-butyl, in an aprotic
15 solvent such as toluene in the presence of a tertiary amine base such as triethylamine, at temperatures ranging from 80 to 140°C, preferably from 90 to 110°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-(tri-*n*-butylstannyl)phenyl group may then be reacted with an aryl- or heteroaryl bromide, such as 2-bromothiophene-5-carboxaldehyde, or an aryl- or
20 heteroaryliodide, or an aryl- or heteroaryl triflate, in the presence of a palladium(0) catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), or a palladium(II) catalyst, such as bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride, in an aprotic solvent, such as dioxane, at temperatures ranging from 80 to 140°C, preferably from 90 to 110°C, to afford the corresponding 4-(aryl)phenyl or 4-
25 (heteroaryl)phenyl substituted compound.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted into other compounds of formula I in which R¹ represents a 4-substituted alkyl- or cycloalkylphenyl group, such as 4-cyclopentylphenyl by treatment of the corresponding bromide with an appropriate
30 alkyl- or cycloalkyl Grignard reagent, such as cyclopentyl-magnesium bromide, in the presence of a palladium(II) catalyst, such as [1,1'-

248
424

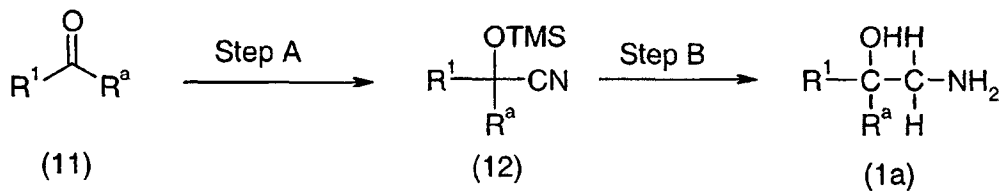
bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II)(PdCl₂(dppf)), in an aprotic solvent, such as diethyl ether at temperatures ranging from -78°C to 25°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-bromophenyl group may be converted into a 4-substituted carboxyaldehydephenyl(formylphenyl) group by reaction of the corresponding bromide with the carbon monoxide gas which is bubbled into the reaction under atmospheric pressure in the presence of a palladium(II) catalyst, such as bis(triphenyl-phosphine)palladium(II) dichloride and sodium formate in an aprotic solvent, such as dimethylformamide at temperatures ranging from 70 to 110°C, preferably at 90°C.

The compounds of formula I in which R¹ represents a 4-hydroxyphenyl group may be converted into other compounds of formula I in which R¹ represents an alkoxy group by treatment of the corresponding hydroxyphenyl group with an appropriate alkylhalide such as benzylbromide in the presence of sodium hydride in an aprotic solvent such as dimethylformamide at temperatures ranging from 25 to 100°C, preferably from 50 to 90°C.

The compounds of structure (1a) can be prepared following the procedure described in Scheme IV. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

Scheme IV



TMS = trimethylsilyl

449
445

In Scheme IV, step A the compound of structure (11) is converted to the compound of structure (12) under standard conditions. For example, see Greenlee and Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983). For example, compound (11) is dissolved in a suitable organic solvent, such as dry tetrahydrofuran, containing excess 18-crown-6, and excess potassium cyanide. To this mixture at room temperature is added dropwise about 1.2 equivalents of cyanotrimethylsilane. The reaction mixture is allowed to stir for about 1 to 4 hours to provide compound (12). Compound (12) is then carried on directly to step B without isolation.

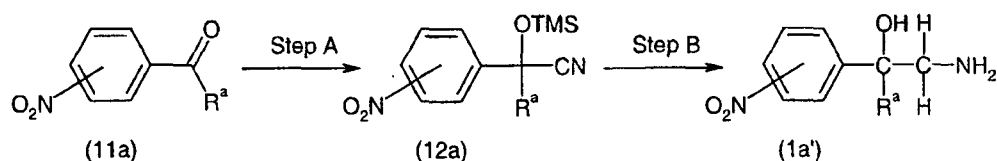
Alternatively, in Scheme IV, step A, for example, compound (11) is combined with a catalytic amount of zinc iodide followed by slow addition of excess trimethylsilyl cyanide with the generation of heat. The resulting solution is stirred at room temperature under nitrogen for about 8 to 16 hours. The mixture is then diluted with a suitable organic solvent, such as chloroform, washed with saturated sodium bicarbonate, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum to provide compound (12).

In Scheme IV, step B compound (12) is converted to compound of structure (1a). For example, compound (11) prepared above, still in solution, is treated with a solution of about 1.4 equivalents of borane in dimethylsulfide. The reaction mixture is then heated to reflux for about 16 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture is then cautiously treated with anhydrous HCl in methanol and allowed to stir for about one hour. The product (1a) is then isolated and purified using standard techniques and procedures. For example, the solvent is removed under vacuum and the residue triturated with a suitable organic solvent, such as methy t-butyl ether and the solid is collected by filtration. The solid is then suspended in methylene chloride/tetrahydrofuran mixture (1:2.4) and treated with 1N NaOH until about pH 12.3 is reached. The phases are separated and the organic phase is rinsed with brine. The organic phase is then concentrated under vacuum and the residue triturated with diethyl ether to provide the purified compound (1a). Compound (1a) is then used in Schemes I, II and III in a manner analogous to the procedures described for compound (1).

8/10
446

More specifically, compounds of structure (1a') can be prepared as disclosed in Scheme V. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

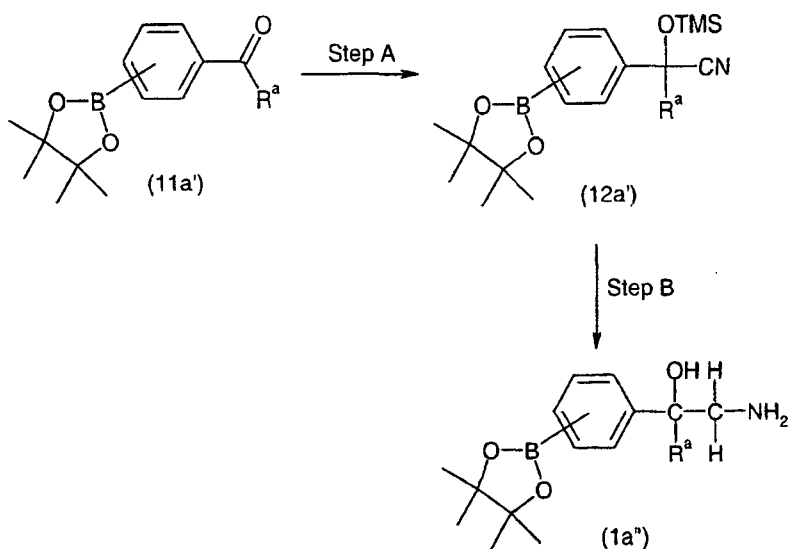
5

Scheme V

10 In Scheme V, step A, the compound of structure (11a) is converted to the compound of structure (12a) in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step A.

15 In Scheme V, step B, the compound of structure (12a) is converted to the compound of structure (1a') in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step B. Compound (1a') can then be converted to a sulfonamide, carbamate or urea in a manner analogous to the procedures described in Schemes I, II and III above. The resulting sulfonamide, carbamate, or urea can then be fluorinated with DAST in a manner analogous to the procedures set forth above in Schemes I, II and III. The resulting fluorinated product possessing a nitro substituent on the phenyl group can then be hydrogenated under standard
20 conditions well known to one of ordinary skill in the art to provide the corresponding amino substituted compound. For example, see J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure," second edition, 1977, 1968 McGraw-Hill, Inc., pages 1125-1126.

25 In addition, compounds of structure (1a'') can be prepared as disclosed in Scheme Va. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

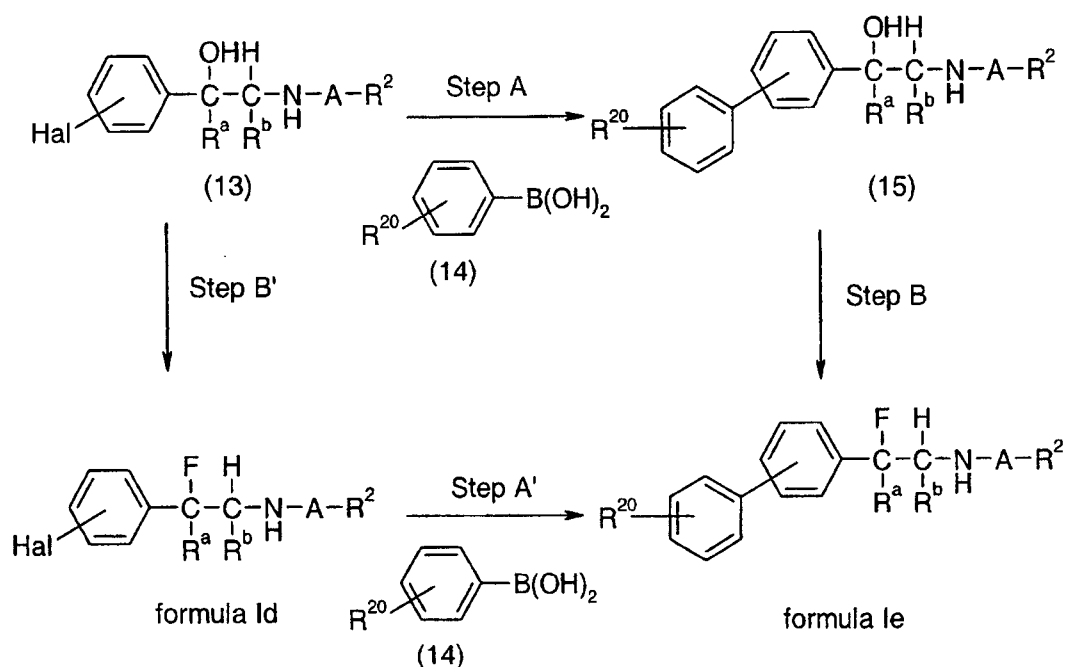
Scheme Va

5 In Scheme Va, step A, the compound of structure (11a') is converted to the compound of structure (12a') in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step A.

10 In Scheme Va, step B, the compound of structure (12a') is converted to the compound of structure (1a'') in a manner analogous to the procedure described in Scheme IV, step B. Compound (1a'') can then be converted to a sulfonamide, carbamate or urea in a manner analogous to the procedures described in Schemes I, II and III above. The resulting sulfonamide, carbamate, or urea can then be fluorinated with DAST in a manner analogous to the procedures set forth above in Schemes I, II and III.

15 The compounds of formula Id and formula Ie can be prepared following the procedure described in Scheme VI. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified are as previously defined.

Scheme VI



In Scheme VI, step A the compound of structure (13) is coupled with compound of structure (14) under standard conditions to provide compound of structure (15). For example, compound (13) is combined with about 1.5 equivalents of compound (14), about 1.5 equivalents of potassium carbonate, and about 0.06 equivalents of tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) in a suitable solvent or solvent mixture, such as dioxane/water (3:1). The mixture is then heated at about 100°C for about 18 hours. The reaction is then cooled and compound (15) is isolated and purified using standard techniques and procedures, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction mixture is extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the organic extracts are combined, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude material is then purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide purified compound (15).

In Scheme VI, step B, compound (15) is fluorinated under standard conditions to provide the compound of formula le. For example, compound (15) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride is added to about one equivalent of DAST at about -78°C with stirring under an atmosphere

of nitrogen. The reaction is allowed to warm to room temperature and the compound of formula 1e is isolated and purified using standard techniques, such as extraction techniques and chromatography. For example, the reaction mixture is diluted with water and a suitable organic solvent, such as methylene chloride.

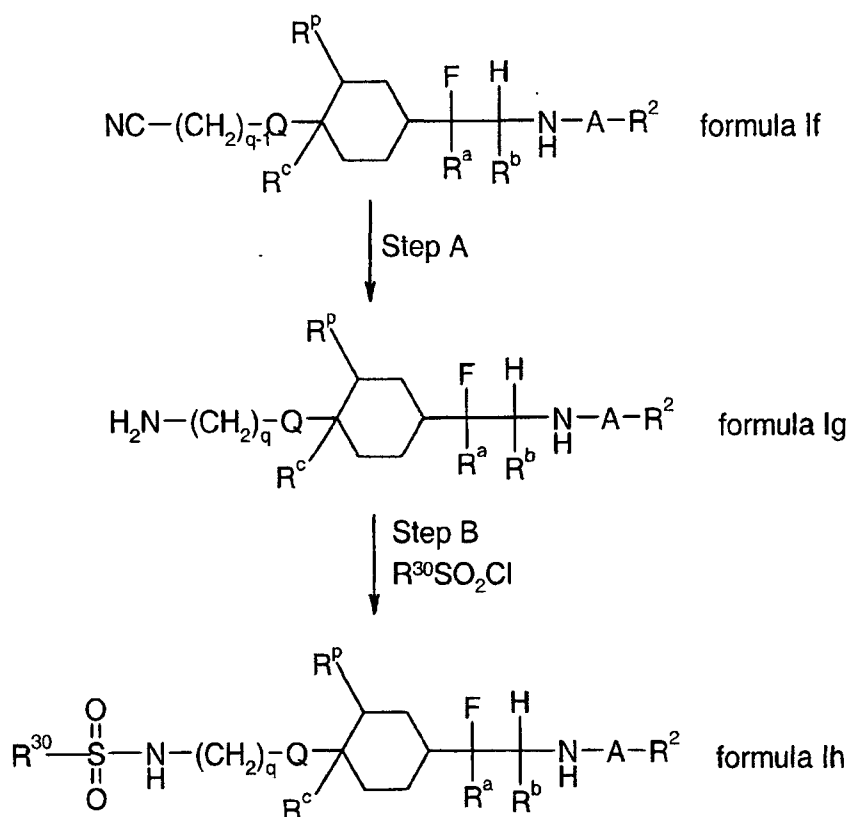
- 5 The layers are separated and the organic layer is washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude material is then purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as hexane/ethyl acetate to provide the purified compound of formula 1e.

Alternatively, in Scheme VI, step B' the compound (13) is fluorinated to
10 provide the compound of formula 1d in a manner analogous to the procedure described above in step B.

In addition, in Scheme VI, step A' the compound of formula 1d is converted to the compound of formula 1e in a manner analogous to the procedure described above in step A.

- 15 More specifically, compounds of formula 1g and formula 1h can be prepared as shown in Scheme VII. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art, for example, see United States Patent Application Serial Number 09/251058, filed February 23, 1999 which essentially corresponds to International Patent Application No. PCT/US99/03449, filed
20 February 18, 1999, the disclosures of which are hereby incorporated by reference. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme VII



- In Scheme VII, step A the compound of formula If wherein Q
- 5 represents a (3-8C)cycloalkyl, an aromatic group, unsubstituted or substituted, such as phenyl, or a heteroaromatic group, unsubstituted or substituted, R^c represents hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkoxycarbonyl, or together with R^p a bond, R^p represents hydrogen, hydroxy, or together with R^c a bond, q is an integer 1, 2, 3 or 4, R³⁰ represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-
- 10 6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylphenyl wherein the phenyl group is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, and the remaining substituents are defined as hereinabove, is converted to the amine of formula Ig under conditions well
- 15 known in the art. For example, compound If is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran and heat to reflux. To the refluxing solution is added about 1.1 equivalents of a borane reagent, such as borane dimethylsulfide

~~855~~
1151

complex. The reaction mixture is then heated at reflux for about 1 to 2 hours, cooled to room temperature and then treated with 6N HCl. The reaction is again heated at reflux for about 1 hour, cooled and the pH is adjusted to about pH 10 with aqueous sodium hydroxide. The product, compound Ig, is then isolated and

5 purified by standard techniques such as extraction and chromatography.

For example, the reaction mixture is diluted with water and extracted with a suitable organic solvent, such as dichloromethane. The organic extracts are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide formula Ig.

10 In Scheme VII, step B the compound of formula Ig is sulfonylated to provide the compound of formula Ih under conditions well known in the art. For example, compound Ig is dissolved in a suitable organic solvent, such as dichloromethane, followed by addition of about 1.05 equivalents of triethylamine. The solution is cooled to about 0°C and treated with about 1.05 equivalents of a

15 suitable sulfonyl chloride of formula $R^{30}SO_2Cl$, such as methanesulfonyl chloride. The reaction is then allowed to warm to room temperature over 2 hours with stirring. The product, compound Ih, is then isolated and purified using techniques well known to one of ordinary skill in the art, such as extraction and chromatography.

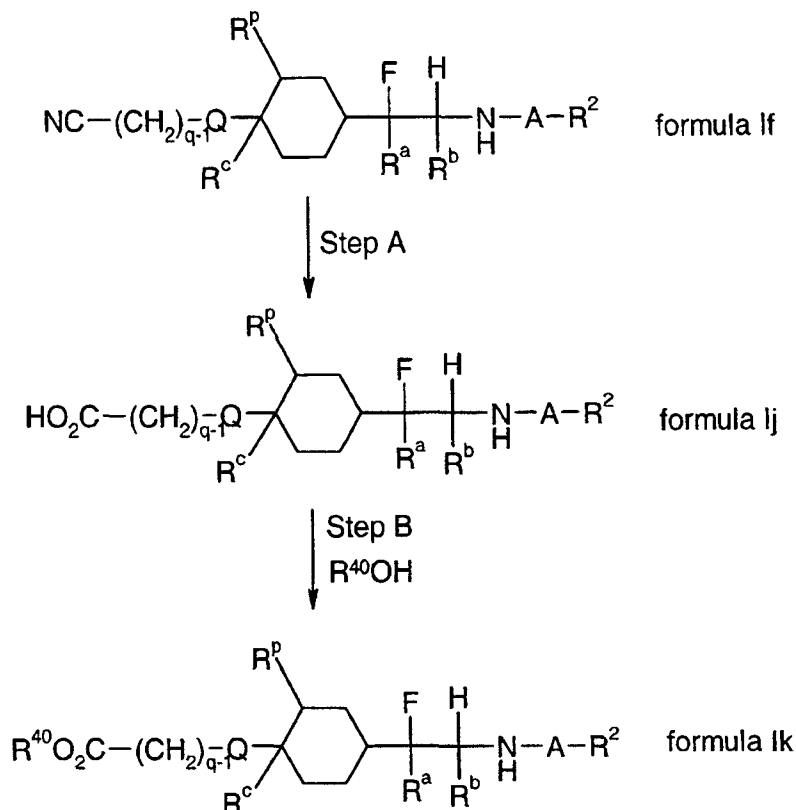
20 For example, the reaction mixture is then diluted with a suitable organic solvent, such as dichloromethane and 10% aqueous sodium bisulfate. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with dichloromethane. The organic layer and extracts are then combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide

25 compound Ih. Compound Ih can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane to provide purified compound Ih.

More specifically, compounds of formula Ij and formula Ik can be prepared as shown in Scheme VIII. Reagents and starting materials are readily available

30 to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme VIII



- In Scheme VIII, step A the compound of formula If can be hydrolyzed under standard conditions to provide the compound of formula Ij. For example, compound If is dissolved in a suitable organic solvent, such as dioxane and treated with a suitable base, such as sodium hydroxide. The reaction mixture is then heated at about 100°C for about 24 hours. The reaction mixture is then cooled to room temperature and acidified with 10% sodium bisulfate. Compound Ij is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction and chromatography.

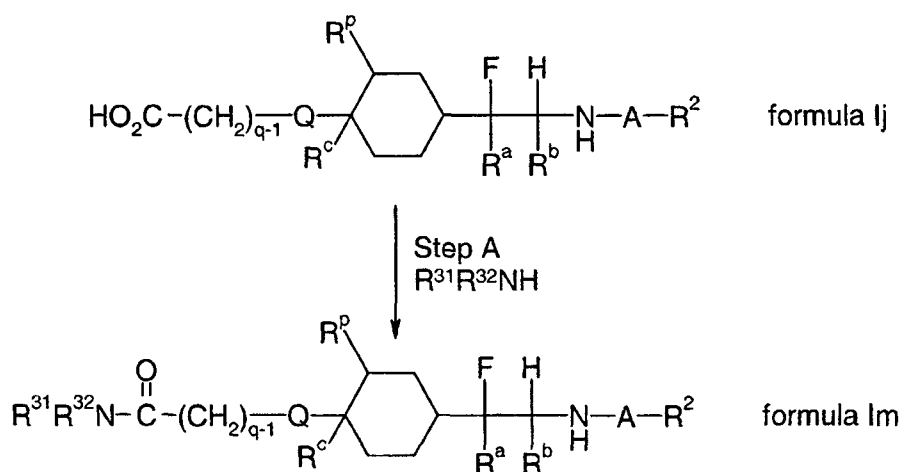
- For example, the reaction mixture is extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the organic extracts are combined, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide compound Ij. Compound Ij can be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as methanol/chloroform.

488
2/53

In Scheme VIII, step B the compound of formula lj can be esterified under conditions well known in the art to provide the compound of formula lk. For example, compound lj is dissolved in a suitable organic solvent of formula $R^{40}OH$, wherein R^{40} represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylphenyl wherein the phenyl group is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, such as ethanol and HCl gas is bubbled through the solution until the mixture is saturated. The reaction mixture is then heated at 60°C for about 24 hours, then cooled to room temperature and concentrated under vacuum. Additional ethanol is added to the residue and the mixture is again concentrated under vacuum to provide the ethyl ester of compound lk. Compound lk can be then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such ethyl acetate/hexane.

More specifically, compounds of formula lm can be prepared as shown in Scheme IX. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme IX



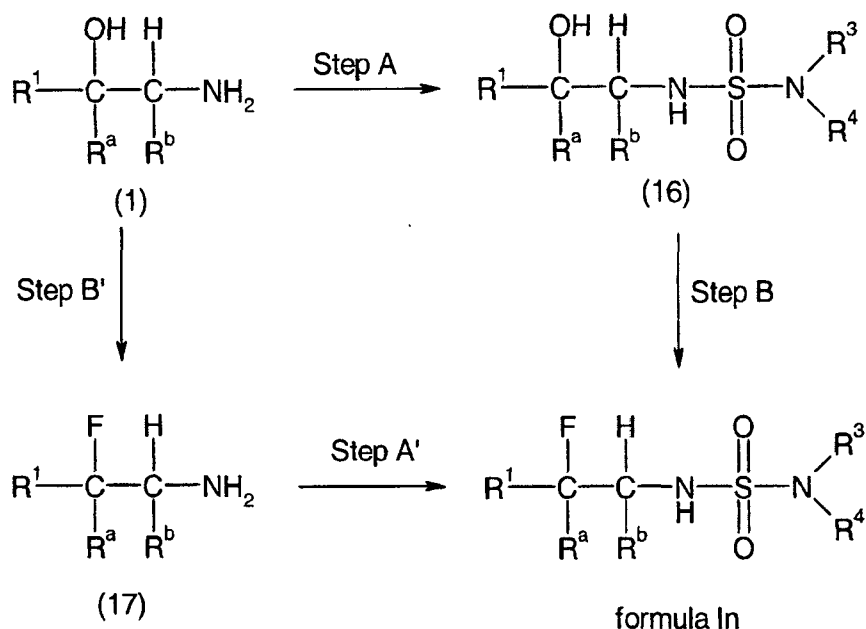
453
454

In Scheme IX, step A compound Ij is readily converted to the amide of formula Im under conditions well known in the art. For example, compound Ij is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran and treated with an excess of thionyl chloride. The reaction mixture is stirred at room temperature for about 16 hours and then concentrated under vacuum. The residue is then dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride. The solution is added to a solution of one equivalent of a suitable amine of formula $R^{31}R^{32}NH$, wherein R^{31} and R^{32} independently represent (1-4C)alkyl or together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny group, such as dimethylamine in dichloromethane with stirring. The mixture is stirred for about 2 hours at about 0°C and then 10% aqueous sodium bisulfate is added. Compound Im is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction and flash chromatography.

For example, the reaction mixture is then extracted with a suitable organic solvent, such as methylene chloride, the organic extracts are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide compound Im. This can then be purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane to provide the purified compound Im.

Compounds of formula In can be prepared as shown in Scheme X. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme X



In Scheme X, step A, the compound of structure (1) is combined with a compound of formula $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ under standard conditions to provide the compound of structure (16). For example, compound (1) is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran and treated with about one equivalent of a suitable base, such as DBU at about 0°C . The solution is then treated with about one equivalent of a compound of formula $\text{ClSO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$. The reaction is then allowed to warm to room temperature and stirred for about 4 to 16 hours. The reaction is then concentrated under vacuum to provide the crude product (16) which can then be purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane.

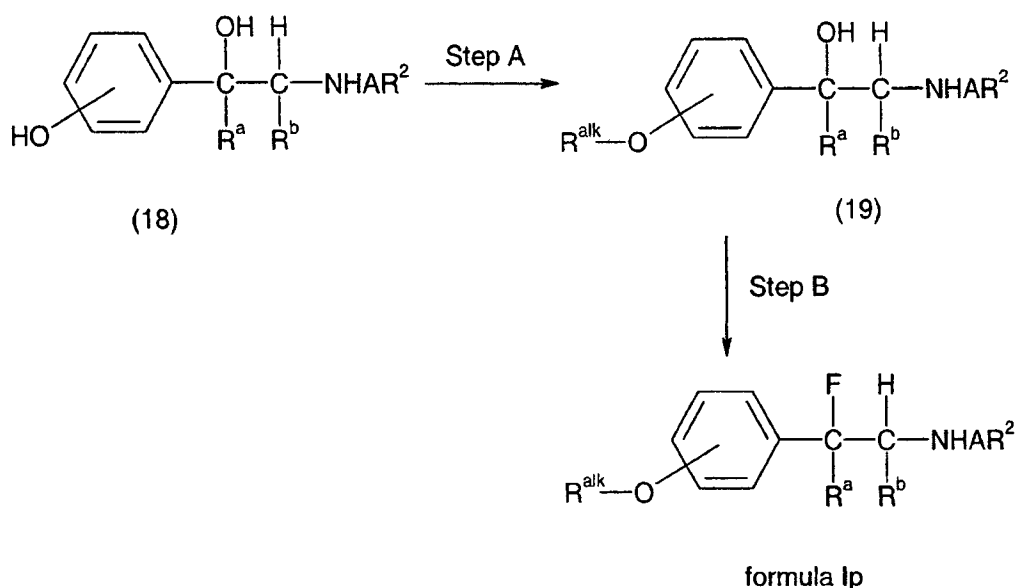
In Scheme X, step B, compound (16) is converted to the compound of formula In in a manner analogous to the procedure set forth in Scheme I, step B.

Alternatively, in Scheme X, step B' the compound (1) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in Scheme I, step B with DAST to provide the compound of structure (17). In Scheme X, step A' compound (17) is converted to the compound of formula In in a manner analogous to the procedure described above in step A.

Compounds of formula Ip can be prepared as shown in Scheme XI. Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

5

Scheme XI



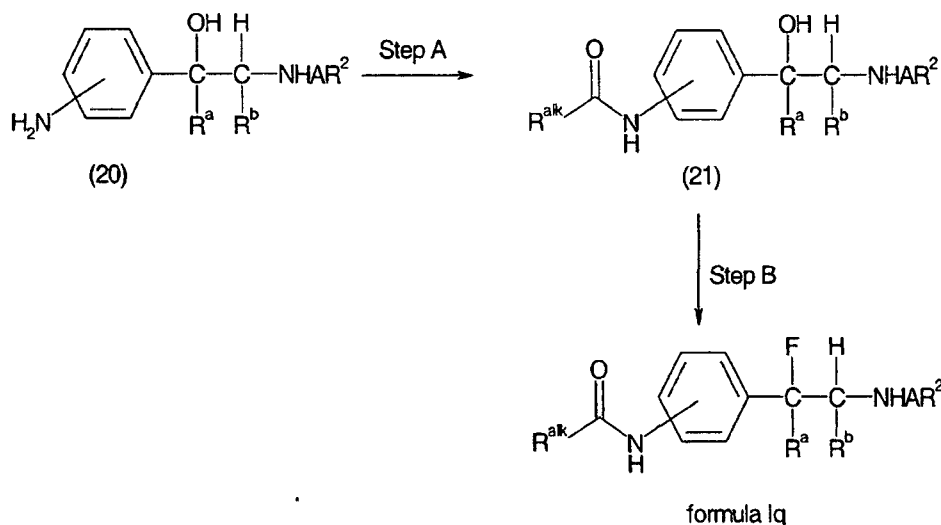
In Scheme XI, step A, the phenol of structure (18) is alkylated with a suitable alkylating agent of structure $R^{alk}-Hal$ under standard conditions wherein Hal is Br or Cl, and R^{alk} is an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group, (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; or (2-10C)alkynyl to provide the compound of structure (19). For example, compound (18) is added to about one equivalent of a suitable base, such as sodium hydride, in a suitable organic solvent, such as dimethylformamide. The reaction mixture is stirred for about 30 minutes at room temperature and treated with about one equivalent of a suitable alkylating agent $R^{alk}-Hal$ followed by addition of sodium iodide. The reaction is heated at about 100°C for about 2 hours and then cooled. The reaction is diluted with water, extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the organic extracts are combined, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide crude compound (19). The crude material can be purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane.

In Scheme X, step B, the compound (19) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in Scheme I, step B with DAST to provide the compound of formula Ip.

Compounds of formula Iq can be prepared as shown in Scheme XII.

- 5 Reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are previously defined.

Scheme XII



- 10 In Scheme XII, step A, the compound of structure (20) is converted to the amide of structure (21) under standard amide coupling conditions well known in the art. For example, the compound (20) is dissolved in a suitable organic solvent, such as methylene chloride, and treated with a catalytic amount of dimethylaminopyridine (DMAP), about 1.6 equivalents of 1-[3-
- 15 (dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide, and about one equivalent of a suitable acid of formula $R^{\text{alk}}\text{CO}_2\text{H}$. R^{alk} is an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group, (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; or (2-10C)alkynyl. The reaction mixture is stirred at room temperature for about
- 20 4 to 64 hours and poured into water. The quenched reaction mixture is then extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum to provide crude (21). The crude

962
450

P-12964A

-45-

material can be purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane.

Alternatively, in Step A, compound 20 is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran with about 1.2 equivalents of triethylamine added. The solution is then treated dropwise with about one equivalent of an acid chloride of formula $R^{alk}COCl$. R^{alk} is an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group, (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; or (2-10C)alkynyl. The reaction mixture is stirred at room temperature for about 2 to 24 hours and poured into water. The quenched reaction mixture is then extracted with a suitable organic solvent, such as ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum to provide crude (21). The crude material can be purified by chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as ethyl acetate/hexane.

In Scheme XII, step B, the compound (21) is fluorinated in a manner analogous to the procedure described in Scheme I, step B with DAST to provide the compound of formula Iq.

The ability of compounds of formula I to potentiate glutamate receptor-mediated response may be determined using fluorescent calcium indicator dyes (Molecular Probes, Eugene, Oregon, Fluo-3) and by measuring glutamate-evoked efflux of calcium into GluR4 transfected HEK293 cells, as described in more detail below.

In one test, 96 well plates containing confluent monolayers of HEK 293 cells stably expressing human GluR4B (obtained as described in European Patent Application Publication Number EP-A1-583917) are prepared. The tissue culture medium in the wells is then discarded, and the wells are each washed once with 200 μ l of buffer (glucose, 10mM, sodium chloride, 138mM, magnesium chloride, 1mM, potassium chloride, 5mM, calcium chloride, 5mM, N-[2-hydroxyethyl]-piperazine-N-[2-ethanesulfonic acid], 10mM, to pH 7.1 to 7.3). The plates are then incubated for 60 minutes in the dark with 20 μ M Fluo3-AM dye (obtained from Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon) in buffer in each well.

463
459

After the incubation, each well is washed once with 100 μ l buffer, 200 μ l of buffer is added and the plates are incubated for 30 minutes.

Solutions for use in the test are also prepared as follows. 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M and 1 μ M dilutions of test compound are prepared using buffer from a 10 mM solution of test compound in DMSO. 100 μ M cyclothiazide solution is prepared by adding 3 μ l of 100 mM cyclothiazide to 3 ml of buffer. Control buffer solution is prepared by adding 1.5 μ l DMSO to 498.5 μ l of buffer.

Each test is then performed as follows. 200 μ l of control buffer in each well is discarded and replaced with 45 μ l of control buffer solution. A baseline fluorescent measurement is taken using a FLUOROSKAN II fluorimeter (Obtained from Labsystems, Needham Heights, MA, USA, a Division of Life Sciences International Plc). The buffer is then removed and replaced with 45 μ l of buffer and 45 μ l of test compound in buffer in appropriate wells. A second fluorescent reading is taken after 5 minutes incubation. 15 μ l of 400 μ M glutamate solution is then added to each well (final glutamate concentration 100 μ M), and a third reading is taken. The activities of test compounds and cyclothiazide solutions are determined by subtracting the second from the third reading (fluorescence due to addition of glutamate in the presence or absence of test compound or cyclothiazide) and are expressed relative to enhance fluorescence produced by 100 μ M cyclothiazide.

In another test, HEK293 cells stably expressing human GluR4 (obtained as described in European Patent Application Publication No. EP-A1-0583917) are used in the electrophysiological characterization of AMPA receptor potentiators. The extracellular recording solution contains (in mM): 140 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 1 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 glucose, pH = 7.4 with NaOH, 295 mOsm kg⁻¹. The intracellular recording solution contains (in mM): 140 CsCl, 1 MgCl_2 , 10 HEPES, (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N1-[2-ethanesulfonic acid]) 10 EGTA (ethylene-bis(oxyethylene-nitrilo)tetraacetic acid), pH = 7.2 with CsOH, 295 mOsm kg⁻¹. With these solutions, recording pipettes have a resistance of 2-3 M Ω . Using the whole-cell voltage clamp technique (Hamill et al.(1981)Pflügers Arch., 391: 85-100), cells are voltage-clamped at -60mV and control current responses to 1 mM glutamate are evoked. Responses to 1 mM glutamate are then determined in the presence of test compound. Compounds are deemed

464
460

active in this test if, at a test concentration of 10 μ M or less, they produce a greater than 10% increase in the value of the current evoked by 1 mM glutamate.

In order to determine the potency of test compounds, the concentration of the test compound, both in the bathing solution and co-applied with glutamate, is increased in half log units until the maximum effect was seen. Data collected in this manner are fit to the Hill equation, yielding an EC_{50} value, indicative of the potency of the test compound. Reversibility of test compound activity is determined by assessing control glutamate 1mM responses. Once the control responses to the glutamate challenge are re-established, the potentiation of these responses by 100 μ M cyclothiazide is determined by its inclusion in both the bathing solution and the glutamate-containing solution. In this manner, the efficacy of the test compound relative to that of cyclothiazide can be determined.

According to another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, and may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. The compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments containing, for example, up to 10% by weight of active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum, acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, micro-crystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propyl hydroxybenzoates, talc, magnesium stearate, and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents,

465
461

emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents, or flavoring agents. Compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

- 5 The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 1 mg to about 500 mg, more preferably about 5 mg to about 300 mg (for example 25 mg) of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to a physically discrete unit suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined
- 10 quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier, diluent, or excipient. The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

5047556-013190

466
462

Formulation 1

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantify (mg/capsule)
Active Ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium Stearate	10
Total	460

- 5 The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules in 460 mg quantities.

Formulation 2

Tablets each containing 60 mg of active ingredient are made as follows:

	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	60
Starch	45
Microcrystalline Cellulose	35
Polyvinylpyrrolidone	4
Sodium Carboxymethyl Starch	4.5
Magnesium Stearate	0.5
Talc	1
Total	150

10

15

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

867
463

As used herein the term "patient" refers to a mammal, such as a mouse, guinea pig, rat, dog or human. It is understood that the preferred patient is a human.

As used herein, the terms "treating" or "to treat" each mean to alleviate
5 symptoms, eliminate the causation either on a temporary or permanent basis, or to prevent or slow the appearance of symptoms of the named disorder. As such, the methods of this invention encompass both therapeutic and prophylactic administration.

As used herein, the term "effective amount" refers to the amount of a
10 compound of formula I which is effective, upon single or multiple dose administration to a patient, in treating the patient suffering from the named disorder.

An effective amount can be readily determined by the attending
diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by
15 observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount or dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease or disorder involved; the degree of or involvement or the severity of the disease or disorder; the response of the
20 individual patient; the particular compound administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

The compounds can be administered by a variety of routes including oral,
25 rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, bucal or intranasal routes. Alternatively, the compound may be administered by continuous infusion. A typical daily dose will contain from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg of the active compound of this invention. Preferably, daily doses will be about 0.05 mg/kg to about 50 mg/kg, more preferably from about
30 0.1 mg/kg to about 25 mg/kg.

The following examples and preparations represent typical syntheses of the compounds of formula I as described generally above. These examples are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way. The

468
464

P-12964A

-51-

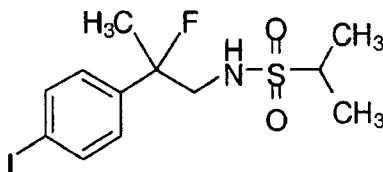
reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. As used herein, the following terms have the meanings indicated: "eq" refers to equivalents; "g" refers to grams; "mg" refers to milligrams; "L" refers to liters; "mL" refers to milliliters; " μ L" refers to microliters; "mol" refers to moles;

- 5 "mmol" refers to millimoles; "psi" refers to pounds per square inch; "min" refers to minutes; "h" or "hr" refers to hours; " $^{\circ}$ C" refers to degrees Celsius; "TLC" refers to thin layer chromatography; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; " R_f " refers to retention factor; " R_t " refers to retention time; " δ " refers to part per million down-field from tetramethylsilane; "THF" refers to
- 10 tetrahydrofuran; "DMF" refers to N,N-dimethylformamide; "DMSO" refers to methyl sulfoxide; "LDA" refers to lithium diisopropylamide; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "aq" refers to aqueous; "iPrOAc" refers to isopropyl acetate; "methyl DAST" refers to dimethylaminosulfur trifluoride, "DAST" refers to diethylaminosulfur trifluoride, "DBU" refers to 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;
- 15 and "RT" refers to room temperature.

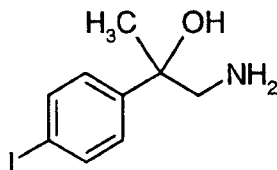
001210 995211

Example 1

Preparation of [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



5 Preparation of 1-amino-2-(4-iodophenyl)propan-2-ol.



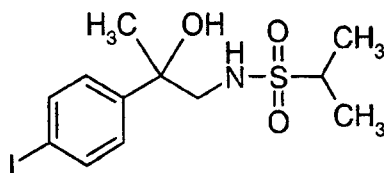
Scheme IV, Step A: The trimethylsilyl-protected cyanohydrin derivative of 4-iodoacetophenone was prepared *in situ* following generally the method disclosed by Greenlee and Hangauer, *Tetrahedron Lett.*, 24(42), 4559 (1983).

10 Accordingly, cyanotrimethylsilane (21.4 g, 0.216 mol) was added dropwise over 5 minutes to a dry, room temperature solution containing 4-iodoacetophenone (44.3 g, 0.180 mol), 18-crown-6 (1.6 g, 6.1 mmoles) and KCN (1.17g, 0.018 mol) in THF (100 mL). The resulting solution was allowed to stir for 2.5 h. TLC analysis (3:7 EtOAc / Hexanes) showed consumption of starting acetophenone.

15 Scheme IV, step B: A 10M solution of borane in dimethylsulfide (25 mL, 0.25 mol) was added rapidly to the reaction solution and the resulting mixture was heated at reflux for 16 h. The mixture was cooled to room temperature and anhydrous 10% (by wt) HCl in methanol was added slowly over 1 h (GAS EVOLUTION). The solution was allowed to stir for an additional hour, and was
20 concentrated under reduced pressure to give the crude title compound as white solid and as the hydrochloride salt. This salt was triturated with methyl *t*-butyl ether and filtered. The free base was prepared by adding 1N NaOH to a suspension of the HCl salt in CH₂Cl₂ (150 mL) and THF (350 mL) until pH 12.3 was reached. The phases were separated and the organic phase was washed
25 with brine (25 mL). The organic phase containing the free amine was concentrated under reduced pressure and the resulting solids were triturated with diethyl ether (30mL) to afford the intermediate title compound (35.6 g, 71.3%) as

an off-white powder after vacuum drying. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.68 (d, 2H, $J = 8.4$), 7.24 (d, 2H, $J = 8.7$), 2.78 (m, 2H), 1.46 (s, 3H).

Preparation of [2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme I, Step A: Into a 250 mL 3 necked flask fitted with a stirrer and thermometer, was added dropwise 2-propanesulfonyl chloride (1.60 g, 0.011 mol) to 1-amino-2-(4-iodophenyl)propan-2-ol (2.77 gm, 0.01 mol) in 125 mL CH_2Cl_2 while stirring at 0°C under nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, the mixture was poured into H_2O and the layers were separated. The organic layer was washed once with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via silica gel chromatography employing the Prep. LC-2000 and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 3:1 to provide the intermediate title compound (744 mg, 19%) as a solid material. FDMS 382 (M^+).

Analysis for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ I:

Theory: C, 37.61 H, 4.73 N, 3.65

Found: C, 38.08 H, 4.26 N, 3.55

Alternative preparation of title compound.

Scheme I, step A: In a 250 mL-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 2.10 g. of propanesulfonyl chloride was added dropwise to 2.77 g. of 1-amino-2-(4-iodophenyl)propan-2-ol and 2.30 g. of DBU in CH_2Cl_2 (150 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and the organic layer was washed two times with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 19:1 to

yield the intermediate title compound (1.0 g, 31%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 382 ($M^+ - 1$).

Preparation of final title compound.

5 Scheme I, Step B: Into a 10 mL single neck flask, a solution of [2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (158 mg, 0.41 mmol) in 1.7 mL CH_2Cl_2 was added syringe wise slowly to a solution of DAST (66 mg, 0.41 mmol) in 0.3 mL CH_2Cl_2 while stirring at -78°C under nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature and the mixture was diluted with H_2O and CH_2Cl_2 . The
10 layers were separated and the organic layer was washed twice with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to provide the final title compound (113 mg) as a solid. Ion spray M.S. 384 ($M^+ - 1$).

Additional preparation of final title compound.

15 Scheme I, step B: Into a 100 mL 3-neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 1.0 g. of [2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine in CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise to 0.3 mL DAST in CH_2Cl_2 (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and
20 diluted with CH_2Cl_2 (50 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a gradient solvent of hexane/ethyl acetate 9:1 to hexane/ethyl acetate 3:1 to yield the final title
25 compound (0.906 g) as a white solid. Ion spray M.S. 384 ($M^+ - 1$).

Analysis for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SFI}$:

Theory: C, 37.42 H, 4.44 N, 3.64

Found: C, 37.27 H, 4.33 N, 3.61

Example 1a

30 Preparation of (+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine and (-)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.

35 [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (2.0 g, prepared in example 1) was dissolved into 3A ethanol (30 mL) and was further

432

diluted with heptane (20 mL). [As used herein the term "3A ethanol" refers to ethanol containing 5% methanol.] The mixture was agitated via ultrasound to form a clear, colorless solution. This lot was loaded upon a 8 x 28 cm preparative Chiralpak AD chromatographic column that was pre-equilibrated with 60% 3A ethanol/40% heptane. Eluent flow was 300 mL/min and detection wavelength was 240 nm. The first eluting substance was (+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine, $[\alpha]_D = +18.5$ (c=1.08, MeOH), and the subsequent eluting substance was (-)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine, $[\alpha]_D = -23.5$ (c=1.02, MeOH).

The above procedure was repeated twice in an analogous manner with [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (second run, 3.0 g dissolved in 50 mL 3A ethanol/heptane, 3:2 and a third run, 2.0 g dissolved in 0.8 g dissolved in 40 mL 3A ethanol/heptane, 3:2). Thus, in three runs, a total of 5.8 g of [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine was resolved into its component enantiomers in the following yields after concentration (in vacuo) of fractions:

(+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (2.38 g, 41.0%);
(-)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (1.2 g, 20.7%).

Analysis conditions: 0.46 x 35 cm Chiralpak AD 60% ethanol (5% methanol)/40% Heptane; Flow: 1.0 mL/min, detection wavelength: 240 nm.

For (+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine: $R_t = 5.4$ min, MS (ES+) 384 (M-1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.73 (d, 2H, J=8.1), 7.09 (d, 2H, J=8.4), 4.27 (t, 1H, J=6.2), 3.50 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 1.69 (d, 3H, J=22), 1.30 (d, 3H, J=7), 1.27 (d, 3H, J=7).

Analysis for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FINO}_2\text{S}$:

Theory: C 37.41, H 4.45, N 3.64.

Found: C 37.54, H 4.43, N 3.64.

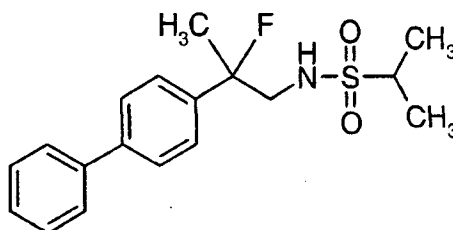
For (-)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine: $R_t = 10.1$ min. MS (ES+) 384 (M-1).

^1H NMR spectrum identical to that of (+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.

Analysis for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FINO}_2\text{S}$:

Theory: C 37.41, H 4.45, N 3.64.

Found: C 37.56, H 4.43, N 3.59.

473
469Example 2Preparation of [2-fluoro-2-(4-phenylphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.

5 Scheme VI, Step A': Into a 10 mL single neck flask was placed [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (113 mg, 0.29 mmol, prepared in example 1), phenyl boric acid (54 mg, 0.44 mmol), potassium carbonate (61 mg, 0.44 mmol), and tetrakis(triphenyl phosphine)Pd(0) (17 mg, 0.02 mmol) in a mixture of dioxane/water (3:1, 7 mL). The mixture was then heated at 100 °C with stirring
10 for 18 hours. The reaction was then cooled to room temperature and poured into H₂O. The mixture was extracted with EtOAc and the organic layer was washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via radial chromatography (Chromatotron, Harrison Research Inc., 840 Moana Court, Palo Alto CA 94306)
15 using a 2000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 4:1 to provide the title compound (33 mg, 34%) as a slowly crystallizing tan oil. Ion spray M.S. 335 (M⁺+1).

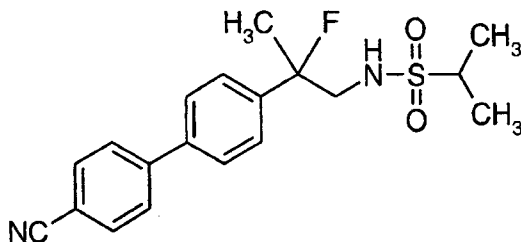
Analysis for C₁₈H₂₂NO₂S:

Theory: C, 64.45 H, 6.61 N, 4.18

Found: C, 65.50 H, 6.46 N, 4.05

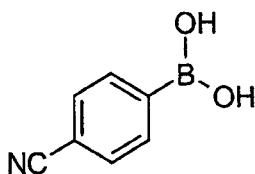
424
170Example 3

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl)phenyl]benzenecarbonitrile.



5

Preparation of 4-cyanobenzene boronic acid.



10

15

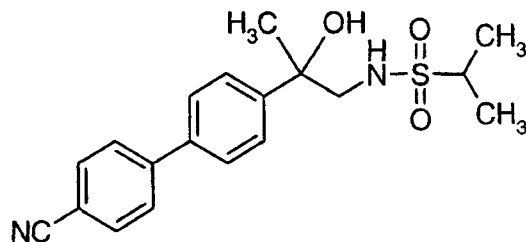
20

A solution of 4-bromobenzonitrile (91 g, 0.50 mole) in THF (1.1 L) was dried in the presence of activated 3 Å molecular sieves at room temp. This solution was filtered and cooled to -100°C. A 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (355 mL, 0.567 mol) was added to the cold solution over 15 min while maintaining the internal temperature between -105 and -93°C. To the resulting orange reaction mixture was added trimethylborate (81 g, 0.78 mol) over 3 min, briefly increasing the reaction temperature to -72°C. The reaction mixture was recooled to -100°C over 5 minutes and then was allowed to warm slowly to room temperature over 2.3 h. The reaction mixture was acidified with 4N HCl to pH 2.2, and was diluted with CH₂Cl₂ (200 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was washed with brine (2 x 200 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and the solvent removed under reduced pressure to a pale yellow solid. This solid was additionally purified by dissolution in 1N NaOH and extraction into CH₂Cl₂ / THF (1:1, 2 x 200 mL). The aqueous phase was acidified with 4N HCl to pH 2.2 and was extracted into CH₂Cl₂ / THF (1:1, 500 mL). The combined organic extracts were concentrated to a crude solid (64.6 g) that was triturated with diethyl ether (160 mL) and dried under vacuum to afford the

intermediate title compound (44.0 g, 59.9%) as a white powder. ^1H NMR (d_6 -acetone, 300 MHz): δ 8.03 (d, 2H, $J = 8.1$), 7.75 (d, 2H, $J = 8.4$), 7.54 (s, 2H).

Preparation of 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-

5 [[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]benzenecarbonitrile.



Scheme VI, Step A: Into a 50 mL single neck flask was placed 2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl[[[(methylethyl)sulfonyl]amine (350 mg, 0.90 mmol, intermediate prepared in example 1), 4-cyanobenzene boronic acid (206 mg, 1.40 mmol), potassium carbonate (193 mg, 1.40 mmol), and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (52 mg, 0.045 mmol) in dioxane/water (3:1, 25 mL), and the mixture was heated at 100°C with stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The reaction mixture was extracted with EtOAc and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. The resulting semi-solid was purified via radial chromatography (Chromatotron) using a 4000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 3:1 to provide the intermediate title compound (265 mg, 82%) as a solid. Ion spray M.S. 357 (M⁺-1).

20 Analysis for C₁₉H₂₂N₂O₃S:

Theory: C, 63.66 H, 6.18 N, 7.81

Found: C, 63.26 H, 6.49 N, 7.67

Preparation of final title compound.

25 Scheme VI, Step B: Into a 25 mL single neck flask, a solution of 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-[[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]benzenecarbonitrile (253 mg, 0.70 mmol) in 8 mL CH₂Cl₂ was added syringe wise slowly to a solution of DAST (114 mg, 0.71 mmol) in 2 mL CH₂Cl₂ while stirring at -78°C under an atmosphere of nitrogen. The reaction was then allowed to warm to room temperature

472 476

P-12964A

-59-

and the mixture was diluted with H₂O and CH₂Cl₂. The layers were separated and the organic layer was washed twice with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to provide the crude title compound as a solid. This crude material was then purified via radial chromatography using a 2000 micron rotor (silica gel) and eluting with a solvent of Hexane/EtOAc 3:1 to provide the title compound (174 mg, 69%) as a white solid. m.p. 123°-126°C Ion spray M.S. 359 (M⁺-1).

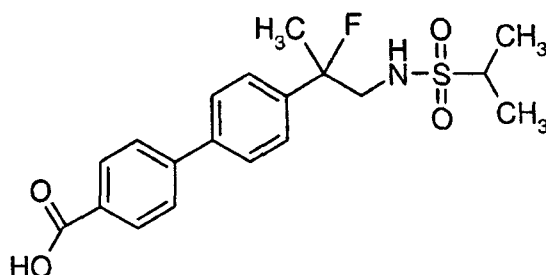
Analysis for C₁₉H₂₁N₂O₂SF:

Theory: C, 63.31 H, 5.87 N, 7.77

Found: C, 62.72 H, 5.76 N, 7.72

Example 4

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]benzoic acid.



Scheme VI, Step A': Into a 50 mL single neck flask [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (300 mg, 0.78 mmol, prepared in example 1), 4-carboxybenzene boronic acid (188 mg, 1.13 mmol), potassium carbonate (156 mg, 1.13 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (52 mg, 0.05 mmol) were combined in dioxane/water (30 mL, 3:1). The mixture was then heated at 100 °C with stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated, washed twice with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (350 mg) as a tan solid. The crude material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 9:1 to yield the title compound (91 mg, 31%) as a white solid.

Ion spray M.S. 378 (M⁺-1)

Example 4a

Preparation of 4-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-

5 [(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]benzoic acid (enantiomer 1).

(+)-[2-Fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (1.00 g, 2.6 mmol, prepared in example 1a), 4-carboxybenzene boronic acid (627 mg, 3.8 mmol), potassium carbonate (520 mg, 3.8 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (206 mg, 0.2 mmol) and dioxane/water (112 mL, 3:1) were mixed together in a 250 mL single neck flask and stirred at 80°C for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into 1N HCl and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 1.43 g as a dark oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 9:1 to yield the title compound (355 mg, 36%) as a tan solid. Ion spray M.S. 378.3 (M⁺-1).

Example 4b

Preparation of 4-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-

20 [(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]benzoic acid (enantiomer 2).

(-)-[2-Fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (1.00 g, 2.6 mmol, prepared in example 1a), 4-carboxybenzene boronic acid (485 mg, 2.9 mmol), Na₂CO₃/H₂O (4.4 mL, excess), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (206 mg, 0.2 mmol) and dioxane (20 mL) were mixed together in a 50 mL single neck flask and stirred at 80°C for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into 1N HCl and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 871 mg as a foam. This material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 9:1 to yield the title compound (500 mg, 51%) as a tan solid. Ion spray M.S. 378.1 (M⁺-1).

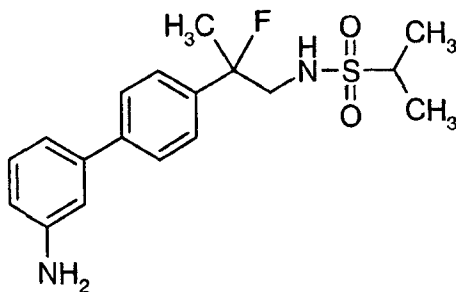
Calculated for: $C_{19}H_{22}NO_4S F - H_2O$:

Theory: C 57.41, H 6.09, N 3.52.

Found : C 57.20, H 5.82, N 3.52.

Example 5

Preparation of {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme VI, Step A': Into a 50 mL single neck flask [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (200 mg, 0.53 mmol, prepared in example 1), 3-aminobenzene boronic acid (188 mg, 0.76 mmol), potassium carbonate (104 mg, 0.76 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (41 mg, 0.036 mmol) were combined in dioxane/water (20 mL, 3:1). The mixture was heated at 100 °C under stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (276 mg) as a dark oil. The resulting oil was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of Hexane/Ethyl Acetate 1:1 to yield the title compound (164 mg, 90%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 351.4 (M⁺+1).

Analysis calculated for: $C_{18} H_{23} N_2 O_2 S F$:

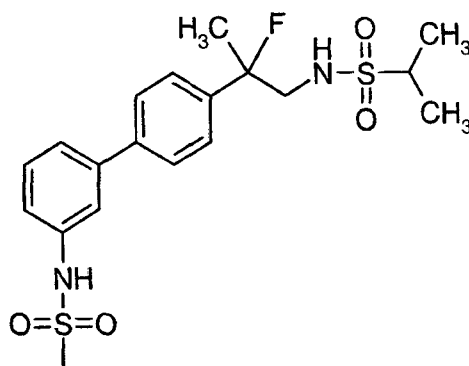
Theory: C, 61.69 H, 6.62 N, 7.99

Found: C, 61.53 H, 6.55 N, 8.13

475

Example 6

Preparation of [2-fluoro-2-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.

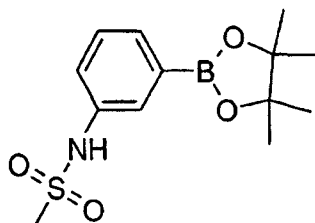


- 5 A 50 mL flask fitted with a stirrer and thermometer was charged with DBU (67 mg, 1.1 eq), {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine (140 mg, 0.44 mmol, prepared in example 5) and methylene chloride (10 mL) under an atmosphere of nitrogen, and cooled to 0°C. To this stirring solution was added dropwise chloro-methane sulfonyl chloride (69 mg, 1.5 eq). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, the mixture was poured into H₂O and the layers were separated. The organic layer was washed once with H₂O, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (192 mg) as a yellow oil. This crude material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of Methylene Chloride/ethyl acetate 9:1 to yield the title compound (50 mg, 29%) as a white foam. Ion spray mass spectra 427.1 (M⁺-1).
- 10
- 15
- 20 Analysis for C₁₉ H₂₅ N₂ O₄ S₂ F:
Theory: C, 53.25 H, 5.88 N, 6.54
Found: C, 53.56 H, 6.11 N, 6.29

Example 6a

Preparation of [2-Fluoro-2-(4-{3-[(methanesulfonyl)amino]phenyl}propyl)][(methylethyl)sulfonyl]amine (enantiomer 1).

- 5 (+)-[2-Fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (300 mg, 0.78 mmol, prepared in example 1a), the borate of formula:



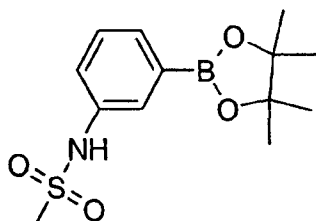
- (347 mg, 1.5 eq.), potassium carbonate (156 mg, 1.5 eq), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (75 mg, 0.06 mmol) and dioxane/water (36 mL, 3:1) were mixed together in a 100 mL single neck flask and stirred at 80°C for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 191 mg as a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (86 mg, 26%) as a white solid. Ion spray M.S. 427.1 (M⁺-1).

- 20 Calculated for: C₁₉H₂₅N₂O₄S₂ F- H₂O :
Theory: C 51.08, H 6.09, N 6.27.
Found : C 51.29, H 5.63, N 6.29.

Example 6b

Preparation of [2-Fluoro-2-(4-{3-
[(methylethyl)sulfonyl]amino}phenyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine
(enantiomer 2).

(-)-[2-Fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (493 mg,
1.28 mmol, prepared in example 1a), the borate of formula:



(385 mg, 1.30 mmol), 2.0 M Na₂CO₃/H₂O (2.2 mL, excess), tetrakis(triphenyl
phosphine)palladium(0) (100 mg, 0.09 mmol) and dioxane (15 mL) were mixed
together in a 50 mL single neck flask and stirred at 80°C overnight. In the
morning the reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O and
the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was
backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, filtered, and concentrated under
reduced pressure to yield 571 mg as a foam. This material was purified via silica
gel chromatography employing the chromatotron and using a 4000 micron rotor
while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title
compound (294 mg, 56%) as a brown solid. Ion spray M.S. 427.3 (M⁺-1).

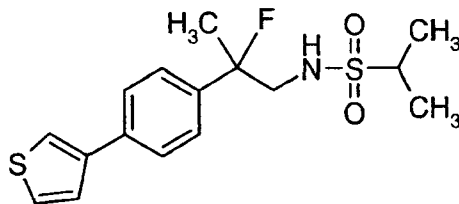
Calculated for: C₁₉H₂₅N₂O₄S₂ F- H₂O:

Theory: C 51.08, H 6.09, N 6.27.

Found : C 51.29, H 5.63, N 6.29.

Example 7

Preparation of [2-fluoro-2-(4-(3-
thienyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme VI, Step A': Into a 50 mL single neck [2-fluoro-2-(4-
iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (150 mg, 0.39 mmol, prepared in

example 1), thiophene -3-benzene boronic acid (74 mg, 0.56 mmol), potassium carbonate (80 mg, 0.56 mmol) and tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (31 mg, 0.027 mmol) were combined in dioxane/water (15 mL, 3:1). The mixture was heated at 100 °C under stirring for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O. The desired product was extracted with ethyl acetate and the organic layer was separated and washed twice with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield the crude material (236 mg) as a dark oil. The resulting oil was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the title compound (107 mg, 81%) as a white solid. Ion spray M.S. 340.0 (M⁺-1).

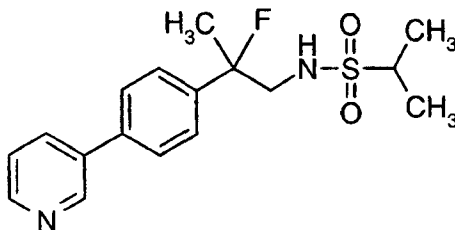
Analysis calculated for: C₁₆H₂₀NO₂S₂F:

Theory: C, 56.28 H, 5.90 N, 4.10

Found: C, 56.24 H, 5.86 N, 3.79.

Example 8

Preparation of [2-fluoro-2-(4-(3-pyridyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme VI, Step A': [2-fluoro-2-(4-

iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (200 mg, 0.52 mmol, prepared in example 1), pyridyl boronic acid (93 mg, 0.76 mmol), potassium carbonate (104 mg, 0.76 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (41 mg, 0.036 mmol), and dioxane/water (20 mL, 3:1) were mixed together in a 100 mL single neck flask and stirred at 90°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O, and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 235 mg. of a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing

P-12964A

-66-

the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (126 mg, 72%) as a semi-solid. Ion spray M.S. 337.2 ($M^+ + 1$).

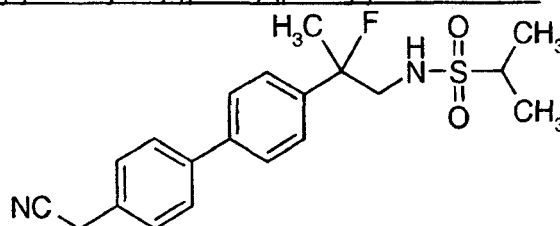
Calculated for $C_{17}H_{21}N_2O_2SF$:

Theory: C 60.69, H 6.29, N 8.33.

Found : C 60.86, H 6.17, N 7.99.

Example 9

Preparation of 2-{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}ethanenitrile.



Scheme VI, step A': [2-fluoro-2-(4-

iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (500 mg, 1.3 mmol, prepared in example 1), 4-phenylacetonitrile boronic acid (193 mg, 1.4 mmol), potassium carbonate (193 mg, 1.4 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (75 mg, 0.65 mmol), dioxane/water (30 mL, 3:1) were mixed together in a 100 mL single neck flask and stirred at 90°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced pressure to yield a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the title compound (143 mg, 30%) as a yellow solid. Material was recrystallized from ethyl acetate-hexane 1:1. M.P. 155°-157°C. Ion spray M.S. 373 ($M^+ - 1$).

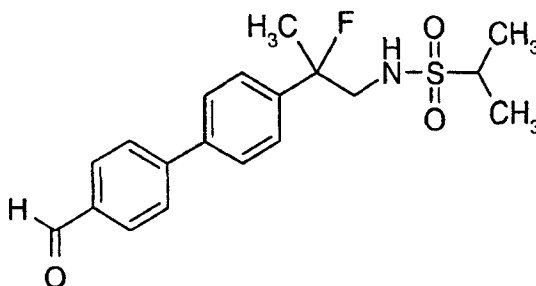
Calculated for $C_{20}H_{23}N_2O_2SF$:

Theory: C 64.15, H 6.19, N 7.48.

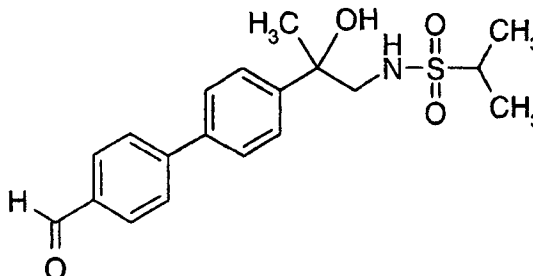
Found : C 63.91, H 5.96, N 7.37.

484
480Example 10

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl)phenyl]benzaldehyde.



Preparation of 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl)phenyl]benzaldehyde.



Scheme VI, step A: [2-hydroxy-2-(4-

iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (1.05 g, 2.7 mmol, intermediate prepared in example 1), 4-formylphenyl boronic acid (564 mg, 3.5 mmol), potassium carbonate (483 mg, 3.5 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (162 mg, 1.4 mmol), and dioxane/water (60 mL, 3:1) were mixed together in a 250 mL single neck flask and stirred at 90°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced pressure to yield a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound as a pale yellow solid. This material was recrystallized from ethyl acetate-hexane 1:1 to yield the intermediate title compound (519 mg) as a solid. Ion spray M.S. 360 (M⁺ - 1).

485
481

P-12964A

-68-

Calculated for $C_{19}H_{23}NO_4S$:

Theory: C 63.13, H 6.41, N 3.87.

Found : C 62.94, H 6.29, N 3.82.

5 Preparation of final title compound.

Scheme VI, step B: Into a 250, 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
 10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzaldehyde (519 mg) in CH_2Cl_2 (25 mL) was added dropwise to 0.19 mL DAST in CH_2Cl_2 (35 mL) while stirring at -
 78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH_2Cl_2 (75 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield an oil. This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a
 15 solvent of hexane/ethyl acetate 3:1 to provide the final title compound (0.337 g, 66%, bottom spot) as a white solid. Ion spray M.S. 362 ($M^+ - 1$).

Calculated for $C_{19}H_{22}NO_3SF$:

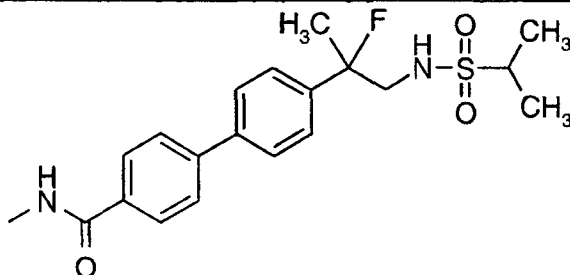
Theory: C 62.79, H 6.10, N 3.85.

Found: C 65.22, H 6.13, N 3.21.

20

Example 11

25 Preparation of {4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide.



Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe wise to 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
 30 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (150 mg, 0.40 mmol, prepared in example 4) in CH_2Cl_2 (10 mL) while stirring under nitrogen at room temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This

486
482

P-12964A

-69-

material was placed into THF (10 mL) and added dropwise to a stirring solution of 40% methylamine in water (5 mL) at room temperature and the mixture was stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced vacuum and the resulting oil was taken into CH_2Cl_2 and the organic layer was washed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , and concentrated under reduced vacuum to yield 159 mg as a semi-solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (51 mg, 32%) as a white solid. Ion spray M.S. 393.1 ($\text{M}^+ + 1$).

5

10 Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:
Theory: C 61.21, H 6.42, N 7.14.
Found : C 59.92, H 5.86, N 6.84.

Example 11a

15 Preparation of {4-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide
(enantiomer 1).

Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe wise to (+)-4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
20 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (300 mg, 0.79 mmol, prepared in example 1a) in CH_2Cl_2 (20 mL) while stirring under nitrogen at room temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This material was placed into dioxane (20 mL) and added dropwise to a stirring solution of 40% methylamine (5 mL) at room temperature and the mixture was stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced vacuum and the resulting oil was taken into methylene chloride and the organic layer was washed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield 271 mg as a semi-solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate

25

30

487
483

P-12964A

-70-

1:1 to yield the title compound (100 mg, 32%) as a white solid. Ion spray M.S. 391.2 ($M^+ - 1$).

Calculated for $C_{20}H_{25}N_2O_3SF \cdot 1/2 H_2O$:

Theory: C 59.82, H 6.52, N 6.98.

5 Found: C 59.69, H 6.29, N 6.81.

Example 11b

10 Preparation of {4-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide
(enantiomer 2).

Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe
wise to (-)-4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
15 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (300 mg, 0.79 mmol,
prepared in example 1a) in methylene chloride (15 mL) while stirring under
nitrogen at room temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette
initiating a foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this
temperature and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-
solid. This material was placed into dioxane (20 mL) and added dropwise to a
20 stirring solution of 40% methylamine (5 mL) at room temperature and the mixture
was stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under
reduced vacuum and the resulting oil was taken into methylene chloride and the
organic layer was washed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , filtered, and
concentrated under reduced vacuum to yield 391 mg as a solid. This material
25 was purified via recrystallization from hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title
compound (231 mg, 49%) as a white solid. Ion spray M.S. 391.4 ($M^+ - 1$).

Calculated for $C_{20}H_{25}N_2O_3SF \cdot 1/2 H_2O$:

Theory: C 59.82, H 6.52, N 6.98.

30 Found: C 59.78, H 6.53, N 6.89.

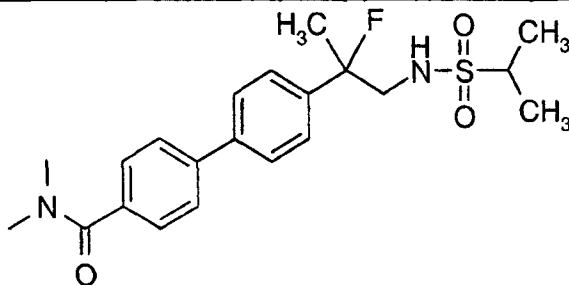
488
484

P-12964A

-71-

Example 12

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl]-N,N-dimethylcarboxamide.



5 Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe
wise to 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (150 mg, 0.40 mmol,
prepared in example 4) in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring under nitrogen at room
temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a
foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature
and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This
material was placed into THF (10 mL) and added dropwise to a stirring solution
of 40% dimethylamine in water (5mL) at room temperature and the mixture was
15 stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced
vacuum and the resulting oil was taken into CH₂Cl₂ and the organic layer was
washed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced
vacuum to yield 167 mg as an oil. This material was purified via silica gel
chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor
while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 1:1 to yield the
20 title compound (97 mg, 60%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 407.4 (M⁺ + 1).

Calculated for C₂₁H₂₇N₂O₃SF:
Theory: C 62.05, H 6.70, N 6.89.
Found : C 61.32, H 6.69, N 6.85.

25

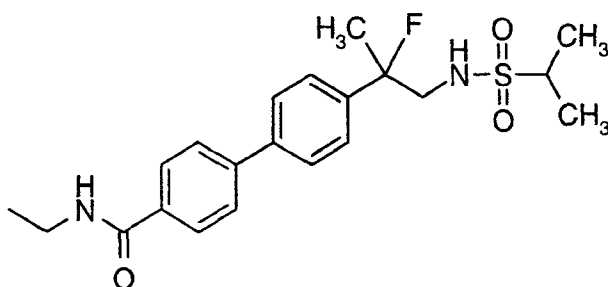
489
485

P-12964A

-72-

Example 13

Preparation of N-ethyl{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}carboxamide.



5 Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe
wise to 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (140 mg, 0.37 mmol,
prepared in example 4) in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring under nitrogen at room
temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a
foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature
and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This
material was placed into THF (10 mL) and added dropwise to a stirring solution
15 of 2.0 M ethylamine in THF (0.5mL) at room temperature and the mixture was
stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced
vacuum and the resulting oil was taken into CH₂Cl₂ and the organic layer was
washed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced
vacuum to yield 151 mg as an oil. This material was purified via silica gel
20 chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor
while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 1:1 to yield the
title compound (127 mg, 85%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 407.4 (M⁺ + 1).

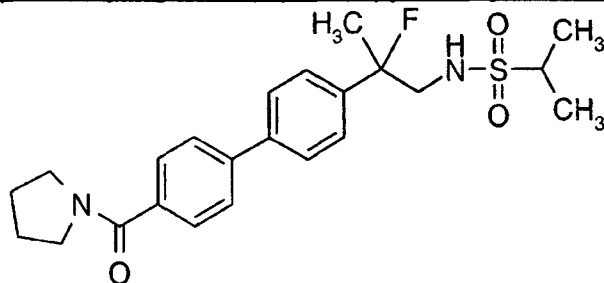
490
486

P-12964A

-73-

Example 14

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl pyrrolidinyl ketone.



- 5 Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe
wise to 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid (200 mg, 0.53 mmol,
prepared in example 4) in CH₂Cl₂ (15 mL) while stirring under nitrogen at room
temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a
10 foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature
and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This
material was placed into THF (10 mL) and added dropwise to a stirring solution
of 94 mg pyrrolidine in THF (10mL) at room temperature and the mixture was
stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced
15 vacuum and the resulting oil was taken into CH₂Cl₂ and the organic layer was
washed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced
vacuum to yield 271 mg as an oil. This material was purified via silica gel
chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor
while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the title
20 compound (141 mg, 62%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 433.3 (M⁺ + 1).

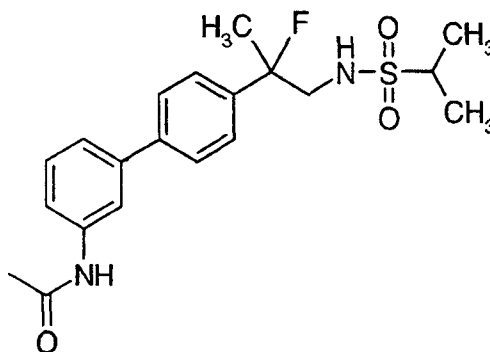
Calculated for C₂₃H₂₉N₂O₃SF:

Theory: C 63.86, H 6.76, N 6.48.

Found : C 62.93, H 6.40, N 5.95.

491
487Example 15

Preparation of N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}acetamide.



5

Into a 100 mL single-neck flask, 49 mg of acetyl chloride was added dropwise to 200 mg of {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 5) and 63 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 193 mg as a foam. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (121 mg, 54%) as a white foam. Ion spray M.S. 391.2 (M⁺-1).

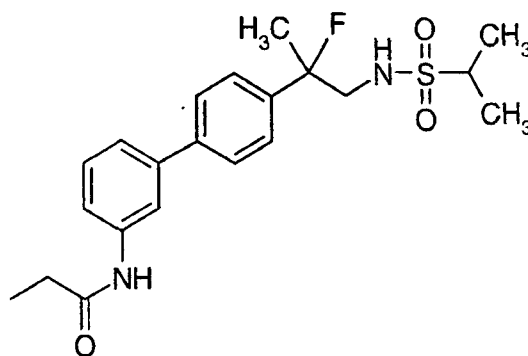
15

Calculated for: C₂₀H₂₅N₂O₃SF:
Theory: C 61.20, H 6.42, N 7.13.
Found : C 60.28, H 6.40, N 6.76.

20

492
488Example 16

Preparation of N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}propanamide.



5

Into a 100 mL single-neck flask, 58 mg of propynyl chloride was added dropwise to 200 mg of {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 5) and 63 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 256 mg as a foam. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (130 mg, 56%) as a white foam. Ion spray M.S. 405.5 (M⁺-1).

10

15

20

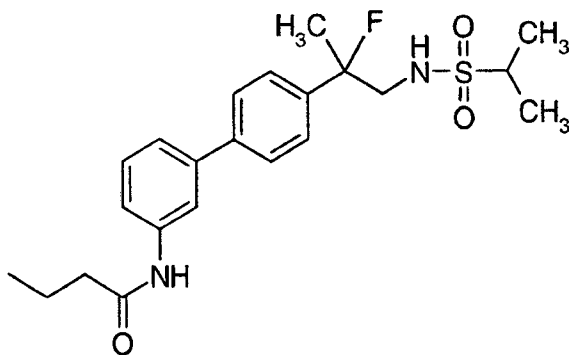
Calculated for: C₂₁H₂₇N₂O₃SF - 1/2H₂O:

Theory: C 60.69, H 6.79, N 6.74.

Found : C 60.95, H 6.49, N 6.77.

Example 17

Preparation of N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}butanamide.



5 Into a 100 mL single-neck flask, 71 mg of butyryl chloride was added dropwise to 200 mg {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 5) and 63 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room
10 temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 211 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron,
15 using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the title compound (130 mg, 54%) as a white foam. Ion spray M.S. 419.2 (M⁺-1).

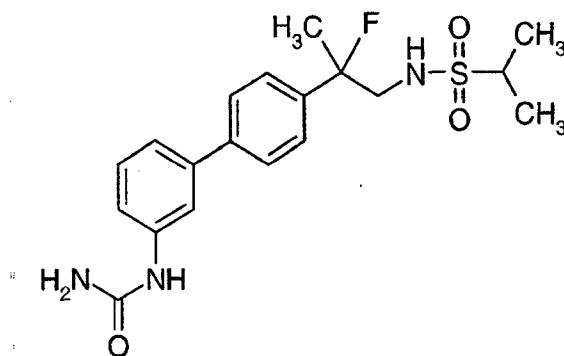
Calculated for: C₂₂H₂₉N₂O₃SF:

Theory: C 62.83, H 6.95, N 6.66.

20 Found: C 62.49, H 6.84, N 6.60.

494
490Example 18

Preparation of amino-N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}amide.



Into a 100-single neck flask, 0.1 mL of TFA in toluene (5 mL) was added dropwise to 200 mg {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 5) and 56 mg of sodium cyanate in toluene (15 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at 45°-50°C. The reaction was then heated to 80°C for 1 h. The solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced vacuum to yield a solid. This TFA salt was liberated with 1N NaOH and the desired product was extracted into methylene chloride. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 168 mg as a foam. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:9 to yield the title compound (77 mg, 34%) as a yellow foam. Ion spray M.S. 392.2 (M⁺-1).

Calculated for: C₁₉H₂₄N₃O₃SF·H₂O:

Theory: C 55.45, H 6.37, N 10.21.

Found : C 55.82, H 6.02, N 9.91.

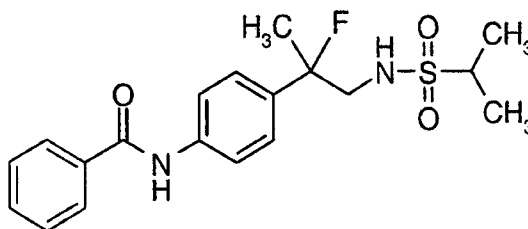
495
491

P-12964A

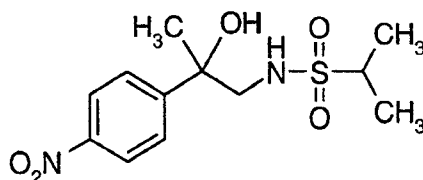
-78-

Example 19

Preparation of N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzamide.



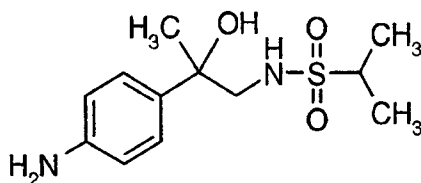
Preparation of [2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



In a 500 mL, 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 2.98 g. of propanesulfonyl chloride was added dropwise to 3.92 g. of 2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)propylamine and 3.19 g. of DBU in CH_2Cl_2 (200 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, reaction was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and the organic layer was washed two times with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Water's Prep 2000 and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the intermediate title compound (940 mg, 16%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 302.1 ($\text{M}^+ - 1$).

496
492

Preparation of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



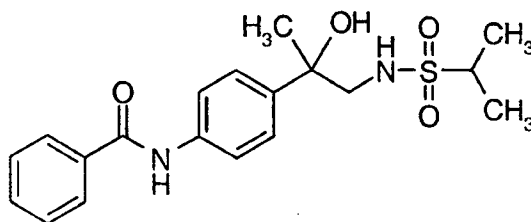
900 mg of [2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine and 1.2 equivalence of 10% Pd/C in ethyl acetate (50 mL) were subjected to a hydrogen atmosphere while shaking at 60 psi for 3 hours. Solution was filtered through a Celite® mat and the resulting filtrate was concentrated under reduced vacuum to yield 720 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the intermediate title compound (340 mg, 42%) as a tan solid. Ion spray M.S. 271.4 ($M^+ - 1$).

Calculated for $C_{12}H_{20}N_2O_3S$:

Theory: C 52.92, H 7.40, N 10.29

Found : C 53.26, H 7.40, N 10.11

Preparation of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]benzamide.



Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 77 mg of benzoyl chloride was added dropwise to 135 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine and 56 mg of triethylamine in THF (20 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H_2O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , and concentrated under reduced vacuum to yield 233 mg as a solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a

2000 micron rotor and eluting with a solvent of ethyl acetate to yield the intermediate title compound (151 mg, 80%) as a white solid. Ion spray M.S. 375.2 ($M^+ - 1$).

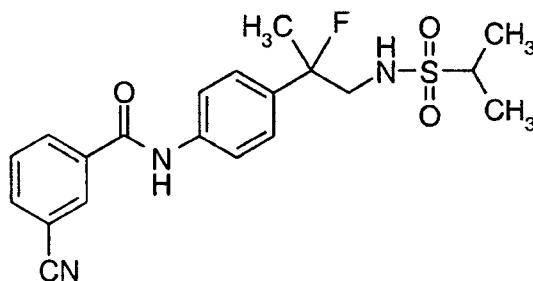
5 Preparation of final title compound.

Scheme XII, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 130 mg of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzamide in methylene chloride (5 mL) was added dropwise to 62 mg of DAST in methylene chloride (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with methylene chloride (25 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 136 mg as a white foam.. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the final title compound (79 mg, 60%) as a white solid. Yield = 60%. Ion spray M.S. 377.4 ($M^+ - 1$).

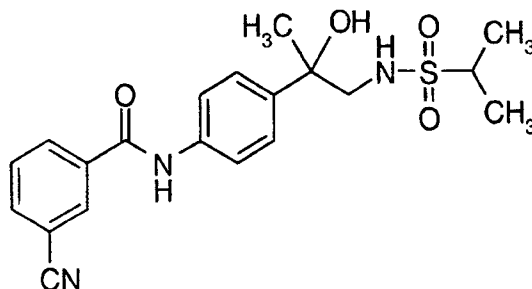
15 Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$:
Theory: C 60.30, H 6.13, N 7.31.
20 Found: C 60.20, H 6.05, N 7.30.

Example 20

25 Preparation of (3-cyanophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide.



Preparation of (3-cyanophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]carboxamide.



5 Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 91 mg of 3-
cyanobenzoyl chloride was added dropwise to 135 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-
hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 19) and 56 mg
of triethylamine in THF (20 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at
room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h.
10 The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted
into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over
K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 254 mg as a solid.
This material was purified via silica gel chromatography employing the
Chromatotron, using a 2000 micron rotor and eluting with a solvent of ethyl
15 acetate to yield the intermediate title compound (131 mg, 66%) as an oil. Ion
spray M.S. 400.1 (M⁺-1).

Calculated for: C₂₀H₂₃N₃O₄S:
Theory: C 59.83, H 5.77, N 10.47.
Found : C 61.33, H 5.64, N 10.19.

Preparation of final title compound.

25 Scheme XII, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and
thermometer, 110 mg of (3-cyanophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl]phenyl]carboxamide in methylene chloride (5
mL) was added dropwise to 48 mg of DAST in methylene chloride (5 mL) while
stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to
room temperature and diluted with methylene chloride (25 mL). This organic
layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced
vacuum to yield 110 mg as a tan solid. This material was purified via silica gel

chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the final title compound (62 mg, 62%) as a yellow solid. Ion spray M.S. 402.2 ($M^+ - 1$).

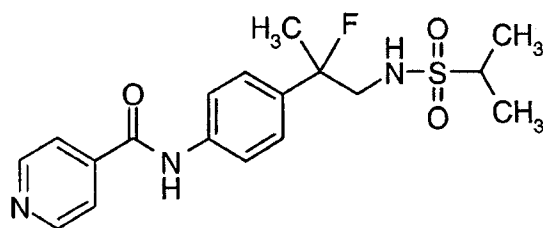
Calculated for $C_{20}H_{22}N_3O_3SF$:

Theory: C 59.54, H 5.49, N 10.41.

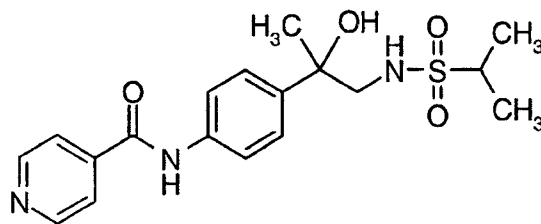
Found: C 58.74 H 5.29, N 10.03.

Example 21

Preparation of N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-4-pyridylcarboxamide.



Preparation of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-4-pyridylcarboxamide.



Scheme XII, Step A: [2-(4-aminophenyl)-2-

hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (350 mg, 1.3 mmol, prepared in example 19), isonicotinic acid (176 mg, 1 mmol), triethylamine (333 mg, 3.3 mmol), 4-dimethylamino pyridine (12.2 mg, DMAP), and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide HCl (298 mg, 1.6 mmol, DCC) were mixed together with methylene chloride (15 mL) in a 50 mL single neck flask and stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 64 hours. The solution was then poured into H_2O , and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , and concentrated under reduced vacuum to yield 471 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron,

500
496

P-12964A

-83-

using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 19:1 to yield the intermediate title compound (131 mg, 27%) as an oil. Ion spray M.S. 378.5 ($M^+ + 1$).

Calculated for: $C_{18}H_{23}N_3O_4S$:

5 Theory: C 57.27, H 6.14, N 11.13.

Found: C 57.75, H 5.97, N 11.05.

Preparation of final title compound.

10 Scheme XII, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 80 mg of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
 15 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-4-pyridylcarboxamide in methylene chloride (5 mL) was added dropwise to 0.1 mL of DAST in methylene chloride (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with methylene chloride (25 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 62.2 mg as a yellow solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 1000 micron rotor while eluting with a solvent of ethyl acetate to yield the final title compound (32 mg, 40%) as a pale yellow solid. Ion spray M.S. 380.4 ($M^+ + 1$).

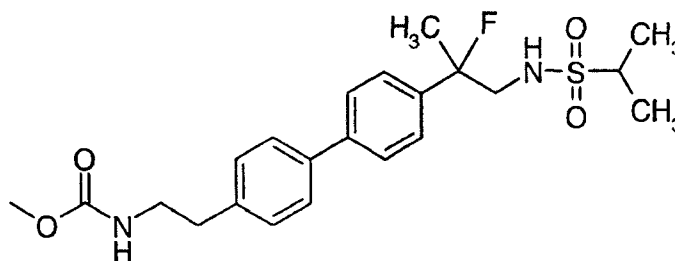
20 Calculated for $C_{18}H_{22}N_3O_3SF \cdot 1/2 H_2O$:

Theory: C 55.56, H 5.96, N 10.81.

Found: C 55.40, H 5.73, N 10.41.

Example 22

25 Preparation of N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-4-[2-
 (methoxycarbonylamino)ethyl]phenyl]carboxamide.

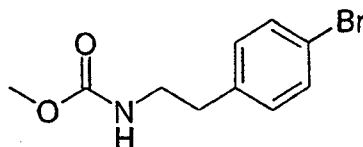


801
497

P-12964A

-84-

Preparation of N-[2-(4-bromophenyl)ethyl]methoxycarboxamide.



Into a 50 mL-single neck flask, 260 mg of methyl chloroformate in acetone (5mL) was added dropwise to 500 mg of 4-bromophenethyl amine and 291 mg of Na₂CO₃ in acetone (20 mL) while stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere. The reaction was then stirred overnight at this temperature. In the morning, the mixture was poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield the intermediate title compound (714 mg) as a white solid. This material was taken to the next reaction without further purification. Ion spray M.S. 259.2 (M⁺ + 1).

Preparation of final title compound.

Into a 100 mL- single neck flask, 285 mg of [2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 1), 200 mg of 4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolane (Dibron), and 215 mg of potassium acetate in DMF (15 mL) was stirred and degassed with argon for 10 minutes. Then, 15 mg of PdCl₂(dppf) was added portion wise and the reaction was stirred at 80°C under a nitrogen atmosphere for 2 hours. The reaction was then cooled to room temperature and 3.40 mg of N-[2-(4-bromophenyl)ethyl]methoxycarboxamide, 1.80 mL Na₂SO₃/H₂O, and an additional 15 mg of PdCl₂(dppf) was added all portion wise and the mixture was then heated to 80°C and stirred overnight. In the morning, the mixture was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 616 mg of a dark oil. This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 9:1. Collection of the bottom spot provided the

final title compound (55 mg, 17%) as a slowly crystallizing oil. Ion spray M.S.

435.3 ($M^+ - 1$).

Calculated for: $C_{22}H_{29}N_2O_4SF$:

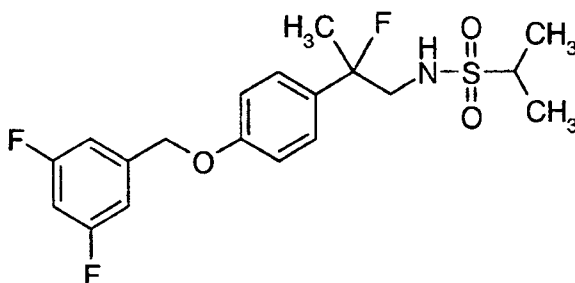
Theory: C 60.53, H 6.70, N 6.42.

5 Found: C 60.52, H 6.77, N 6.06.

Example 23

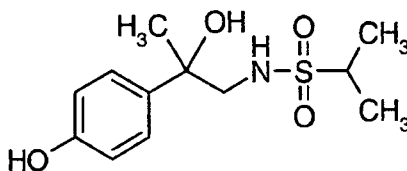
Preparation of (2-{4-[3,5-difluorophenyl)methoxy]phenyl}-2-fluoropropyl)[(methylethyl)sulfonyl]amine.

10



Preparation of [2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.

15



20

Into a 50 mL-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer was placed 1.0 gm. Of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 19) and 4.06 gm of 48% HBF_4 in H_2O (20 mL) at $0^\circ C$. The reaction was then stirred at this temperature for 30 minutes. 0.26 gm of sodium nitrite was then added portion wise to the mixture and stirring at this temperature continued for an additional 30 minutes. The reaction was then slowly heated to $70^\circ C$ and stirred at this temperature for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature and the solution was taken to pH 12 with 1 N NaOH and the solution was filtered. The filtrate was then taken to pH 3.0 with 1 N HCl and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 1.20 gm of a dark oil.

25

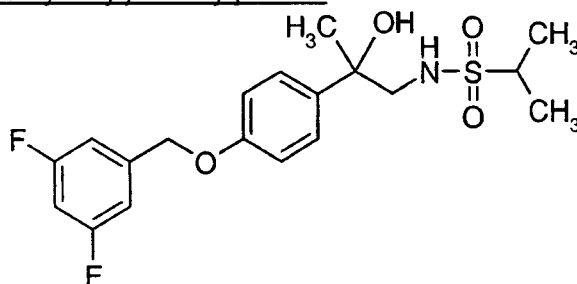
523
499

P-12964A

-86-

This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of methylene chloride/ethyl acetate 9:1. Collection of the bottom spot provided the intermediate title compound (200 mg, 20%) as a slowly crystallizing oil. Ion spray
5 M.S. 272.4 (M⁺-1).

Preparation of (2-{4-[(3,5-difluorophenyl)methoxy]phenyl}-2-hydroxypropyl)[(methylethyl)sulfonyl]amine.



10 Scheme XI, Step A: Into a 100 mL-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 200 mg of [2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine in DMF (5 mL) was added dropwise to 35 mg of NaH in DMF (20 mL) while stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere. After stirring at this temperature for 30 minutes,
15 153 mg of 3,5-difluorobenzyl bromide in DMF (5 mL) was added dropwise followed by the addition of 92 mg of NaI portion wise. The reaction was then heated at 100°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under
20 reduced vacuum to yield 410 mg of a brown oil. This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1. Collection of the bottom spot provided the intermediate title compound (70 mg, 24%) as an oil. Ion spray M.S. 398.1 (M⁺-1).

25

Preparation of final title compound.

Scheme XI, Step B: Into a 25-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 70 mg of (2-{4-[(3,5-difluorophenyl)methoxy]phenyl}-2-

504
500

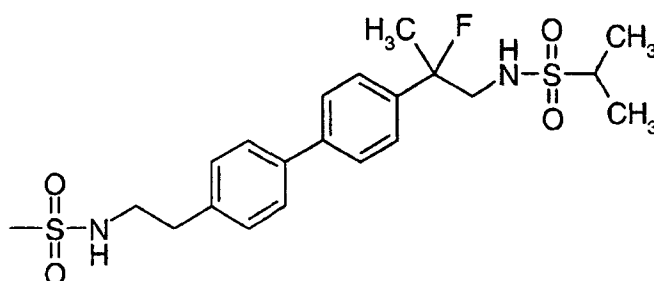
P-12964A

-87-

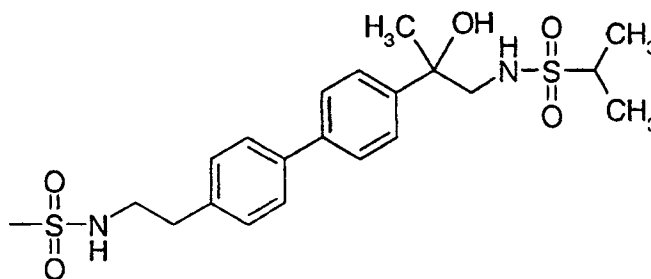
hydroxypropyl)[(methylethyl)sulfonyl]amine in methylene chloride (5 mL) was added dropwise to 0.1 mL DAST in methylene chloride (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with methylene chloride (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 64 mg of an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 1000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to provide the final title compound (45 mg, 63%) as an orange oil. Ion spray M.S. 401.3 (M⁺).

Example 24

Preparation of {2-fluoro-2-[4-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



Preparation of {2-hydroxy-2-[4-(4-{2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme VI, Step A: [2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (383 mg, 100 mmol, intermediate prepared in example 1), BOC-4-(ethyl)methyl-phenyl boronic acid (688 mg, 200 mmol), potassium carbonate (276 mg, 200 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol), and dioxane/water (60 mL, 3:1)

5 were mixed together in a 250 mL single neck flask and stirred at 90°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced pressure to yield a 3 spot material as a viscous oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the intermediate title compound (383 mg, 72%, bottom spot) as an oil. Ion spray M.S. 453 (M* - 1).

10 Calculated for C₂₁H₃₀N₂O₅S₂:
Theory: C 55.48, H 6.65, N 6.16.
Found : C 55.11, H 6.48, N 6.04.

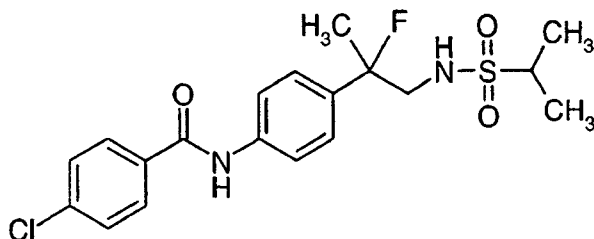
Preparation of final title compound.

15 Scheme VI, Step B: Into a 50-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 383 mg of {2-hydroxy-2-[4-(4-{2-
[(methylsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine in methylene chloride (5 mL) was added dropwise to 0.1 mL DAST in methylene chloride (20 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The
20 reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with methylene chloride (50 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield
25 the final title compound (228 mg, 56%) as an oil. Ion spray M.S. 455 (M* - 1).

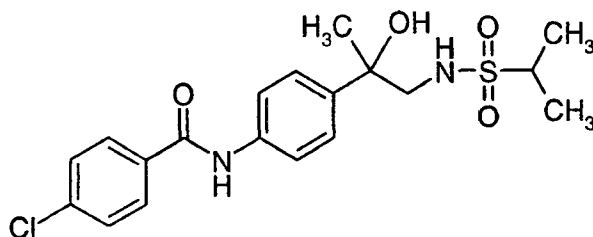
Calculated for C₂₁H₂₉N₂O₄S₂F:
Theory: C 55.24, H 6.41, N 6.13.
Found : C 55.05, H 6.41, N 6.10.

Example 25

Preparation of (4-chlorophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
[[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]carboxamide.



Preparation of (4-chlorophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
[[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]carboxamide.



- 10 Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 142 mg of 4-chlorobenzoyl chloride was added dropwise to 200 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl]((methylethyl)sulfonyl)amine (prepared in example 19) and 83 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h.
- 15 The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 310 mg as a white solid. This material was purified via recrystallization from hexane-ethyl acetate 1:1 to yield intermediate title compound (165 mg, 54%) as a white solid. Ion
- 20 spray M.S. 409.2 (M⁺-1).

Calculated for C₁₉ H₂₃ N₂ O₄ S Cl:

Theory: C 55.53, H 5.64, N 6.82.

Found: C 55.33, H 5.47, N 6.75.

25 Preparation of final title compound.

Scheme XII, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 100 mg of (4-chlorophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-

507
503

P-12964A

-90-

5 [[[methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]carboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.03 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 108 mg as a foam. This material was triturated in hexane/ethyl acetate 19:1 for ½ h and then filtered to yield the final title compound (90 mg, 87%) as a tan solid. Ion spray M.S. 413.1 (M⁺).

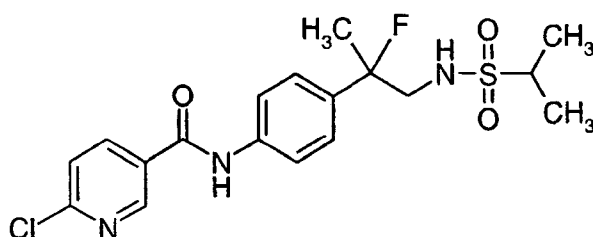
Calculated for: C₁₉H₂₂N₂O₃SFCl-1/2 H₂O:

10 Theory: C 54.08, H 5.49, N 6.64.

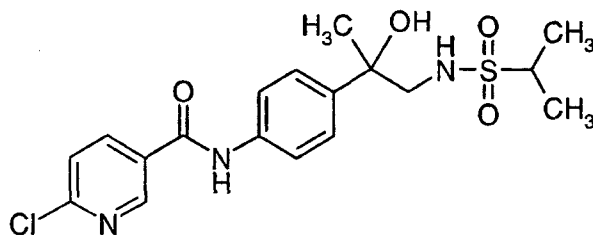
Found : C 53.91, H 5.28, N 6.75.

Example 26

15 Preparation of (6-chloro(3-pyridyl))-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-[[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]carboxamide.



20 Preparation of (6-chloro(3-pyridyl))-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-[[[(methylethyl)sulfonyl]amino]ethyl]phenyl]carboxamide.



25 Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 142 mg of 6-chloronicotinoyl chloride was added dropwise to 200 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl]((methylethyl)sulfonyl)amine (prepared in example 19) and 83 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted

508
504

into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 294 mg as a white solid. This material was purified via recrystallization from ethyl acetate to yield the intermediate title compound (161 mg, 53%) as a white solid. Ion spray M.S.

5 412.1 (M⁺-1).

Calculated for C₁₈ H₂₂ N₃ O₄ S Cl:
Theory: C 52.49, H 5.38, N 10.20.
Found: C 51.94, H 5.20, N 9.87.

10 Preparation of final title compound.

Scheme XII, Step B: Into a 25-3n flask fitted with a stirrer and thermometer, 100 mg of (6-chloro(3-pyridyl))-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
15 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.03 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 118 mg as a foam.

This material was triturated in hexane/ethyl acetate 19:1 for ½ h and then filtered to yield the final title compound (80 mg, 81%) as a white solid. Ion spray

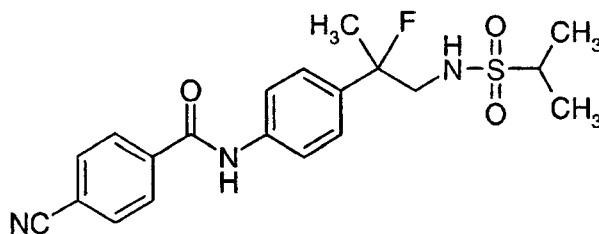
20 M.S. 414.1 (M⁺).

Calculated for: C₁₈H₂₁N₃O₃SFCl:
Theory: C 52.23, H 5.11, N 10.15.
Found: C 52.49, H 5.26, N 9.75.

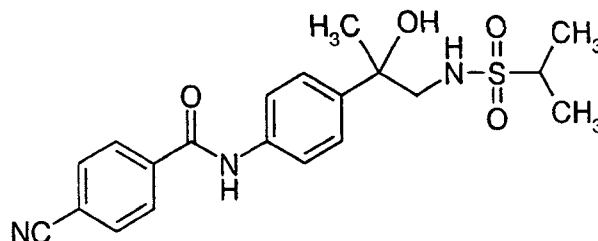
25

Example 27

Preparation of (4-cyanophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide.



Preparation of (4-cyanophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]carboxamide.



- 5 Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 135 mg of 4-cyanobenzoyl chloride was added dropwise to 200 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 19) and 83 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h.
- 10 The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 294 mg as a white solid. This material was purified via recrystallization from ethyl acetate/hexane 2:1 to yield intermediate title compound (131 mg, 55%) as a white solid.
- 15 spray M.S. 400.2 (M⁺-1).

Calculated for C₂₀ H₂₃ N₃ O₄ S :
Theory: C 59.83, H 5.77, N 10.46.
Found: C 59.00, H 5.53, N 10.27.

20 Preparation of final title compound.

- Scheme XII, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 100 mg of (4-cyanophenyl)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl]phenyl]carboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.03 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -78°C under
- 25 a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 107 mg as a yellow solid. This material was triturated in hexane/ethyl acetate 19:1 for ½ h and then filtered to yield the final title compound (65 mg, 65%) as a tan solid.
- 30 spray M.S. 404.1 (M⁺+1).

Calculated for: $C_{20}H_{22}N_3O_3SF \cdot 1/2 H_2O$:

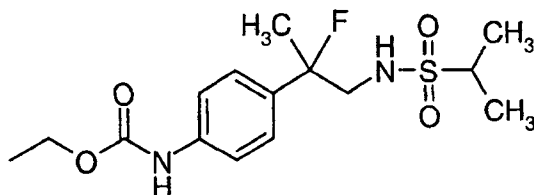
Theory: C 58.23, H 5.62, N 10.18.

Found: C 58.36, H 5.37, N 10.16.

5

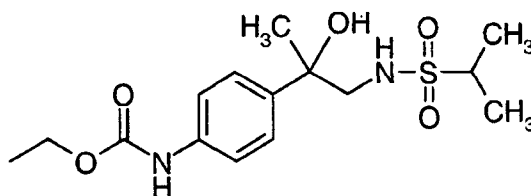
Example 28

Preparation of ethoxy-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide.



10

Preparation of ethoxy-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide.



Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 89 mg of ethyl
15 chloroformate was added dropwise to 200 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-
hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 19) and 83 mg
of triethylamine in THF (25 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at
room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h.
The mixture was then poured into H_2O and the desired product was extracted
20 into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H_2O , dried over
 K_2CO_3 , and concentrated under reduced vacuum to yield 317 mg as an oil. This
material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron
while using a 4000 micron rotor and eluting with an isocratic solvent of
methylene chloride/ethyl acetate 7:3 to yield intermediate title compound (200
25 mg, 78%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 343.2 (M^+-1).

Calculated for $C_{15}H_{24}N_2O_5S$:

Theory: C 52.30, H 7.02, N 8.13.

Found: C 52.01, H 6.98, N 7.95.

871
507Preparation of final title compound.

Scheme XII, Step B: Into a 25 mL, 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 175 mg of ethoxy-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
5 {{{(methylethyl)sulfonyl}amino}ethyl)phenyl]carboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.04 mL DAST in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 181 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography
10 employing the Chromatotron, using a 2000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the final title compound (101 mg, 57%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 345.1 (M⁺-1).

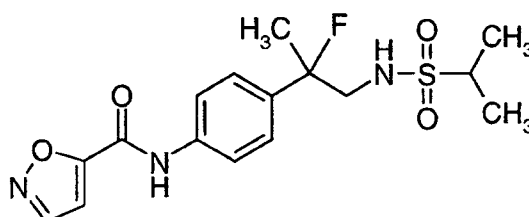
Calculated for: C₁₅H₂₃N₂O₄SF:

Theory: C 52.01, H 6.69, N 8.09.

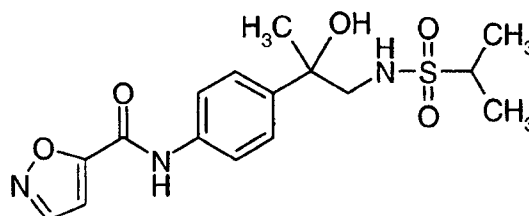
15 Found : C 51.82, H 6.64, N 8.22.

Example 29

20 Preparation of N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{{{(methylethyl)sulfonyl}amino}ethyl)phenyl]isoxazol-5-ylcarboxamide.



Preparation of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{{{(methylethyl)sulfonyl}amino}ethyl)phenyl]isoxazol-5-ylcarboxamide.



25

Scheme XII, Step A: Into a 100 mL single-neck flask, 159 mg of isoxazole-5-carbonyl chloride was added dropwise to 300 mg of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][{(methylethyl)sulfonyl}amine (prepared in example

512
508

P-12964A

-95-

19) and 122 mg of triethylamine in THF (35 mL) while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature for 2 h. The mixture was then poured into H₂O and the desired product was extracted into ethyl acetate. The organic layer was backwashed
5 once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 416 mg as a solid. This material was purified via recrystallization from ethyl acetate/hexane 1:1 to yield intermediate title compound (207 mg, 51%) as a white solid. Ion spray M.S. 366.1 (M⁺-1).

10 Calculated for C₁₆ H₂₁ N₃ O₅ S
Theory: C 52.30, H 5.76, N 11.43.
Found: C 52.25, H 5.80, N 11.25.

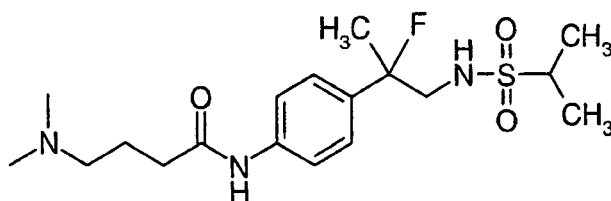
Preparation of final title compound.

Scheme XII, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and
15 thermometer, 200 mg of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]isoxazol-5-ylcarboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.07 mL DAST in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed
20 with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 321 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 2000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield the final title compound (187 mg, 94%) as a semi-solid. Ion spray M.S. 368.2 (M⁺-1).

25 Calculated for: C₁₆H₂₀N₃O₄SF:
Theory: C 52.02, H 5.46, N 11.37.
Found : C 51.70, H 5.59, N 10.88.

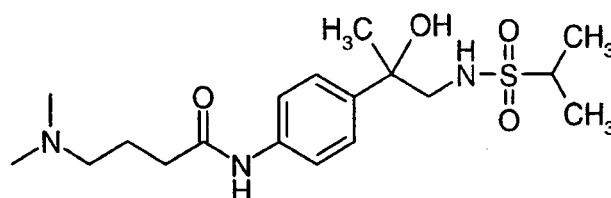
Example 30

Preparation of 4-(dimethylamino)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]butanamide.



5

Preparation of 4-(dimethylamino)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]butanamide.



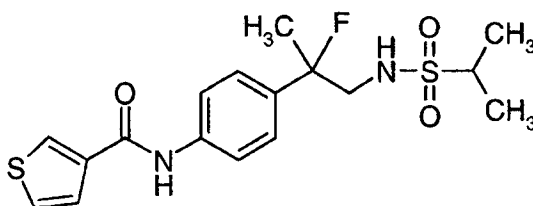
- 10 Into a 50 mL single-neck flask, 1 mL of oxalyl chloride was added syringe
wise to 306 mg of 4-(dimethylamino)butyric acid hydrochloride in CH₂Cl₂ (20 mL)
while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. Then at this
temperature, 1 drop of DMF was added by pipette and the mixture began to
foam. The reaction was allowed to stir at this temperature for 1 h and was then
15 concentrated under reduced vacuum to yield a yellow solid. This solid was
added portion wise to a 100 mL single-neck flask containing 460 mg of [2-(4-
aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example
19) and 183 mg of triethylamine in THF (25 mL) while stirring at room
temperature under a nitrogen atmosphere. After 2 h at this temperature, the
20 mixture was concentrated under reduced vacuum and the resulting solid was
taken into ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O,
dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 794 mg as
an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the
Chromatotron while using a 4000 micron rotor and eluting with an isocratic
25 solvent of methanol/1% NH₄OH to yield intermediate title compound (350 mg,
51%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 385 (M*).

514
510Preparation of final title compound.

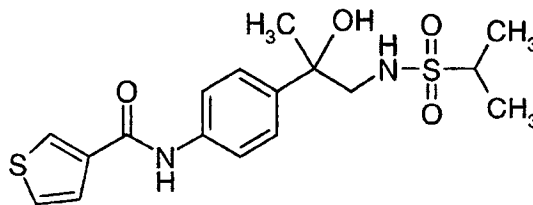
Scheme I, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 335 mg of 4-(dimethylamino)-N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
5 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]butanamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.11 mL DAST in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield
10 160 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 2000 micron rotor and eluting with a solvent of methanol/1% NH₄OH to yield the final title compound (100 mg, 30%) as a semi-solid. Ion spray M.S. 388.0 (M⁺+1).

Example 31

15 Preparation of N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-3-thienylcarboxamide.



20 Preparation of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-3-thienylcarboxamide.



Scheme XII, Step A: [2-(4-aminophenyl)-2-
hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (300 mg, 1.1 mmol, prepared in
25 example 19), 3-thiophenecarboxylic acid (169 mg, 1.2 mmol), triethylamine (333 mg, 3.0 mmol), 4-dimethylaminopyridine (15 mg, DMAP), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide-HCl (260 mg, 1.2 mmol) and

methylene chloride (25 mL) were mixed together in a 50 mL single neck flask and stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 64 hours. The solution was then poured into H₂O, and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced vacuum to yield 634 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron, using a 4000 micron rotor and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield intermediate title compound (151 mg, 36%) as a white solid. Ion spray M.S. 381.1 (M⁺+1).

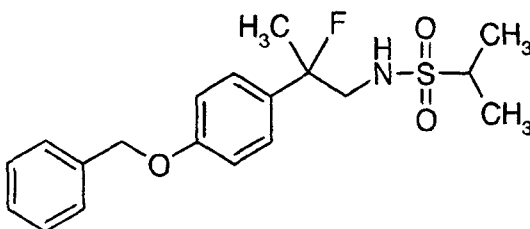
- 10 Calculated for: C₁₇H₂₂N₂O₄S₂:
Theory: C 53.38, H 5.80, N 7.32.
Found : C 53.29, H 5.79, N 7.39.

Preparation of final title compound.

- 15 Scheme XII, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 100 mg of N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-3-thienylcarboxamide in CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to 0.03 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room
20 temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 111 mg as a foam. This material was triturated in hexane/ethyl acetate 19:1 for ½ h and then filtered to yield the final title compound (80 mg, 70%) as a white solid. Ion spray M.S. 385.1 (M⁺+1).
- 25 Calculated for: C₁₇H₂₁N₂O₃S₂F:
Theory: C 53.11, H 5.51, N 7.29.
Found : C 52.93, H 5.44, N 7.15.

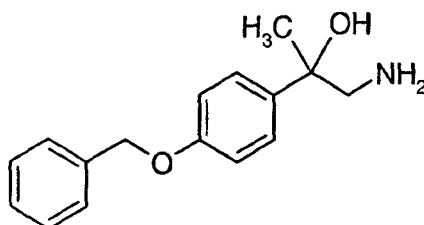
516
512Example 32

Preparation of 2-fluoro-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propyl[(methylethyl)sulfonyl]amine.



5

Preparation of 1-amino-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propan-2-ol.



- Into a 100 mL single-neck flask, 50 mL of trimethylsilyl cyanide was added dropwise to 26 g of 4'-benzyloxacetophenone and 3.9 g of zinc iodide while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature overnight. In the morning, the mixture was diluted with methylene chloride (100 mL) and the organic layer was backwashed once with sat. Na_2HCO_3 , dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 23.25 g. as an orange oil. Because of possible stability problems, this material was used immediately and placed into 300 mL THF in a 1000 mL single-neck flask. While stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere, 100 mL of BH_3 -THF complex was added syringe wise and the reaction was stirred overnight. In the morning, 10 mL of con. hydrochloric acid was added dropwise at room temperature and severe foaming was present. The mixture was then concentrated under reduced vacuum. The resulting HCl salt was liberated while being stirred in 1N NaOH and the free amine was extracted into ethyl acetate. This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 24.31 g. as a semi-solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Water's prep. 2000 and eluting with a gradient solvent of methylene chloride/methanol 9:1 to

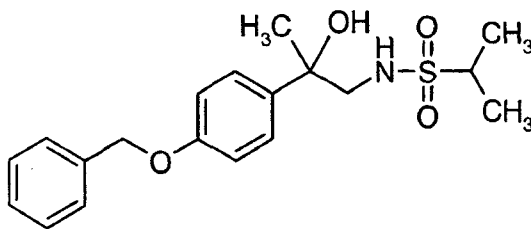
methanol/1% NH₄OH to yield intermediate title compound (8.61 g, 27%) as a white solid. (FD) M.S. 256.9 (M⁺).

Calculated for: C₁₆H₁₉NO₂:

Theory: C 74.68, H 7.44, N 5.44.

5 Found: C 74.20, H 7.29, N 5.44.

Preparation of {2-hydroxy-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



10

Scheme I, Step A: In a 1000 mL-3n flask fitted with a stirrer and thermometer, 5.69 g. of propanesulfonyl chloride was added dropwise to 8.60 g. of 1-amino-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propan-2-ol and 6.21 g. of DBU in THF (300 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was
15 allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, reaction was concentrated under reduced vacuum. The resulting oil was taken into ethyl acetate and the organic layer was washed two times with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 10.2 g. as a solid. This material was purified via silica gel chromatography employing
20 the Water's prep. 2000 and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 9:1 to yield intermediate title compound (6.14 g, 50%) as a white solid. Ion spray M.S. 362.2 (M⁺ - 1).

Calculated for: C₁₉H₂₅NO₄S:

Theory: C 62.79 H 6.93, N 3.85.

25 Found: C 62.85, H 6.89, N 3.88.

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 400 mg of {2-hydroxy-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine in CH₂Cl₂ (5 mL) was
30 added dropwise to 0.1 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature

514 578

P-12964A

-101-

and diluted with CH_2Cl_2 (25 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 340 mg as a yellow oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the final title compound (271 mg, 68%) as a semi-solid. Ion spray M.S. 364.2 ($\text{M}^+ - 1$).

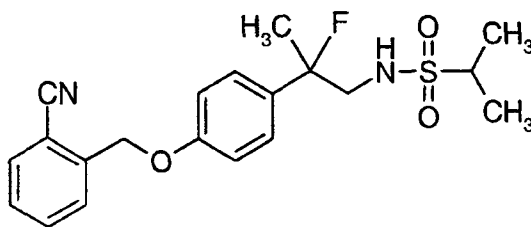
Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{SF}$:

Theory: C 62.44, H 6.62, N 3.83.

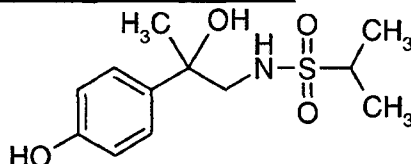
Found: C 62.39, H 6.58, N 3.92.

Example 33

Preparation of 2-[[4-(1-fluoro-1-methyl-2-[(methylethyl)sulfonyl]amino)ethyl]phenoxy]methyl]benzenecarbonitrile.



Preparation of [2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



3.00 g of {2-hydroxy-2-[4-

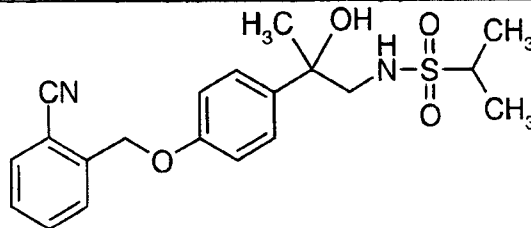
(phenylmethoxy)phenyl]propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (prepared in example 32) and 3.10 g. of 10% Pd/C in ethyl acetate (300 mL) were subjected to a hydrogen atmosphere while shaking at 60 psi's for 4 hours. Solution was filtered through a Celite mat and the resulting filtrate was concentrated under reduced vacuum to yield intermediate title compound (2.48 g, 100%) as a foam. This material slowly crystallized and was used without further purification. Ion spray M.S. 272.1 ($\text{M}^+ - 1$).

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$:

Theory: C 51.03, H 7.14, N 4.96

Found: C 51.20, H 7.21, N 4.71

Preparation of 2-[[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
 (((methylethyl)sulfonyl)amino)ethyl)phenoxy]methyl]benzenecarbonitrile.



- 5 Scheme XI, Step A: Into a 250 mL-3 neck flask fitted with a stirrer and
 thermometer, 400 mg of [2-hydroxy-2-(4-
 hydroxyphenyl)propyl]((methylethyl)sulfonyl)amine in DMF (10 mL) was added
 dropwise to 40 mg of NaH in DMF (30 mL) while stirring at room temperature
 under a nitrogen atmosphere. After stirring at this temperature for 30 minutes,
 10 290 mg of alpha-bromo 2-cyanotoluene in DMF (10 mL) was added dropwise
 followed by the addition of 184 mg of NaI portion wise. The reaction was then
 heated at 100°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and
 poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. This
 organic layer was washed with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under
 15 reduced vacuum to yield 612 mg of a brown oil. This material was purified via
 silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron
 rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield intermediate
 title compound (161 mg, 28%) as a viscous oil. . Ion spray M.S. 387.9 (M⁺-1).

Calculated for C₂₀H₂₄N₂O₄S:

- 20 Theory: C 61.84, H 6.23, N 7.21
 Found : C 59.83, H 5.65, N 7.36

Preparation of final title compound.

- 25 Scheme XI, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and
 thermometer, 150 mg of 2-[[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
 {((methylethyl)sulfonyl)amino)ethyl)phenoxy]methyl]benzenecarbonitrile in CH₂Cl₂
 (5 mL) was added dropwise to 0.06 mL DAST in CH₂Cl₂ (5 mL) while stirring at -
 78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room
 temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed
 30 with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield

520
516

P-12964A

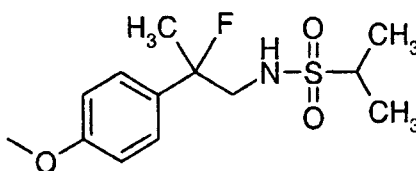
-103-

157 mg as a yellow oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 9:1 to yield the final title compound (91 mg, 60%) as a solid. Ion spray M.S. 389.2 ($M^+ - 1$).

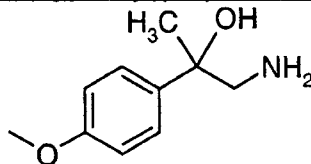
- 5 Calculated for $C_{20}H_{23}N_2O_3SF$:
Theory: C 61.52, H 5.94, N 7.17.
Found: C 61.16, H 5.93, N 7.14.

Example 34

- 10 Preparation of [2-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



Preparation of 1-amino-2-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol.



- 15 Into a 100 mL single-neck flask, 28.5 mL of trimethylsilyl cyanide was added dropwise to 10 g of 4'-methoxyacetophenone and 2.28 g of zinc iodide while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was allowed to stir at this temperature overnight. In the morning, the mixture was diluted with methylene chloride (100 mL) and the organic layer was backwashed
- 20 once with sat. Na_2HCO_3 , dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced vacuum to yield 13 g. as a tan oil. Because of possible stability problems, this material was used immediately and placed into 200 mL THF in a 500 mL single-neck flask. While stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere, 70 mL of BH_3 -THF complex was added syringe wise and the reaction was stirred
- 25 overnight. In the morning, 10 mL of concentrated hydrochloric acid was added dropwise at room temperature and severe foaming was present. The mixture was then concentrated under reduced vacuum. The resulting HCl salt was liberated while being stirred in 1N NaOH and the free amine was extracted into ethyl acetate. This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and

521
51A

P-12964A

-104-

concentrated under reduced vacuum to yield 7.31 g. of a 2 spot material. This material was purified via silica gel chromatography employing the Water's prep. 2000 and eluting with a solvent of methylene chloride/methanol 9:1 to yield intermediate title compound (3.01 g, 24%) as an oil as the top spot. (FD) M.S.

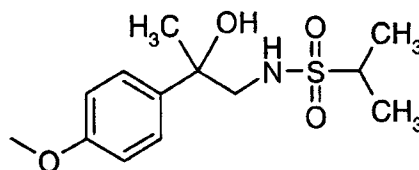
5 180.3 ($M^+ - 1$).

Calculated for: $C_{10}H_{15}NO_2$

Theory: C 66.27, H 8.34, N 7.73.

Found : C 64.46, H 7.94, N 7.50.

10 Preparation of [2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine.



Scheme I, Step A: In a 500 mL-3n flask fitted with a stirrer and
15 thermometer, 2.53 g. of propanesulfonyl chloride was added dropwise to 3.00 g. of 1-amino-2-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol and 2.70 g. of DBU in THF (200 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, reaction was concentrated under reduced vacuum. The resulting oil
20 was taken into ethyl acetate and the organic layer was washed two times with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 3.61 g. as a solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Water's prep. 2000 and eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 9:1 to yield intermediate title compound (2.71 g, 57%) as a white solid. Ion spray M.S.
25 286.2 ($M^+ - 1$).

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 1.00 gm. of [2-hydroxy-2-(4-
30 methoxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine in CH_2Cl_2 (5 mL) was added dropwise to 0.41 mL DAST in CH_2Cl_2 (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature

P-12964A

-105-

and diluted with CH_2Cl_2 (25 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield 1.07 g. as a yellow oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of

5 hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the final title compound (851 mg, 85%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 288.1 ($\text{M}^+ - 1$).

Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SF}$:

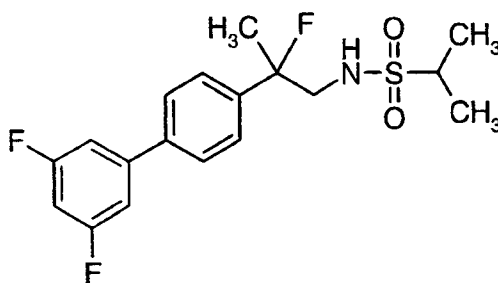
Theory: C 53.96, H 6.97, N 4.84.

Found: C 53.16, H 6.76, N 4.81.

10

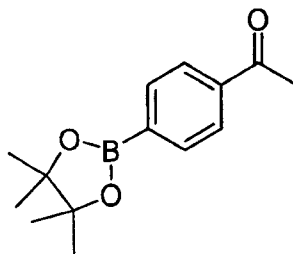
Example 35

Preparation of {2-[4-(3,5-difluorophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



15

Preparation of:



Into a 500 mL single-neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 10.0 g. of 4'-iodoacetophenone, 1.0 g. of $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, and 17 mL triethylamine were

20 placed in Dioxane (160 mL) and stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere. This solution was then degassed with nitrogen for 15 minutes, followed by the addition of 8.8 mL pinacol borane syringe wise. Addition was exothermic and the solution turned dark immediately. The reaction was then heated at 85°C for 6 h. The mixture was then cooled to room temperature and

25 poured into H_2O and the desired product was extracted with ether. This organic

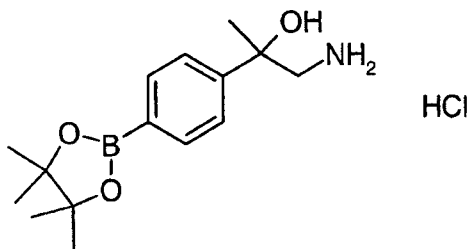
822
519

P-12964A

-106-

layer was washed with H₂O, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield a white solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the Water's prep. 2000 and eluting with hexane/ethyl acetate 19:1 to yield intermediate title compound, acetophenone derivative, (6.4 g, 64%) as a white powder.

Preparation of:



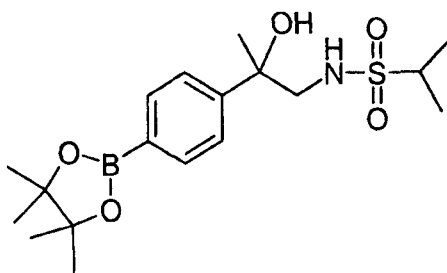
Into a 25 mL single-neck flask, 1.6 mL of trimethylsilyl cyanide was added dropwise to 1.0 g. of the acetophenone derivative prepared directly above and 131 mg of zinc iodide while stirring under a nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction was then stirred overnight at this temperature. In the morning the mixture was diluted with methylene chloride (25 mL) and the organic layer was backwashed once with sat. Na₂HCO₃, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 910 mg as a semi-solid. Because of possible stability problems, this material was used immediately and placed into 20 mL THF in a 100 mL single-neck flask. While stirring at room temperature under a nitrogen atmosphere, 4 mL of BH₃-DMS complex was added syringe wise and the reaction was refluxed for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and 2 mL of con. hydrochloric acid was added dropwise at room temperature and severe foaming was present. The mixture was diluted with ether (50mL) and the reaction was stirred for an additional hour. The precipitate that formed was collected by filtration to yield intermediate title compound, amine derivative, (910 mg, 72%) as a white powder as the HCl salt.

523
520

P-12964A

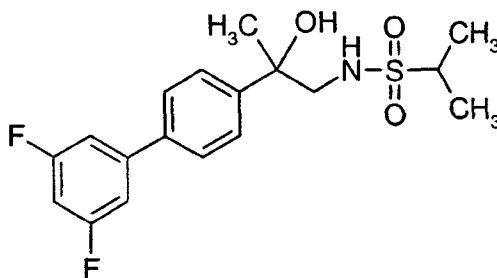
-107-

Preparation of:



In a 250 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 1.05 g. of propanesulfonyl chloride was added dropwise to 2.10 g. of the amine derivative prepared directly above, and 2.14 g. of DBU in THF (60 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, reaction was concentrated under reduced vacuum. The resulting oil was taken into ethyl acetate and the organic layer was washed two times with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 600 mg as an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 3:2 to yield intermediate title compound, sulfonyl derivative, (250 mg, 10%) as an oil. Ion spray M.S. 382.2 (M⁺ - 1).

Preparation of {2-[4-(3,5-difluorophenyl)phenyl]-2-hydroxypropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine.



The sulfonyl derivative prepared directly above (250 mg, 0.65 mmol), 1-bromo-3,5-difluorobenzene (138 mg, 0.71 mmol), sodium carbonate (1.1 mL of a 2.0 M solution, 1.4 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (50 mg, 0.65 mmol), and dioxane (10 mL) were mixed together in a 50 mL single neck flask and stirred at 70°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room

524
521

P-12964A

-108-

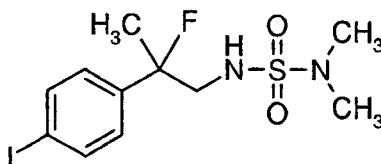
temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced pressure to yield 286 mg of a viscous oil. This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 1:1 to yield intermediate title compound (73 mg, 31%, top spot) as a clear oil. Ion spray M.S. 368.2 (M⁺ - 1).

Preparation of final title compound.

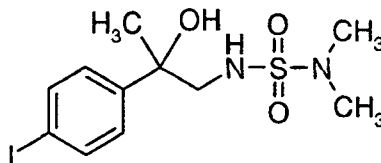
10 Scheme I, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 22 mg of {2-[4-(3,5-difluorophenyl)phenyl]-2-hydroxypropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine in CH₂Cl₂ (2 mL) was added dropwise to 0.01 mL DAST in CH₂Cl₂ (3 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield 18.4 mg as a yellow oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 1000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 7:3 to yield the final title compound (12 mg, 52%) as a viscous oil. Ion spray M.S. 370.2 (M⁺-1).

Example 36

Preparation of [(dimethylamino)sulfonyl][2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl]amine.



Preparation of [(dimethylamino)sulfonyl][2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl]amine.



525
522

P-12964A

-109-

Scheme X, Step A: In a 500 mL-3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 358 mg of dimethylsulfamoyl chloride was added dropwise to 554 mg of 1-amino-2-(4-iodophenyl)propan-2-ol (intermediate prepared in example 1) and 380 mg of DBU in THF (125 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight at this temperature. In the morning, reaction was concentrated under reduced vacuum. The resulting oil was taken into ethyl acetate and the organic layer was washed two times with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 3:1 to yield intermediate title compound (257 mg, 33%) as a white solid. (Fd) M.S. 384 (M*).

Calculated for: C₁₁H₁₇N₂O₃SI:
Theory: C 34.39, H 4.46, N 7.29.
Found : C 33.25, H 4.24, N 6.80.

Preparation of final title compound.

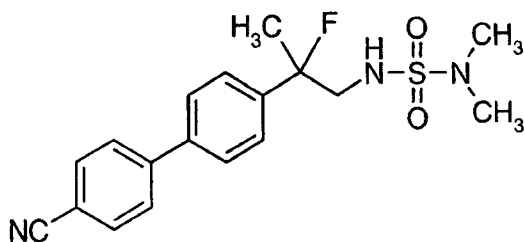
Scheme X, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 257 mg of [(dimethylamino)sulfonyl][2-hydroxy-2-(4-iodophenyl)propyl]amine in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise to 0.08 mL DAST in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced vacuum to yield a yellow oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 3:1 to yield the final title compound (147 mg, 57%) as a white solid; m.p. 115°-117°C. Ion spray M.S. 385 (M*+1).

Calculated for: C₁₁H₁₆N₂O₂SI:
Theory: C 34.21, H 4.18, N 7.25.
Found : C 34.04, H 4.41, N 7.59.

526
523

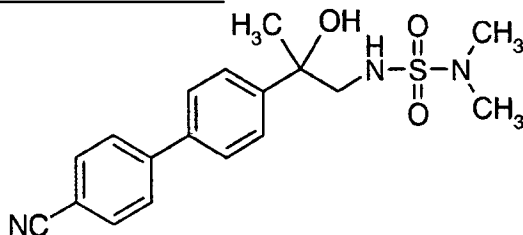
Example 37

Preparation of 4-[4-(2-[(dimethylamino)sulfonyl]amino)-1-fluoro-isopropyl]phenyl]benzenecarbonitrile.



5

Preparation of 4-[4-(2-[(dimethylamino)sulfonyl]amino)-1-hydroxy-isopropyl]phenyl]benzenecarbonitrile.



Scheme VI, Step A: [(Dimethylamino)sulfonyl][2-hydroxy-2-(4-

10 iodophenyl)propyl]amine (384 mg, 1.0 mmol, prepared in example 36), 4-cyanobenzene boronic acid (191 mg, 1.3 mmol), potassium carbonate (179 mg, 1.3 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol), and dioxane/water (60 mL, 3:1) were mixed together in a 100 mL single neck flask and stirred at 70°C over night. In the morning, the reaction was cooled to room
15 temperature and poured into H₂O and the desired product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, and concentrated under reduced pressure to yield a viscous oil. This two spot material was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of
20 methylene chloride/ethyl acetate 9:1 to yield intermediate title compound (255 mg, 71%, bottom spot) as a white solid. (FD) M.S. 359 (M*).

Calculated for: C₁₈H₂₁N₃O₃S- ¼ H₂O :

Theory: C 59.34, H 5.77, N 11.54.

Found : C 58.89, H 5.63, N 11.26.

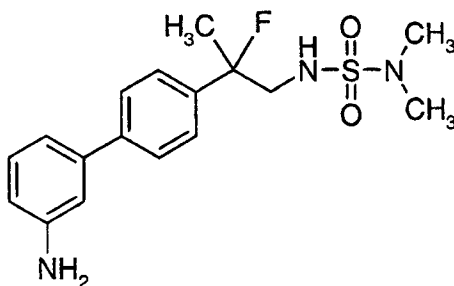
25

528
524Preparation of final title compound.

Scheme VI, Step B: Into a 25 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 209 mg of 4-[4-(2-[[[(dimethylamino)sulfonyl]amino]-1-hydroxy-isopropyl]phenyl]benzenecarbonitrile in CH_2Cl_2 (2 mL) was added dropwise to
5 0.07 mL DAST in CH_2Cl_2 (3 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and diluted with CH_2Cl_2 (25 mL). This organic layer was washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced vacuum to yield a solid. This material
10 was purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor while eluting with a solvent of hexane/ethyl acetate 3:1 to yield the final title compound (132 mg, 63%) as a white solid. (FD) M.S. 361 (M^+).

Example 38

15 Preparation of {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(dimethylamino)sulfonyl]amine.



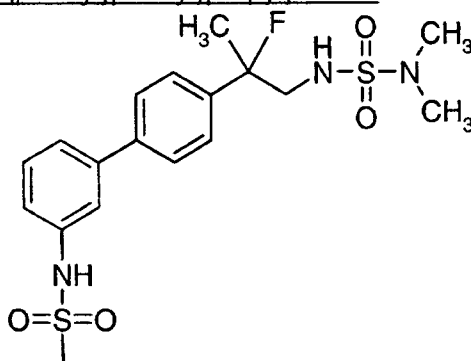
20 [(Dimethylamino)sulfonyl][2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl]amine (386, 1.0 mmol, prepared in example 36), 3-aminobenzenboronic acid (201 mg, 1.3 mmol), potassium carbonate (179 mg, 1.3 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol), and dioxane/water (60 mL, 3:1) are mixed together in a 100 mL single neck flask and stirred at 70°C over night. In the morning, the reaction is cooled to room temperature and poured into H_2O ,
25 and the desired product is extracted with ethyl acetate. The organic layer is backwashed once with H_2O , dried over K_2CO_3 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified via silica gel chromatography

528
525

employing the Chromatotron and using a 2000 micron rotor with hexane/ethyl acetate eluent to provide the title compound.

Example 39

- 5 Preparation of [(dimethylamino)sulfonyl][2-fluoro-2-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl})phenyl]propyl]amine.

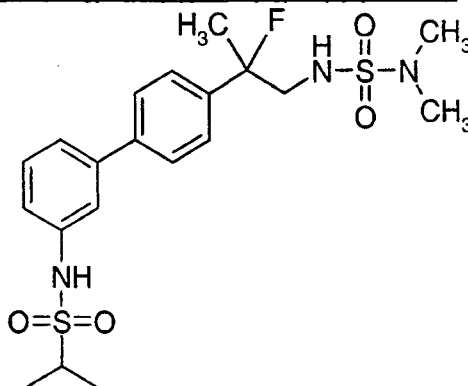


- In a 250 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 285 mg of methanesulfonyl chloride is added dropwise to 350 mg of {2-[4-(3-
- 10 aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(dimethylamino)sulfonyl]amine (prepared in example 38) and 380 mg of DBU in THF (125 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction is allowed to warm to room temperature and then stirred overnight at this temperature. In the morning, the reaction is concentrated under reduced vacuum. The resulting material is taken into ethyl
- 15 acetate and the organic layer is washed two times with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. This crude material is purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor with hexane/ethyl acetate eluent to provide the title compound.

529
526

Example 40

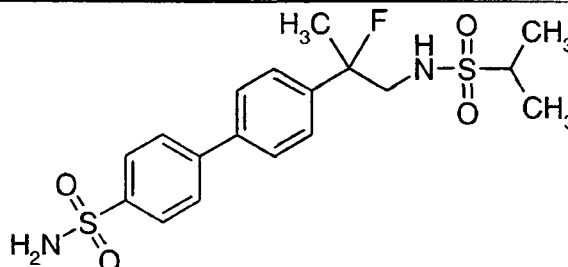
Preparation of [(dimethylamino)sulfonyl]{2-fluoro-2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]phenyl}propyl}amine.

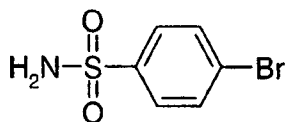


- 5 In a 250 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 356 mg of 2-propanesulfonyl chloride is added dropwise to 350 mg of {2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]phenyl}-2-fluoropropyl}[(dimethylamino)sulfonyl]amine (prepared in example 38) and 380 mg of DBU in THF (125 mL) while stirring at 0°C under a nitrogen atmosphere. The reaction is allowed to warm to room temperature and
- 10 then stirred overnight at this temperature. In the morning, the reaction is concentrated under reduced vacuum. The resulting material is taken into ethyl acetate and the organic layer is washed two times with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. This crude material is purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000
- 15 micron rotor with hexane/ethyl acetate eluent to provide the title compound.

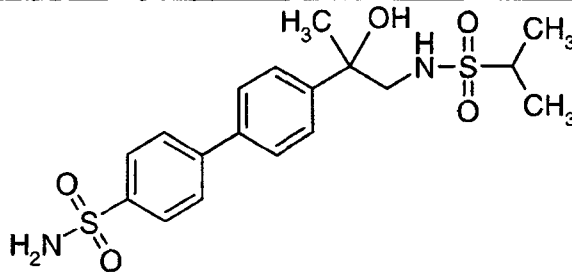
Example 41

Preparation of 4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-[(dimethylamino)sulfonyl]amino)ethyl]phenyl]benzenesulfonamide

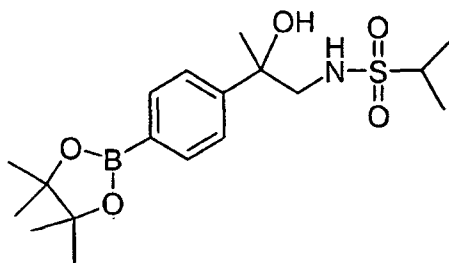


520
52APreparation of 4-bromobenzenesulfonamide.

4-Bromobenzenesulfonyl chloride (1.0 g, 3.9 mmol), methanol/ammonia solution (5 mL, excess), and methanol (5 mL) were mixed together in a 25 mL single neck flask and stirred overnight under a nitrogen atmosphere. In the morning, the reaction was concentrated under reduced vacuum to yield intermediate title compound (1.13 g, 100%) as a white solid. This material was used without further purification. Ion spray M.S. 235.9 (M⁺).

Preparation of 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-((methylethyl)sulfonyl)amino)ethyl)phenyl]benzenesulfonamide.

4-bromobenzenesulfonamide (236 mg, 1.0 mmol), the intermediate sulfonyl derivative prepared in example 35 of structure:



(575 mg, 1.5 mmol), sodium carbonate (1.2 mL of a 2.0 M solution, 1.5 mmol), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (50 mg, 0.65 mmol), and dioxane (20 mL) are mixed together in a 50 mL single neck flask and stirred at 70°C overnight. In the morning, the reaction is cooled to room temperature and poured into H₂O and the desired product is extracted with ethyl acetate. The organic

531
528

layer is backwashed once with H₂O, dried over K₂CO₃, filtered, and concentrated under reduced pressure. This crude material is purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor to provide the title compound.

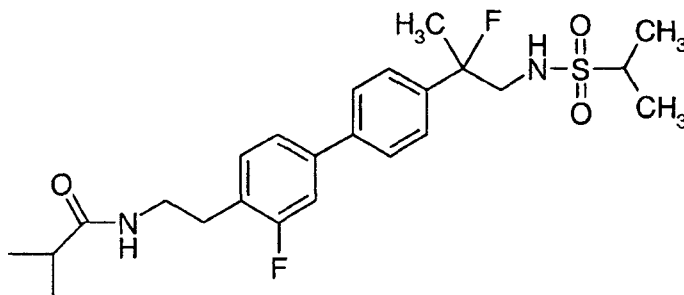
5

Preparation of final title compound.

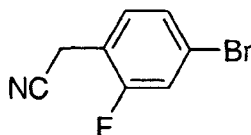
Scheme I, Step B: Into a 50 mL 3 neck flask fitted with a stirrer and thermometer, 412 mg of 4-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzenesulfonamide in CH₂Cl₂ (10 mL) is added dropwise to 0.14 mL DAST in CH₂Cl₂ (10 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. The reaction is allowed to warm to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (25 mL). This organic layer is washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum. This
15 crude material is purified via silica gel chromatography employing the Chromatotron and using a 4000 micron rotor with hexane/ethyl acetate eluent to provide the title compound.

Example 42

20 Preparation of N-(2-{3-Fluoro-4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2 sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-isobutyramide.



Preparation of (4-Bromo-2-fluoro-phenyl)-acetonitrile.



25

Sodium cyanide (1.37g, 28.00 mmol) was added to a stirred solution of 2-fluoro-4-bromo benzyl bromide (5.0 g, 18.66 mmol) in dry DMSO (60 mL) at

532
519

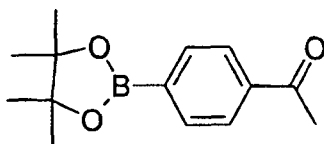
P-12964A

-116-

ambient temperature under nitrogen. The reaction was stirred for 4 h at ambient temperature then poured into H₂O (150 mL) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the intermediate title compound as a brown oil (3.85 g, 96%).

5 Electro spray mass spectrum: M = 213, M+2 = 215

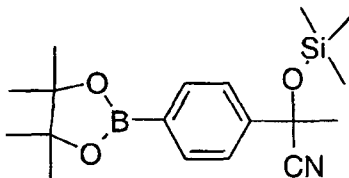
Preparation of 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]-ethanone.



10 4-Iodo acetophenone (10.00 g, 40.64 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1.00 g , 1.22 mmol) dry dioxane (160 mL) and Et₃N (17.0 mL, 121.96 mmol) were combined in a dry flask which had been purged with N₂ several times. Pinacol borane (8.80 mL, 60.96 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 4 h then cooled to ambient temperature, poured into Diethyl ether
15 (250 mL) and extracted with H₂O and washed with brine. The Diethyl ether was dried (MgSO₄), filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. Purification by gradient chromatography on silica (hexane, 5% EtOAc/hexane) followed by recrystallization (hexane) gave 6.4 g (64%) of the intermediate title compound as a white powder.

20

Preparation of 2-[4(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-trimethylsilanyloxy-propionitrile.

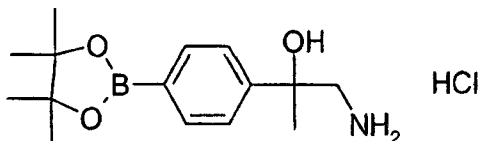


25

Scheme Va, Step A: 1-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)phenyl]-ethanone (1.0 g, 4.06 mmol) dissolved in THF(1.0 mL) was added to ZnI₂ (0.131 g, 0.41 mmol). To this stirred mixture under N₂ was added dropwise TMSCN (1.6 mL, 12.18 mmol) and the reaction mixture was stirred at ambient

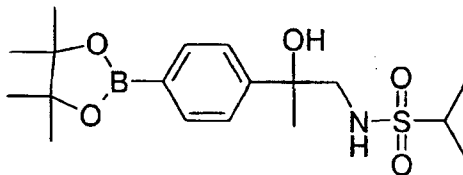
temperature overnight. The resulting mixture was extracted with NaHCO_3 , H_2O , washed with brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to give the intermediate title compound as a yellow oil 0.91g (65%).

5 Preparation of 1-Amino-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propan-2-ol hydrochloride.



Scheme Va, Step B: Borane dimethyl sulfide 2.0 M (4.0 mL, 8.0 mmol) was added dropwise to 2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-trimethylsilanyloxy- propionitrile (0.910 g, 2.64 mmol) in dry THF (20.0mL) at ambient temperature. After the initial exotherm, the reaction mixture was heated and stirred at reflux for 4 h cooled to ambient temperature and quenched by a slow addition of concentrated HCl. The reaction was diluted with Diethyl ether and stirred for approximately 1 h. The resulting white precipitate was collected by filtration and used in the next reaction.

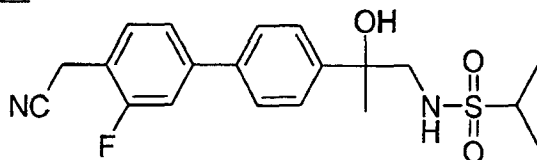
15 Preparation of N-[2-Hydroxy-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)phenyl]propyl]-2-propanesulfonamide.



20 Isopropyl sulfonamide (0.313g, 2.2 mmol) is added to 1-Amino-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propan-2-ol hydrochloride (0.627 g, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0°C . Triethylamine (0.505 g, 5.0 mmol) is then added and the resulting mixture is stirred for 4 h at 0°C . The reaction mixture is extracted with H_2O , washed with brine, dried over magnesium sulfate, 25 filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography on silica gel with EtOAc/hexane to provide the intermediate title compound.

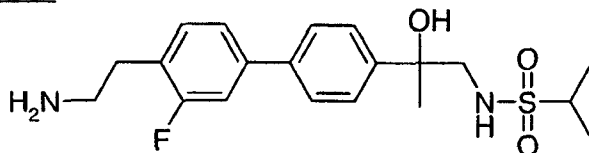
534
531

Preparation of N-[2-(4'-cyanomethyl-3'-fluoro-biphenyl-4yl)-2-hydroxy-propyl]-2-propanesulfonamide.



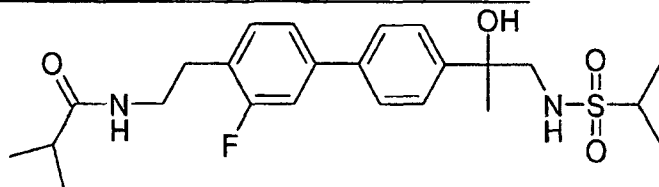
(4-Bromo-2-fluoro-phenyl)-acetonitrile (0.255 g, 1.19 mmol),
5 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (.039 g, .048 mmol) and N-{2-hydroxy-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaboralan-2-yl)phenyl]propyl}-2-propanesulfonamide (0.383g, 1.0 mmol) are mixed together in dry DMF (30 mL) under N₂ at ambient temperature. To this stirred mixture is added 2M Na₂CO₃ (1.25 mL, 2.5 mmol) and the resulting mixture is heated and stirred at 80° C for 6h. The mixture is
10 cooled and poured into EtOAc. The EtOAc is extracted several times with H₂O, washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated *in vacuo*. Chromatography on silica gel eluting with EtOAc/hexane gives the intermediate title compound.

15 Preparation of N-2-[4-(4'-Amino ethyl-3'-fluorophenyl)phenyl]2-hydroxy-propyl-2-propanesulfonamide.



Borane dimethyl sulfide (3.0 mL, 6.0 mmol) is added to N-[2-(4'-cyanomethyl-3'-fluoro-biphenyl-4yl)-2-hydroxy-propyl]-2-propanesulfonamide
20 (0.78 g, 2.0 mmol) in THF (20mL) and the resulting solution is heated and stirred at reflux for 4h. The resulting mixture is cooled and acidified cautiously with concentrated HCl. Collection of the precipitated solid by filtration yields the intermediate title compound.

Preparation of N-(2-{3-Fluoro-4'-[1-hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-isobutyramide.



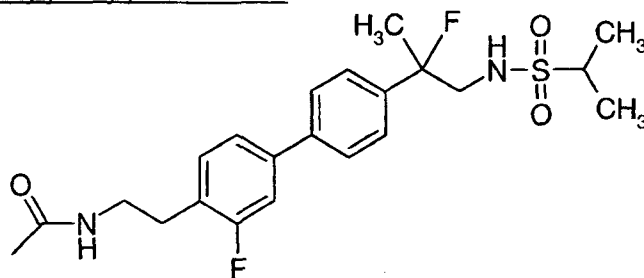
To N-2-[4-(4'-amino ethyl-3'-fluorophenyl)phenyl]2-hydroxy-propyl-2-
5 propanesulfonamide (0.104 g, 0.26 mmol) in dry CH_2Cl_2 in a 12 mL vial is added
 Et_3N (81 μL , 0.50 mmol), and isobutyryl chloride (34 μL , 0.32 mmol) respectively.
The reaction vial is stirred overnight at ambient temperature. The resulting
mixture is diluted with CH_2Cl_2 , washed successively with 1M HCl, saturated
 NaHCO_3 , brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to give the intermediate
10 title compound.

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: To DAST (26 μL , 0.20mmol) in CH_2Cl_2 (.3 mL) under N_2
at -78°C is added dropwise N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-
15 sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-isobutyramide (0.0928 g, 0.20 mmol) in
 CH_2Cl_2 (1.0 mL). Following addition the dry ice acetone-cooling bath is replaced
with an ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to ambient
temperature. The reaction mixture is diluted with CH_2Cl_2 , extracted with H_2O ,
dried (Na_2SO_4), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to give the title
20 compound.

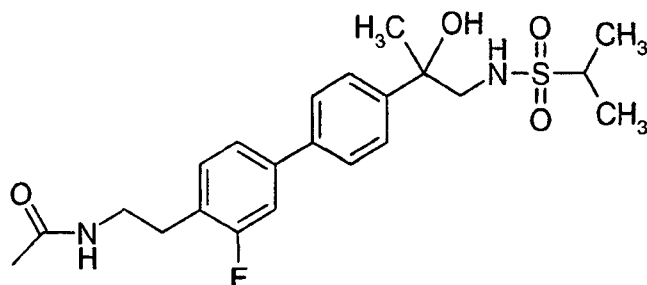
Example 43

Preparation of N-(2-{3-Fluoro-4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-acetamide.



86
533

Preparation of N-(2-{3-Fluoro-4'-[1-hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)ethyl]-biphenyl-4yl}-ethyl)-acetamide.



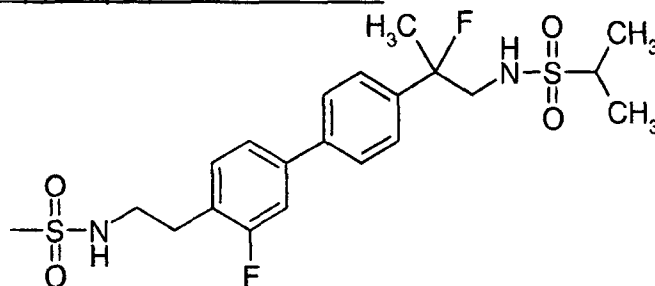
5 To N-2-[4-(4'-Amino ethyl-3'-fluorophenyl)phenyl]2-hydroxy-propyl-2-propanesulfonamide (0.104g, 0.26 mmol, intermediate prepared in example 42), in dry CH_2Cl_2 in a 12 mL vial is added Et_3N (81 μL , 0.50 mmol) and acetyl chloride (23 μL , 0.32 mmol) respectively. The reaction vial is stirred overnight at ambient temperature. The resulting mixture is diluted with CH_2Cl_2 , washed
10 successively with 1M HCl, saturated NaHCO_3 , brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to provide the intermediate title compound.

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: To DAST (26 μL , 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) under
15 N_2 at -78°C is added dropwise N-(2-{3-fluoro-4'-[1-hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)ethyl]-biphenyl-4yl}-ethyl)-acetamide (.087 g, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). Following addition the dry ice acetone-cooling bath is replaced with an ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture is diluted with CH_2Cl_2 , extracted with H_2O ,
20 dried (Na_2SO_4), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to give the final title compound.

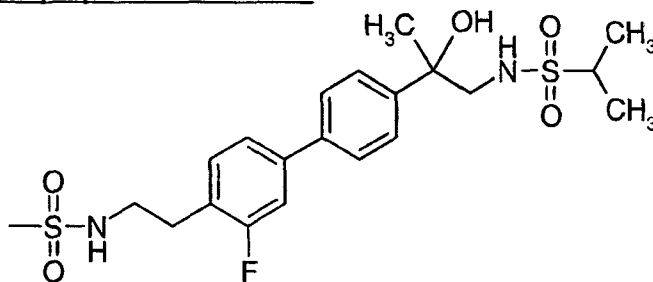
537
534Example 44

Preparation of N-(2-(2-Fluoro-2-(3'-fluoro-4'-(2-methanesulfonylamino)-ethyl)-biphenyl-4-yl)propyl)-2-propane sulfonamide.



5

Preparation of N-(2-(3'-Fluoro-4'-(2-methanesulfonylamino)-ethyl)-biphenyl)-2-hydroxy-propyl)-2-propanesulfonamide.



10 N-2-[4-(4'-Amino ethyl-3'-fluorophenyl)phenyl]2-hydroxy-propyl-2-propanesulfonamide (0.104 g, 0.26 mmol, prepared in example 42), Et₃N (81 μ L, 0.50 mmol) and methane sulfonyl chloride (23 μ L, 0.30 mmol) are combined with methylene chloride in a 12 mL vial. The reaction vial is stirred overnight at ambient temperature. The resulting mixture is diluted with CH₂Cl₂, washed successively with 1M HCl, saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), filtered, and
15 concentrated to provide the intermediate title compound.

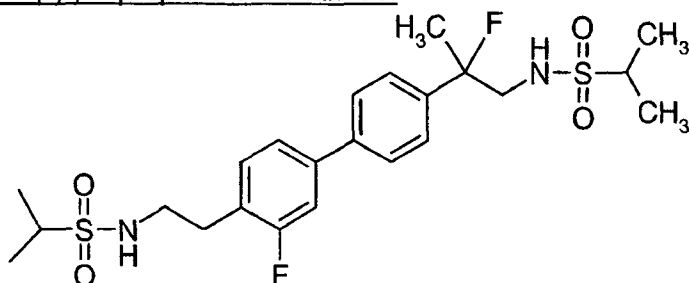
Preparation of final title compound.

20 Scheme I, Step B: To a solution of DAST (26 μ L, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) under N₂ is added dropwise N-(2-(3'-fluoro-4'-(2-methanesulfonylamino)-ethyl)-biphenyl)-2-hydroxy-propyl)-2-propanesulfonamide (0.094g, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0mL) at -78° C. Following addition the dry ice acetone-cooling bath is replaced with an ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture is diluted with CH₂Cl₂, extracted with

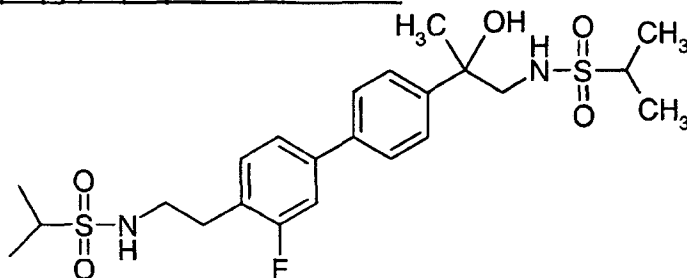
H₂O, dried (Na₂SO₄), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to give the final title compound.

Example 45

- 5 Preparation of N-(2-(2-Fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl)-biphenyl-4-yl]propyl)-2-propane sulfonamide.



- 10 Preparation of N-(2-[3'-fluoro-4'-(2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl)-biphenyl-4-yl]-2-hydroxy-propyl)-2-propane sulfonamide.



- 15 N-2-[4-(4'-Amino ethyl-3'-fluorophenyl)phenyl]2-hydroxy-propyl-2-propanesulfonamide (0.104 g, 0.26 mmol, prepared in example 42), Et₃N (81 μ L, 0.50 mmol) and isopropyl sulfonyl chloride (34 μ L, 0.30 mmol) are combined with methylene chloride in a 12 mL vial. The reaction vial is stirred overnight at ambient temperature. The resulting mixture is diluted with CH₂Cl₂, washed successively with 1M HCl, saturated NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to provide the intermediate title compound.

- 20 Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: To a solution of DAST (26 μ L, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) under N₂ is added dropwise N-(2-[3'-fluoro-4'-(2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl)-biphenyl]-2-hydroxy-propyl)-2-propanesulfonamide (0.100 g, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at -78° C. Following addition the dry ice

539
536

P-12964A

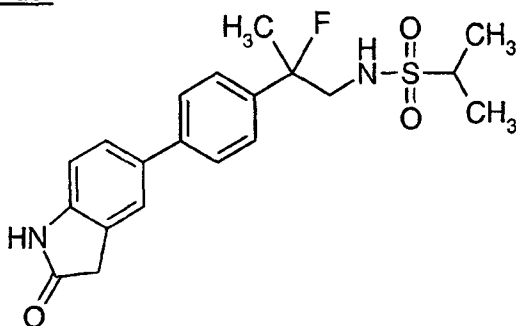
-123-

acetone-cooling bath is replaced with an ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture is diluted with CH_2Cl_2 , extracted with H_2O , dried (Na_2SO_4), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to give the final title compound.

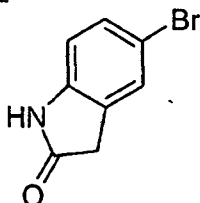
5

Example 46

Preparation of N-{2-fluoro-2-[4(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolo-5-yl)-phenyl]-propyl}-2-propane sulfonamide.



10 Preparation of 5-Bromo-oxindole.



15

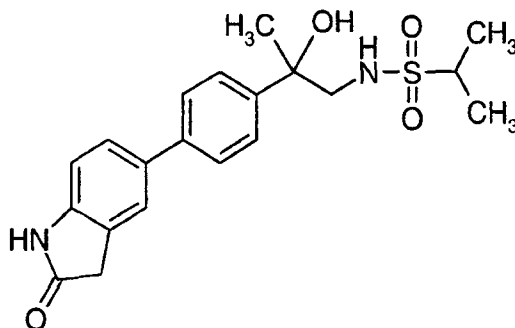
Oxindole (1.30 g, .010 mmol) was suspended in dry acetonitrile (22.0mL) under N_2 and cooled to -10°C . To this stirred mixture was added recrystallized NBS (2.00 g, 0.011 mol) portionwise. The resulting suspension was stirred at -10 to 10°C for 3 h. The precipitated solid was collected by filtration, washed with H_2O and dried to give the intermediate title compound as an off white solid 1.75g (82%). Electrospray mass spectrum $(\text{M}-1) = 210$, $(\text{M}-1) = 211$

840
537

P-12964A

-124-

Preparation of N-{2-Hydroxy-2-[4(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolo-5-yl)-phenyl]-propyl}-2-propane sulfonamide.



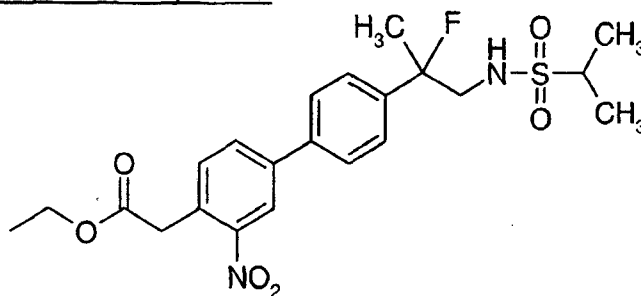
5 To a stirred mixture of N-{2-hydroxy-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaboralan-2-yl)phenyl]propyl}-2-propanesulfonamide (0.383 g, 1.0 mmol, intermediate prepared in example 42), PdCl₂(dppf), CH₂Cl₂ (.033 g, .04 mmol) and 5-bromo-oxindole (0.276 g, 1.3 mmol) in DMF (20 mL) under N₂ is added 2M Na₂CO₃ (1.35 mL, 2.7 mmol) and the reaction mixture is heated and stirred under
10 N₂ for 6 h. The reaction mixture is allowed to warm to ambient temperature and poured into EtOAc (100 mL). The organic layer is washed with H₂O and brine, dried (MgSO₄) filtered and the filtrate evaporated *in vacuo*. Chromatography on silica gel with EtOAc/hexane gives the intermediate title compound.

15 Preparation of final title compound.

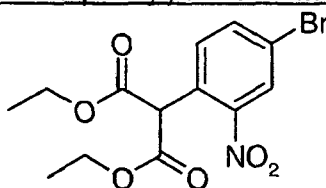
Scheme I, Step B: To a stirred solution of DAST (26 μ L, 0.20 mmol) in (0.3 mL) of CH₂Cl₂ under N₂ at -78° C is added N-{2-hydroxy-2-[4(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolo-5-yl)-phenyl]-propyl}-2-propane sulfonamide (0.077 g, 0.20 mmol). Following addition the dry ice acetone-cooling bath is replaced with an
20 ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture is diluted with CH₂Cl₂, extracted with H₂O, dried (Na₂SO₄), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to provide the final title compound.

Example 47

Preparation of {4'-[1-Fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid ethyl ester.

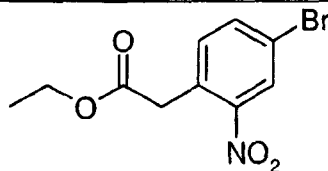


5 Preparation of 2-(4-Bromo-2-nitro-phenyl)-malonic acid diethyl ester.



Diethyl malonate (3.34 mL, 22 mmol) was added cautiously to a stirred suspension of 60 %NaH (0.96 g, 24 mmol) in dry DMF (50 mL) at -10° C under N₂. The resulting mixture was stirred at -10 to 10° C for 1 h. To this mixture at 0° C was added 2,4-dibromo-nitrobenzene (3.34 mL, 0.022 mol) portionwise. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. Evaluation by TLC (EtOAc-hexane 4:1) showed only a trace of starting material. The reaction mixture was poured into a two phase Diethyl ether-1M HCl mixture. The yellow Diethyl ether layer was dried (MgSO₄), filtered, and evaporated *in vacuo*. Chromatography on silica gel, eluting with EtOAc-hexane 5:95 gave a yellow liquid which rapidly solidified to give the intermediate title compound (2.50 g, 69%), mp 54-55° C.

Preparation of (4-Bromo-2-nitro-phenyl)-acetic acid ethyl ester.



To a stirred solution of concentrated HCl (18.00 mL) diluted to 72.00 mL with 95% Ethanol was added 2-(4-bromo-2-nitro-phenyl)-malonic acid diethyl ester (2.50 g, 6.94 mmol). The resulting mixture was then heated at reflux under

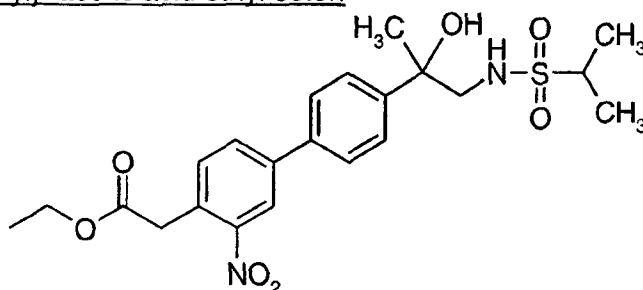
5242
539

P-12964A

-126-

N₂ for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and poured into H₂O (250 mL). This aqueous mixture was then extracted with 2 x 150 mL of Diethyl ether. The Et₂O layer was extracted with H₂O and 5% NaHCO₃ washed with brine, dried (MgSO₄), and filtered. Evaporation of the filtrate *in vacuo* gave the intermediate title compound as a yellow liquid (1.52 g, 76%).

Preparation of {4'-[1-Hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid ethyl ester.



10

15

20

PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (.077 g, 0.90 mmol) and N-{2-hydroxy-2-[4(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)phenyl]propyl}-2-propanesulfonamide (0.383, 1.0 mmol, intermediate prepared in example 42) are mixed together in a dry flask under N₂ followed by (4-bromo-2-nitro-phenyl)-acetic acid ethyl ester (0.300 g, 1.04 mmol), CsCO₃ (0.68 g, 2.09 mmol) and toluene (65 mL) respectively. The resulting mixture is heated and stirred at 96° C for 5h. The reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature and is stirred overnight. The toluene is diluted with EtOAc (100mL) and filtered through celite. The resulting filtrate is extracted with 2x 200 mL of H₂O, washed with brine, dried (MgSO₄), and filtered. The filtrate is evaporated and chromatographed on silica gel, eluting with EtOAc- hexane to give the intermediate title compound.

Preparation of final title compound.

25

Scheme I, Step B: To a solution of DAST (118 µL, 0.998 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) under N₂ at -78° C is added {4'-[1-hydroxy-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid ethyl ester (0.465 g, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL). Following addition the dry ice acetone-cooling bath is replaced with an ice water bath and the reaction mixture allowed to warm to

813
540

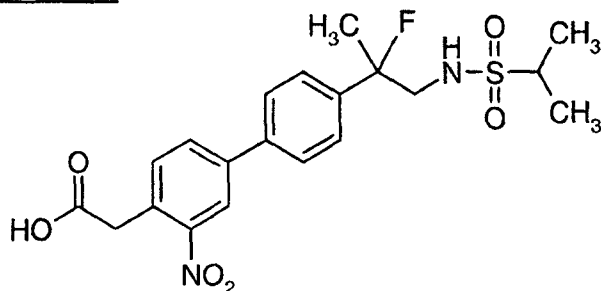
P-12964A

-127-

ambient temperature. The reaction mixture is diluted with CH_2Cl_2 , extracted with H_2O , dried (Na_2SO_4), filtered, and the filtrate is evaporated to dryness to provide the final title compound.

Example 48

- 5 Preparation of {4'-[1-Fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid.

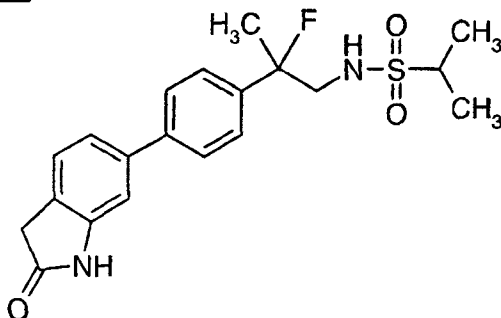


To a solution of {4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid ethyl ester. (0.341 g, 0.731mmol, prepared in
10 example 47) in Ethanol (5.0 mL) is added a solution of 6.7% NaOH (15.0 mL) and the resulting mixture is stirred under N_2 at ambient temperature for 72 h. The mixture is diluted with H_2O (100mL) and acidified with 37% HCl. Extraction with EtOAc followed by drying (MgSO_4), filtration, and evaporation of the filtrate *in vacuo* gives the title compound.

15

Example 49

- Preparation of N-{2-Fluoro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-phenyl]-propyl}-2-propanesulfonamide.



20

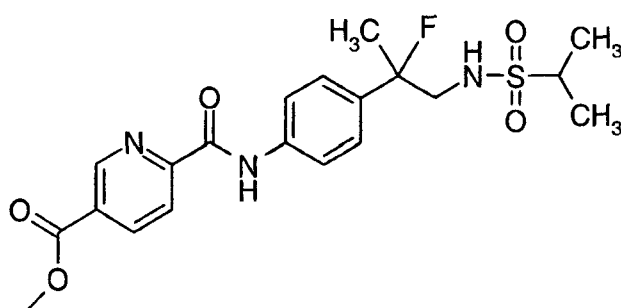
To a stirred solution of {4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-3-nitro-biphenyl-4-yl}-acetic acid (0.311 g, 0.71 mmol, prepared in example 48) dissolved in Ethanol (4.0 mL)/50% H_2SO_4 (3.0 mL) at ambient temperature then heated to 90°C is added Zn (0.186 g, 2.84 mmol) in divided portions over

SV4
341

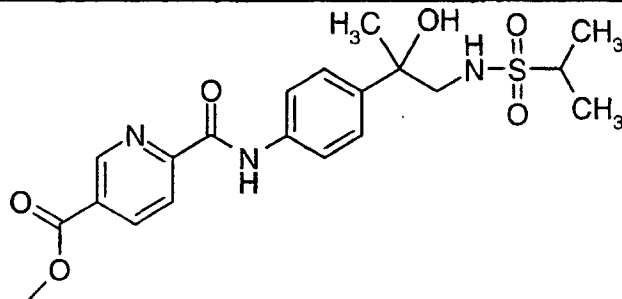
30 minutes. Heating and stirring is continued for 2 h after addition of the Zn. The mixture is allowed to cool to ambient temperature. It is then extracted (EtOAc) and the EtOAc is extracted with 5% NaHCO₃, washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. Chromatography of the residue (silica gel, EtOAc/hexane) provides the title compound.

Example 50

Preparation of Methyl 6-{N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-((methylethyl)sulfonyl)amino)ethyl]phenyl]carbamoyl}pyridine-3-carboxylate.



Preparation of Methyl 6-{N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-((methylethyl)sulfonyl)amino)ethyl]phenyl]carbamoyl}pyridine-3-carboxylate.



Scheme XII, Step A: Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe wise to 5-(methoxycarbonyl)-pyridine-2-carboxylic acid (271 mg, 1.5 mmol) in methylene chloride (10 mL) while stirring under nitrogen at room temperature. Immediately, 1 drop of DMF was added by pipette initiating a foaming of the mixture. The reaction was stirred one hour at this temperature and then concentrated under reduced vacuum to yield a white semi-solid. This material was placed into THF (5 mL) and added dropwise to a stirring solution of [2-(4-aminophenyl)-2-hydroxypropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (400 mg, 1.5

545
542

P-12964A

-129-

mmol, intermediate prepared in example 19) and triethylamine (152 mg) in THF (20 mL) at room temperature and the mixture was stirred overnight. In the morning, the solution was concentrated under reduced vacuum and the resulting oil was taken into methylene chloride and the organic layer was washed once
5 with H₂O, dried over K₂CO₃, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield 244 mg as an orange solid. This material was purified via silica gel chromatography employing the chromatotron and using a 4000 micron rotor while eluting with a solvent of ethyl acetate to yield the intermediate title compound (165 mg, 25%) as a yellow solid. Ion spray M.S. 434.2 (M⁺ - 1).

10 Calculated for C₂₀H₂₅N₃O₆S-H₂O:
Theory: C 52.95, H 6.00, N 9.27.
Found : C 53.14, H 5.67, N 9.01.

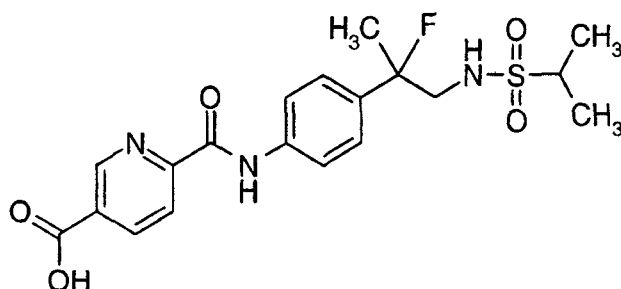
Preparation of final title compound.

15 Scheme XII, Step B: Into a 50 mL, 3 necked flask fitted with a stirrer and thermometer, 200 mg of methyl 6-{N-[4-(1-hydroxy-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carbamoyl}pyridine-3-carboxylate in methylene chloride (5 mL) is added dropwise to 0.06 mL DAST in methylene chloride (5 mL) while stirring at -78°C under a nitrogen atmosphere. Reaction is
20 allowed to warm to room temperature and diluted with methylene chloride (25 mL). This organic layer is washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield a slowly crystallizing yellow oil (80% yield). This material was used without further purification. Ion spray M.S. 436.3 (M⁺-1).

25 Calculated for C₂₀H₂₄N₃O₅SF:
Theory: C 54.91, H 5.53, N 9.60.
Found : C 54.10, H 5.66, N 9.12.

Example 51

Preparation of 6-[N-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carbamoyl]pyridine-3-carboxylic acid.



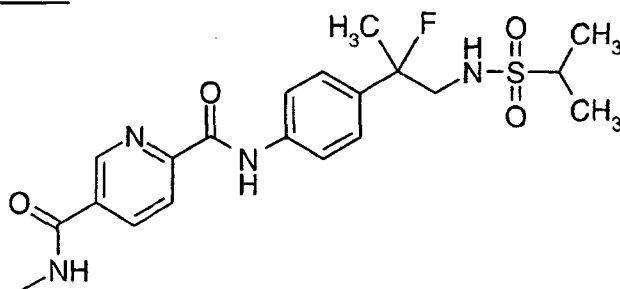
5

Methyl 6-[N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carbamoyl]pyridine-3-carboxylate (150
mg, 0.35 mmol, prepared in example 50), lithium hydroxide (52 mg, 1.24 mmol),
tetrahydrofuran (6 mL), methanol (2 mL), and water (2 mL) were mixed together
10 in a 25 mL 3 neck flask and stirred over night at room temperature. In the
morning, the mixture was concentrated under reduced vacuum to yield a white
solid. This material was taken into 1N HCl and the desired material was
extracted into methylene chloride. The acidic solution was taken to pH 10 with
1N NaOH and the resulting precipitate was again extracted with methylene
15 chloride. Both organic layers were combined and washed once with H₂O, dried
over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield the title
compound (125 mg, 84%) as a tan solid. This material was used without further
purification. Ion spray M.S. 403.9 (M⁺ - 19 Fluorine).

20

Example 52

Preparation of N-[4-(1-Fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl][5-(N-methylcarbamoyl)(2-
pyridyl)]carboxamide.



847
544

P-12964A

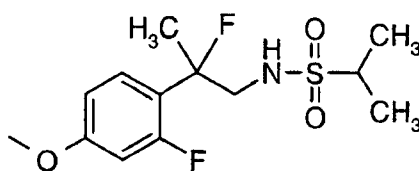
-131-

Into a 50 mL single neck flask, 1 mL oxalyl chloride was added syringe wise to 6-{N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
 5 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carbamoyl}pyridine-3-carboxylic acid.
 (110 mg, 0.26 mmol, prepared in example 51) in methylene chloride (10 mL)
 while stirring under nitrogen at room temperature. Immediately, 1 drop of DMF
 was added by pipette initiating a foaming of the mixture. The reaction was stirred
 one hour at this temperature and then concentrated under reduced vacuum to
 yield a white semi-solid. This material was placed into dioxane (10 mL) and
 added dropwise to a stirring solution of 40% methylamine in water (3 mL, excess)
 10 at room temperature and the mixture was stirred overnight. In the morning, the
 solution was concentrated under reduced vacuum and the resulting oil was taken
 into methylene chloride and the organic layer was washed once with H₂O, dried
 over K₂CO₃, filtered, and concentrated under reduced vacuum to yield 78 mg as
 an oil. This material was purified via silica gel chromatography employing the
 15 chromatotron and using a 1000 micron rotor while eluting with a solvent of ethyl
 acetate to yield the title compound (28 mg, 25%) as a white solid. Ion spray M.S.
 435.2 (M⁺ - 1) and 417.1 (M⁺ - 19 Fluorine).

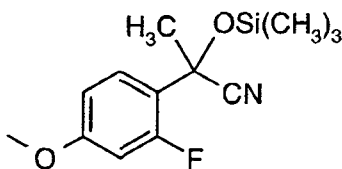
Calculated for C₂₀H₂₅N₄O₄SF: .
 Theory: C 55.03, H 5.77, N 12.83.
 20 Found : C 55.85, H 6.09, N 12.02.

Example 53

Preparation of propane-2-sulfonic acid [2-fluoro-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-propyl]-amide.



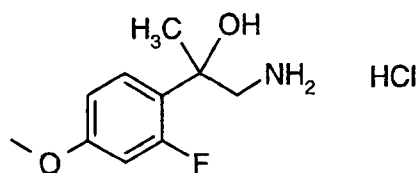
Preparation of 2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-trimethylsilyloxy-propionitrile.



848
545

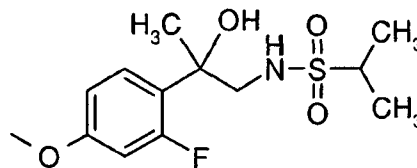
Scheme IV, Step A: 2'-Fluoro-4'-methoxy acetophenone (2.0 g, 11.89 mmol) was combined with zinc iodide (0.38 g, 1.19 mmol) in a 50 mL round bottom flask. Trimethylsilyl cyanide (4.8 mL, 35.67 mmol) was slowly added dropwise to the solid mixture, with the generation of heat. The resulting dark brown solution was stirred at room temperature under nitrogen overnight. The mixture was diluted with CHCl_3 and washed with NaHCO_3 , water and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to a yellow oil that was used in the next step without purification.

10 Preparation of 2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-propylamine hydrochloride.



Scheme IV, Step B: 2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-trimethylsilyloxy-propionitrile (2.8 g, 10.47 mmol) was dissolved in dry THF (30 mL) and stirred at room temperature under nitrogen. A 2.0 M solution of borane-dimethylsulfide complex (15.7 mL, 31.41 mmol) was added dropwise and the reaction was heated at reflux for 3 hours then cooled to room temperature. Concentrated HCl was carefully added dropwise until the evolution of gas ceased. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and a white precipitate formed. The solids were collected and washed with additional ether to give 2.5 g (100%) of 2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-propylamine hydrochloride. Electrospray mass spectrum ($M-1$) = 199.99 (free amine)

25 Preparation of Propane-2-sulfonic acid [2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-propyl]-amide.



Scheme I, Step A: 2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-propylamine hydrochloride was converted to the free base by partitioning between ethyl

acetate and 1 M NaOH. The amine (1.0 g, 5.02 mmol) was combined with propane-2-sulfonic acid benzotriazol-1-yl ester (1.3 g, 5.52 mmol) in DMF (25 mL) and heated at 120°C for 2 hr. then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and extracted with 1 M HCl. The organic layer was separated and washed with water and saturated NaCl, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to a yellow oil which was used in the next step without purification.

Preparation of final title compound.

Scheme I, Step B: A dry CH₂Cl₂ solution (10 mL) of (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) (0.419 mL, 3.17 mmol) was cooled to -78°C while stirring under N₂. A CH₂Cl₂ solution (5 mL) of propane-2-sulfonic acid [2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-2-hydroxy-propyl]-amide (0.79 g, 2.64 mmol) was added dropwise via syringe and the reaction was immediately brought to 0°C. The reaction was quenched with water and diluted with diethyl ether. The organic layer was separated and washed with water and saturated NaCl solution, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated to a yellow oil. The crude residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 30% ethyl acetate/hexanes, to provide the final title compound, propane-2-sulfonic acid [2-fluoro-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-propyl]-amide, (0.52 g, 64%) as a light yellow oil.

¹HNMR (CDCl₃) δ 1.20-1.22 (6H, d), 1.24-1.26 (6H, d), 1.68-1.73 (1H, d), 3.25 (1H, sept), 3.58-3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.20 (1H, t), 6.60 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.36 (1H, t).

580
547

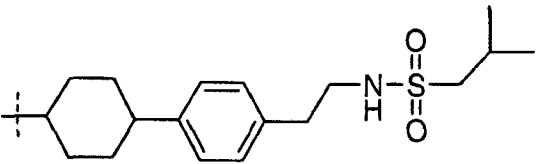
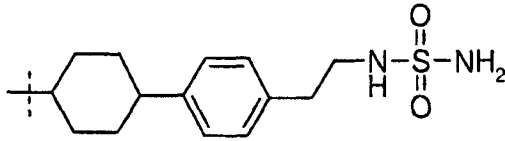
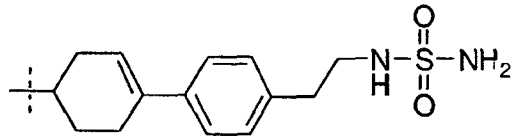
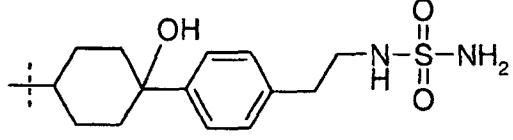
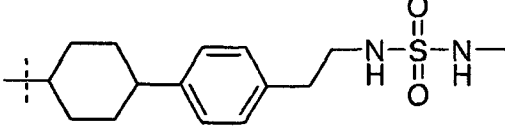
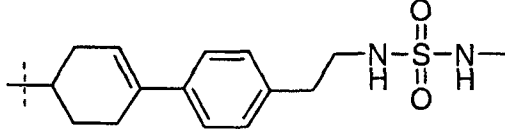
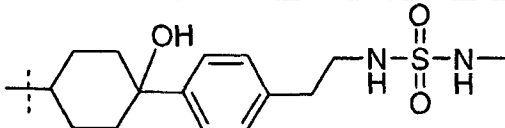
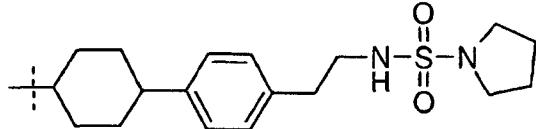
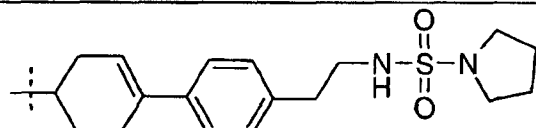
The following Table I specifically illustrates additional preferred substituents for R¹ Table I.

R ¹

877
548

P-12964A

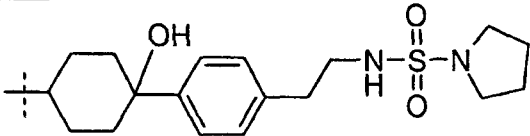
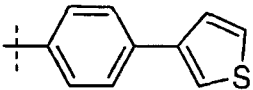
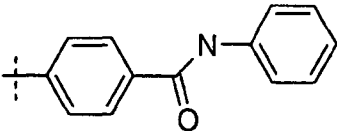
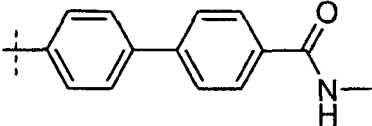
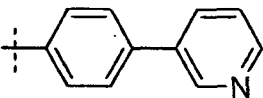
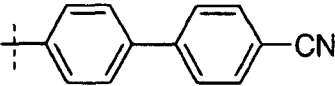
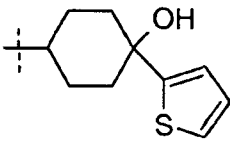
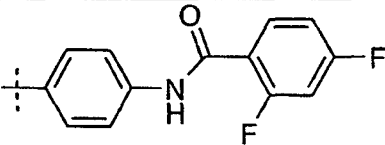
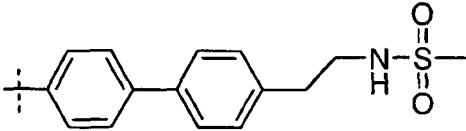
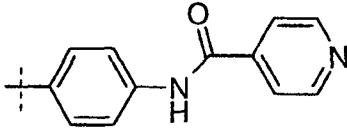
-135-

532
549

P-12964A

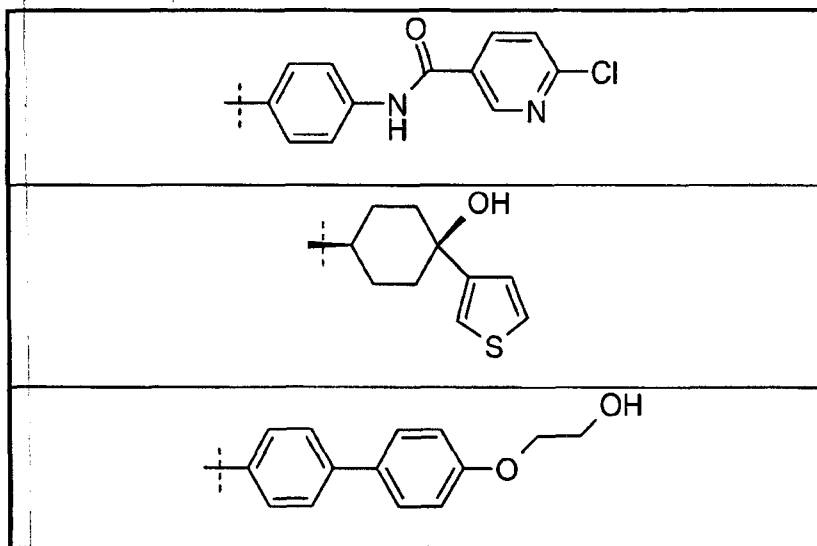
-136-

853
550

P-12964A

-137-



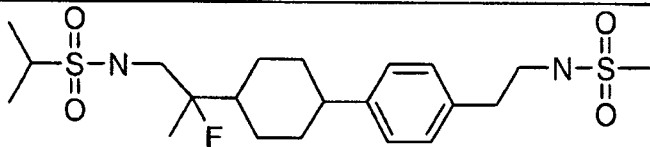
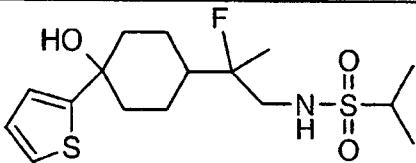
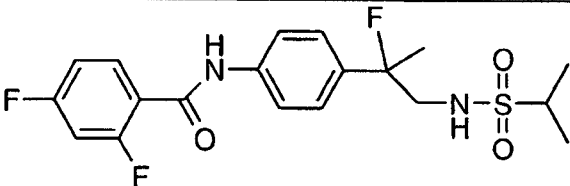
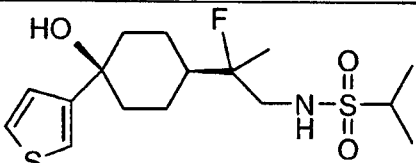
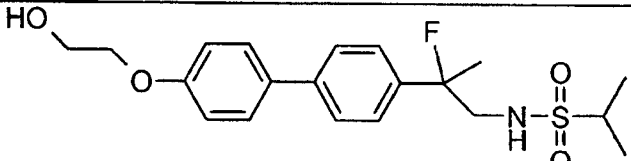
- The following Table II illustrates additional compounds of the present invention. The following compounds can be prepared by one of ordinary skill in the art in a manner analogous to the techniques and procedures described
- 5 hereinabove. The starting materials and reagents are readily available to one of ordinary skill in the art.

554
551

P-12964A

-138-

Table II

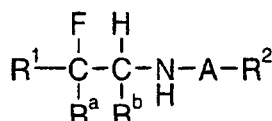
Example	Compound
54	
55	
56	
57	
58	

555
552

WE CLAIM:

1. A compound of the formula:

5



wherein:

A represents SO₂, CO₂, or CONH;

10 R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or
-(1-4C)alkylaromatic; or

15 R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-
8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a
heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C)
carbocyclic ring containing one double bond;

R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted
or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-
8C)cycloalkyl group;

20 R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl,
(2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or
substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or when A represents SO₂, a
group of formula R³R⁴N in which R³ and R⁴ each independently represents (1-
4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an
25 azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, hexahydroazepinyl or
octahydroazocinyl group;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

2. A compound according to claim 1 wherein A is SO₂.

3. A compound according to claim 1 wherein A represents CO₂.

556
553

4. A compound according to claim 1 wherein A represents CONH.

5. A compound according to claim 2 wherein R¹ represents a naphthyl
5 group or a phenyl, furyl, thienyl or pyridyl group which is unsubstituted or
substituted by one or two substituents selected independently from halogen;
nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C)alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-
8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl;
(CH₂)_yX¹R⁹ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X¹ represents O, S,
10 NR¹⁰, CO, COO, OCO, CONR¹¹, NR¹²CO, NR¹²COCOO or OCONR¹³, R⁹
represents hydrogen, (1-10C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl,
tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ each
independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R⁹ and R¹⁰, R¹¹, R¹² or
R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form an
15 azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl;
N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl;
imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydro-thienyl; dihydrofuryl;
dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-
4C)alkoxycarbonyldihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyldimethyldihydro-
20 thiazolyl; tetrahydro-thienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl;
tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group
of formula R¹⁴-(L^a)_n-X²-(L^b)_m in which X² represents a bond, O, NH, S, SO,
SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH
or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1
25 and the other is 0, and R¹⁴ represents a phenyl or heteroaromatic group which is
unsubstituted or substituted by one or two of halogen, nitro, cyano, hydroxyimino,
(1-10C) alkyl, (2-10C)alkenyl, (2-10C)alkynyl, (3-8C)-cycloalkyl, 4-(1,1-
dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl), halo(1-10C)alkyl, cyano(2-10C)alkenyl, phenyl,
and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O,
30 S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH,
NHCO₂NR¹⁷, NHCONH, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen,

557
554

(1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (N-(1-4C)alkoxycarbonyl)(1-4C)alkylsulfonylamino-(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)-cycloalkyl, camphoryl or an aromatic or heteroaromatic group which is
5 unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group.

10

6. A compound according to claim 5 wherein R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, fluoro(1-6C)alkyl, chloro(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl 1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, heteroaromatic, or phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy.

15

7. A compound according to claim 6 wherein R² represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl or heteroaromatic, or phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy.

20

8. A compound according to claim 7 wherein R² represents methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, isovaleryl, phenyl, benzyl, 2-furyl, 2-thienyl, 5-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl.

25

9. A compound according to claim 8 wherein R^a represents (1-6C)alkyl or (2-6C)alkenyl.

10. A compound according to claim 9 wherein R^a represents methyl, ethyl, propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl or hexyl.

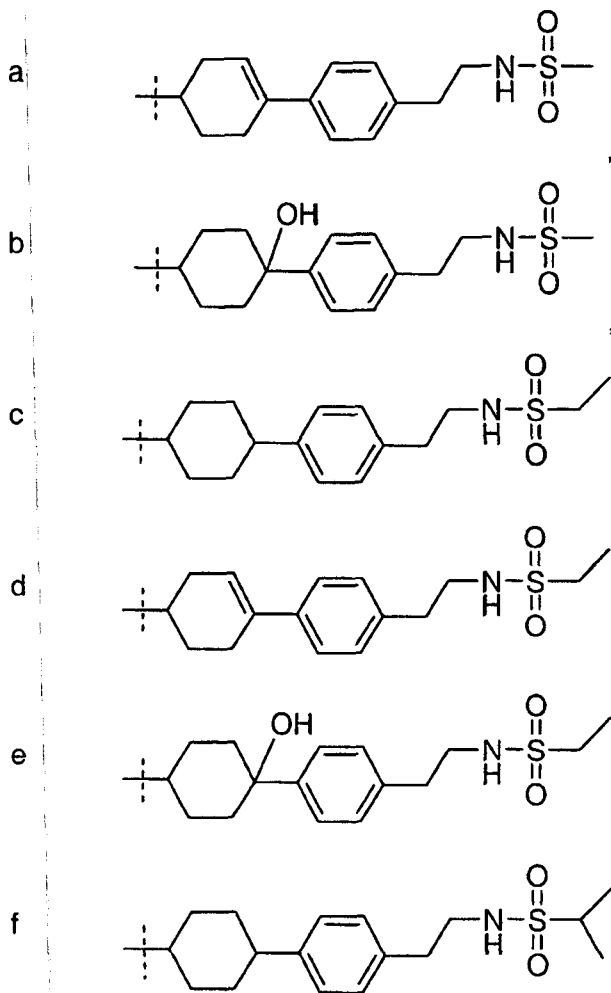
30

11. A compound according to claim 10 wherein R^a represents methyl.

12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein R^b represents H, (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkenyl.

5 13. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein R^b represents H.

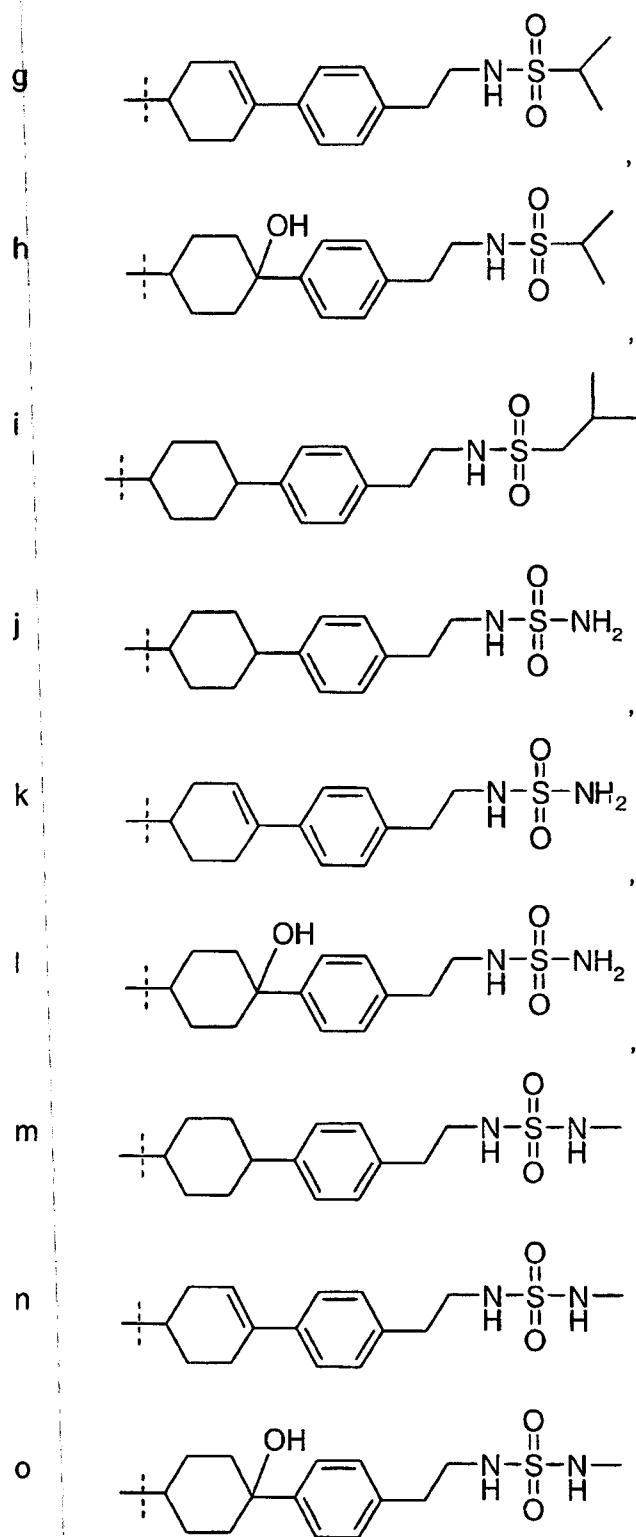
14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 13 wherein R^1 is selected from the group consisting of:



859
536

P-12964A

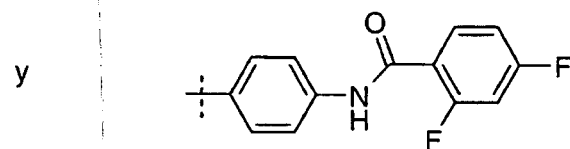
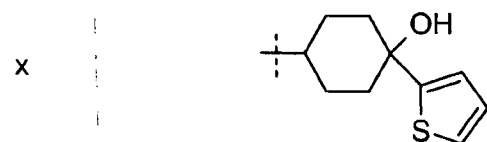
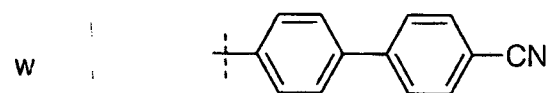
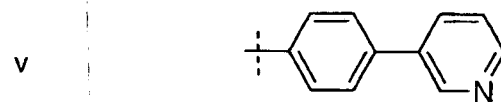
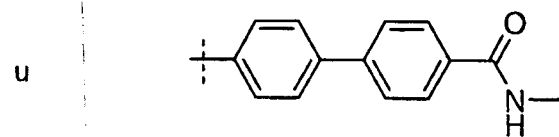
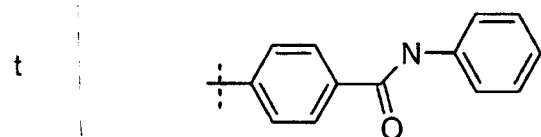
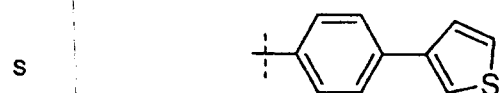
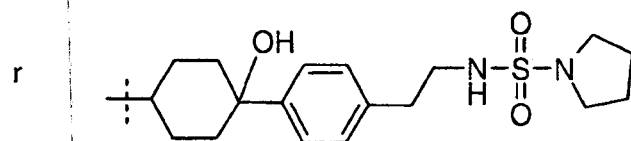
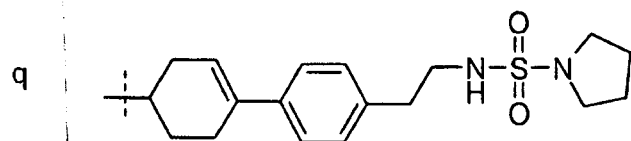
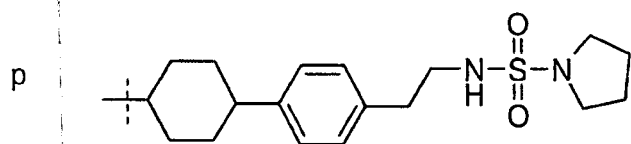
-143-



560
557

P-12964A

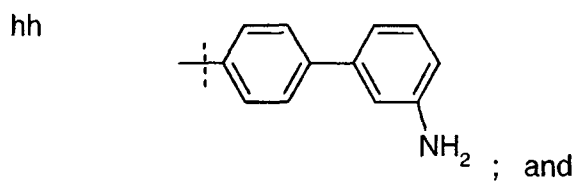
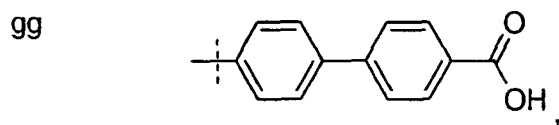
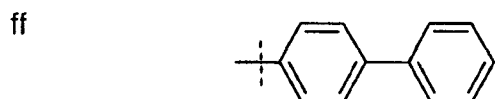
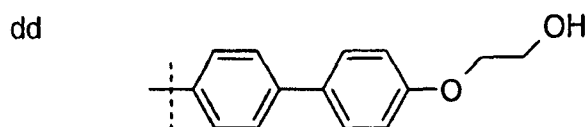
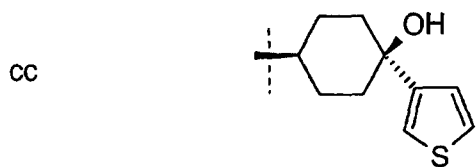
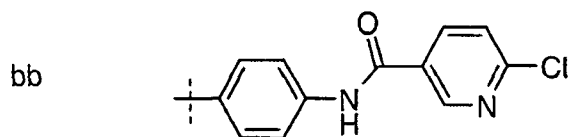
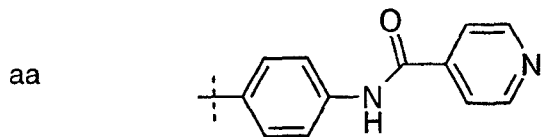
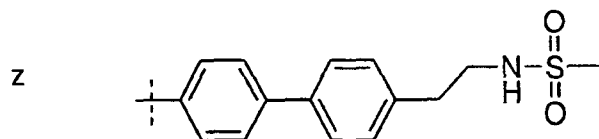
-144-



861
558

P-12964A

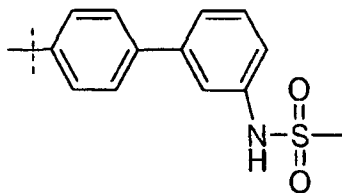
-145-



; and

001270 9952708

ii



15. A compound selected from the group consisting of:

[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

5 [2-fluoro-2-(4-phenylphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-

{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzenecarbonitrile;

4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzoic acid;

{2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

10 [2-fluoro-2-(4-{3-

{[(methylsulfonyl)amino]phenyl}phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

[2-fluoro-2-(4-(3-thienyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

[2-fluoro-2-(4-(3-pyridyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

2-{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-

15 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl]ethanenitrile;

4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-

{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzaldehyde;

{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide;

20 {4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N,N-dimethylcarboxamide;

563
560

P-12964A

-147-

- N-ethyl{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}carboxamide;
4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl
pyrrolidinyl ketone;
- 5 N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}acetamide;
N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}propanamide;
- 10 N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}butanamide;
amino-N-{3-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}amide;
N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzamide;
(3-cyanophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
15 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide;
N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-4-
pyridylcarboxamide;
N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]{4-[2-
(methoxycarbonylamino)ethyl]phenyl}carboxamide;

0012964A-014700

561

- (2-[4-[(3,5-difluorophenyl)methoxy]phenyl]-2-fluoropropyl)[(methylethyl)sulfonyl]amine;
{2-fluoro-2-[4-(4-{2-
[(methylsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine;
5 (4-chlorophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide;
(6-chloro(3-pyridyl))-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide;
(4-cyanophenyl)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
10 {[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide;
ethoxy-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]carboxamide;
N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]isoxazol-5-
ylcarboxamide;
15 4-(dimethylamino)-N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]butanamide;
N-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]-3-
thienylcarboxamide;
{2-fluoro-2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]propyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine;
20 2-{[4-(1-fluoro-1-methyl-2-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenoxy]methyl}benzenecarbonitrile; ✓
[2-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;
{2-[4-(3,5-difluorophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(methylethyl)sulfonyl]amine;
[(dimethylamino)sulfonyl][2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl]amine;
25 4-[4-(2-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}-1-fluoro-
isopropyl)phenyl]benzenecarbonitrile;
{2-[4-(3-aminophenyl)phenyl]-2-fluoropropyl}[(dimethylamino)sulfonyl]amine;
[(dimethylamino)sulfonyl][2-fluoro-2-(4-{3-
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}phenyl)propyl]amine;
30 [(dimethylamino)sulfonyl]{2-fluoro-2-[4-(3-
{[(methylethyl)sulfonyl]amino}phenyl)phenyl]propyl}amine;

563
562

4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-

{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]benzenesulfonamide;

N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2 sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-isobutyramide;

5 N-(2-{3-fluoro-4'-[1-fluoro-1-methyl-2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-ethyl)-acetamide;

N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-methanesulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl)propyl}-2-propane sulfonamide;

10 N-{2-(2-fluoro-2-[3'-fluoro-4'-(2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl)-biphenyl-4-yl)propyl}-2-propane sulfonamide.

N-(2-{3'-fluoro-4'-[2-(propane-2-sulfonylamino)-ethyl]-biphenyl-4-yl}-2-hydroxy-propyl)-2-propane sulfonamide;

N-{2-Fluoro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-phenyl]-propyl}-2-propanesulfonamide;

15 (+)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

(-)-[2-fluoro-2-(4-iodophenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine;

[2-fluoro-2-(4-{3-

[(methylsulfonyl)amino]phenyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (enantiomer 1);

20 [2-fluoro-2-(4-{3-

[(methylsulfonyl)amino]phenyl)phenyl)propyl][(methylethyl)sulfonyl]amine (enantiomer 2);

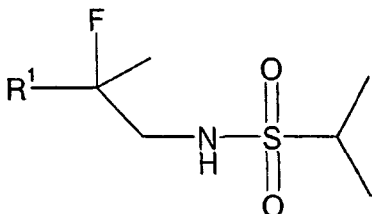
{4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide (enantiomer 1); and

25 {4-[4-(1-fluoro-1-methyl-2-{[(methylethyl)sulfonyl]amino}ethyl)phenyl]phenyl}-N-methylcarboxamide (enantiomer 2); and

the pharmaceutically acceptable salts thereof.

563
566

16. A compound of the formula:



wherein R¹ represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to claim 16 wherein R¹ represents a substituted aromatic group.

18. A compound according to claim 17 wherein the substituted aromatic group is a substituted phenyl.

19. A compound according to claim 18 wherein the substituted phenyl is substituted with halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; (CH₂)_yX¹R⁹ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X¹ represents O, S, NR¹⁰, CO, COO, OCO, CONR¹¹, NR¹²CO, NR¹²COCOO, OCONR¹³, R⁹ represents hydrogen, (1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R⁹ and R¹⁰, R¹¹, R¹² or R¹³ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydrothienyl; dihydrofuryl; dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dimethyl-dihydrothiazolyl;

883
564

tetrahydrothienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group of formula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ in which X^2 represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R^{14} represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X^3 represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R^{15} represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R^{15} and R^{16} , R^{17} , R^{18} or R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

20. A compound according to claim 19 wherein the substituted phenyl is substituted with a group of formula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ in which X^2 represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R^{14} represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0 or an integer of from 1 to

4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

21. A compound according to claim 20 wherein (L^a)_n-X²-(L^b)_m represents a bond, CONH, or CH₂O.

22. A compound according to claim 21 wherein R¹⁴ represents a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or

529
526

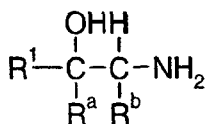
R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

23. A compound according to claim 21 wherein phenyl is substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; halo(1-10C)alkyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0, 1 or 2, X³ represents O, NR¹⁶, CO, COO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, or (3-10C)alkenyl, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent hydrogen or (1-10C)alkyl.

24. A compound according to claim 21 wherein phenyl is substituted by one or two of fluoro; chloro, cyano; (1-4C)alkyl; trifluoromethyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0, or 2, X³ represents NR¹⁶, CO, COO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, R¹⁵ represents hydrogen, (1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, or halo(1-4C)alkyl, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent hydrogen or (1-4C)alkyl.

25. A compound according to claim 21 wherein phenyl is substituted by one of fluoro; chloro, cyano; (1-4C)alkyl; trifluoromethyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0, or 2, X³ represents NR¹⁶, CO, COO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, R¹⁵ represents hydrogen, (1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, or halo(1-4C)alkyl, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent hydrogen or (1-4C)alkyl.

26. A compound of the formula:



wherein

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

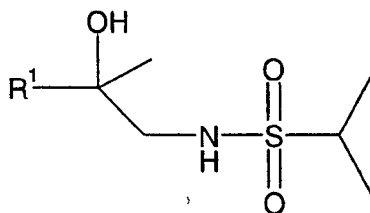
R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that when R^a is methyl, then R^1 is other than 4-bromophenyl.

27. A compound of the formula:



wherein R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. A compound according to claim 27 wherein R^1 represents a substituted aromatic group.

29. A compound according to claim 28 wherein the substituted aromatic group is a substituted phenyl.

30. A compound according to claim 29 wherein the substituted phenyl is substituted with halogen; nitro; cyano; hydroxyimino; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; hydroxy(3-8C)cycloalkyl; oxo(3-8C)cycloalkyl; halo(1-10C)alkyl; $(CH_2)_yX^1R^9$ in which y is 0 or an integer of from 1 to 4, X^1 represents O, S, NR^{10} , CO, COO, OCO, $CONR^{11}$, $NR^{12}CO$, $NR^{12}COCOO$, $OCONR^{13}$, R^9 represents hydrogen, (1-10C) alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, morpholino or (3-8C)cycloalkyl and R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R^9 and R^{10} , R^{11} , R^{12} or R^{13} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholino group; N-(1-4C)alkylpiperazinyl; N-phenyl(1-4C)alkylpiperazinyl; thienyl; furyl; oxazolyl; isoxazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; thiazolyl; pyridyl; pyridazinyl; pyrimidinyl; dihydrothienyl; dihydrofuryl; dihydrothiopyranyl; dihydropyranyl; dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dihydrothiazolyl; (1-4C)alkoxycarbonyl dimethyl-dihydrothiazolyl; tetrahydrothienyl; tetrahydrofuryl; tetrahydrothiopyranyl; tetrahydropyranyl; indolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzimidazolyl; and a group of formula R^{14} . $(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ in which X^2 represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R^{14} represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X^3 represents O, S, NR^{16} , CO, CH(OH), COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $OCONR^{19}$ or $NR^{19}COO$, R^{15} represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-

10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

31. A compound according to claim 30 wherein the substituted phenyl is substituted with a group of formula $R^{14}-(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ in which X² represents a bond, O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH(OH), CONH, NHCO, NHCONH, NHCOO, COCONH, OCH₂CONH, or CH=CH, L^a and L^b each represent (1-4C)alkylene, one of n and m is 0 or 1 and the other is 0, and R¹⁴ represents a phenyl or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C)alkenyl; (2-10C)alkynyl; (3-8C)cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C)alkyl; cyano(2-10C)alkenyl; phenyl; and (CH₂)_zX³R¹⁵ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X³ represents O, S, NR¹⁶, CO, CH(OH), COO, OCO, CONR¹⁷, NR¹⁸CO, NHSO₂, SO₂NH, NHSO₂NR¹⁷, OCONR¹⁹ or NR¹⁹COO, R¹⁵ represents hydrogen, (1-10C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, halo(1-10C)alkyl, (1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkoxycarbonyl(1-4C)alkylsulfonylamino(1-4C)alkyl, (3-10C)alkenyl, (3-10C)alkynyl, (3-8C)cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C)alkyl, halo(1-4C)alkyl, di(1-4C)alkylamino and (1-4C)alkoxy, and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ and R¹⁹ each independently represents hydrogen or (1-10C)alkyl, or R¹⁵ and R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ or R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

573
570

32. A compound according to claim 31 wherein $(L^a)_n-X^2-(L^b)_m$ represents a bond, CONH, or CH_2O .

33. A compound according to claim 32 wherein R^{14} represents a phenyl which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; (2-10C) alkenyl; (2-10C) alkynyl; (3-8C) cycloalkyl; 4-(1,1-dioxotetrahydro-1,2-thiazinyl); halo(1-10C) alkyl; cyano(2-10C) alkenyl; phenyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0 or an integer of from 1 to 4, X^3 represents O, S, NR^{16} , CO, $CH(OH)$, COO, OCO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ or $NR^{19}COO$, R^{15} represents hydrogen, (1-10C) alkyl, phenyl(1-4C) alkyl, halo(1-10C) alkyl, (1-4C) alkoxy carbonyl(1-4C) alkyl, (1-4C) alkylsulfonylamino(1-4C) alkyl, N-(1-4C) alkoxy carbonyl(1-4C) alkylsulfonylamino(1-4C) alkyl, (3-10C) alkenyl, (3-10C) alkynyl, (3-8C) cycloalkyl, camphoryl, or an aromatic or heteroaromatic group which is unsubstituted or substituted by one or two of halogen, (1-4C) alkyl, halo(1-4C) alkyl, di(1-4C) alkylamino and (1-4C) alkoxy, and R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} each independently represent hydrogen or (1-10C) alkyl, or R^{15} and R^{16} , R^{17} , R^{18} or R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or morpholino group.

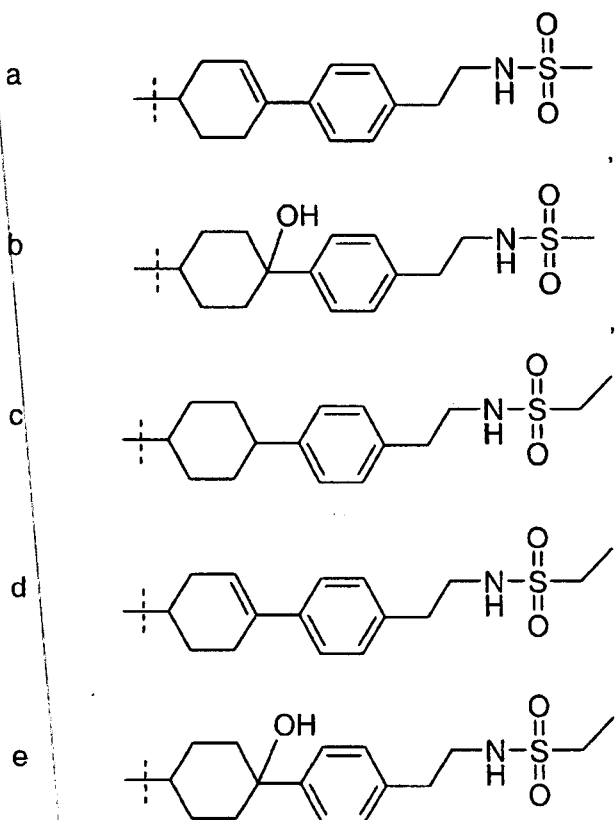
34. A compound according to claim 32 wherein phenyl is substituted by one or two of halogen; nitro; cyano; (1-10C) alkyl; halo(1-10C) alkyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0, 1 or 2, X^3 represents O, NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, SO_2NH , $NHSO_2NR^{17}$, $CONR^{19}$ or $NR^{19}COO$, R^{15} represents hydrogen, (1-10C) alkyl, phenyl(1-4C) alkyl, halo(1-10C) alkyl, or (3-10C) alkenyl, and R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} each independently represent hydrogen or (1-10C) alkyl.

35. A compound according to claim 32 wherein phenyl is substituted by one or two of fluoro; chloro, cyano; (1-4C) alkyl; trifluoromethyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$

in which z is 0, or 2, X^3 represents NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} represents hydrogen, (1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, or halo(1-4C)alkyl, and R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} each independently represent hydrogen or (1-4C)alkyl.

36. A compound according to claim 32 wherein phenyl is substituted by one of fluoro; chloro, cyano; (1-4C)alkyl; trifluoromethyl; and $(CH_2)_zX^3R^{15}$ in which z is 0, or 2, X^3 represents NR^{16} , CO, COO, $CONR^{17}$, $NR^{18}CO$, $NHSO_2$, R^{15} represents hydrogen, (1-4C)alkyl, phenyl(1-4C)alkyl, or halo(1-4C)alkyl, and R^{16} , R^{17} , R^{18} and R^{19} each independently represent hydrogen or (1-4C)alkyl.

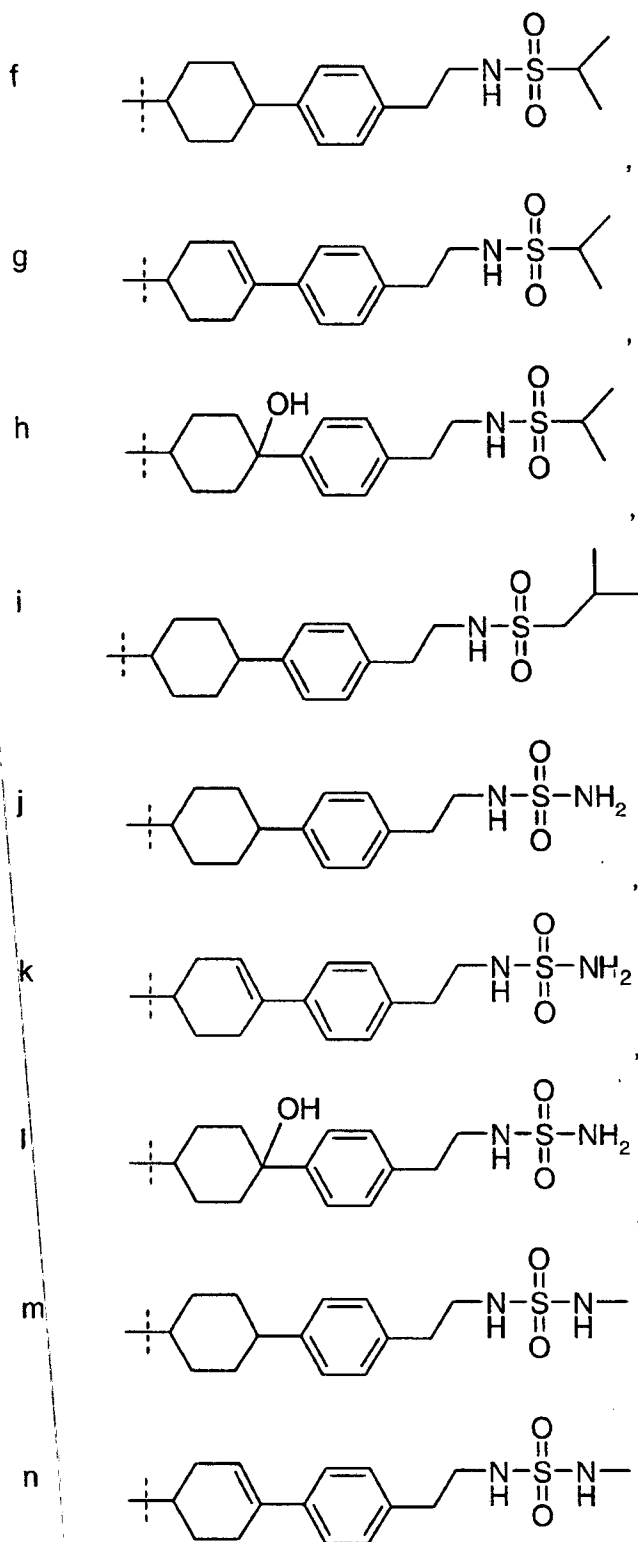
37. A compound according to claim 26 wherein R^1 is selected from the group consisting of:



875
572

P-12964A

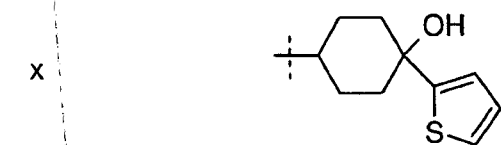
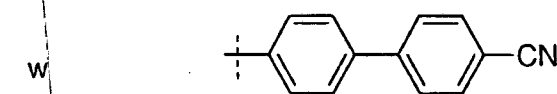
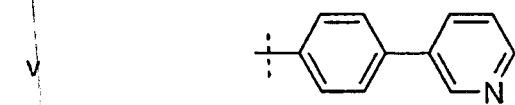
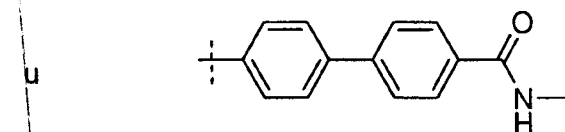
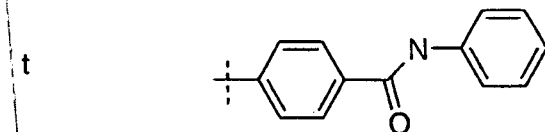
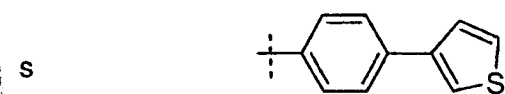
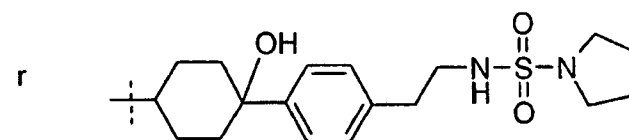
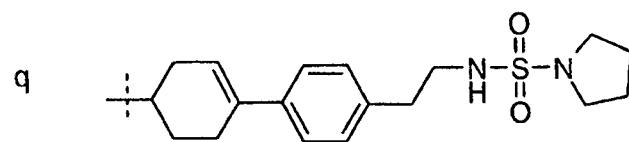
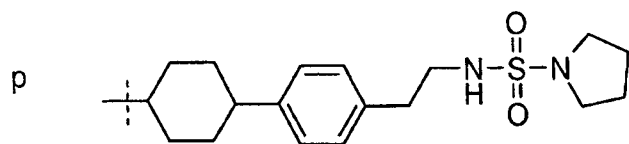
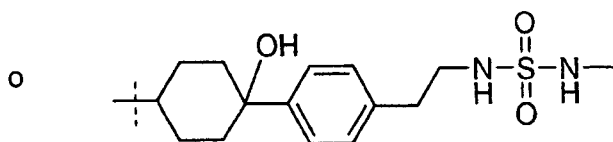
-159-



576
573

P-12964A

-160-

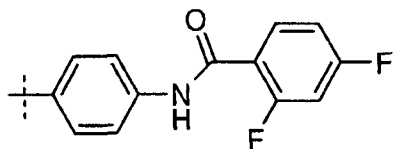


574

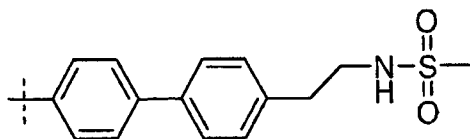
P-12964A

-161-

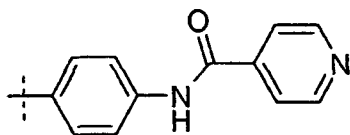
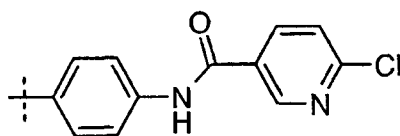
y



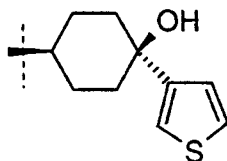
Z



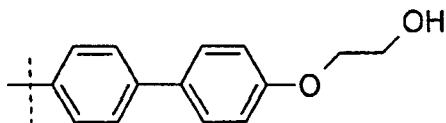
aa

**bb**

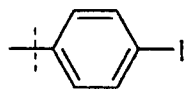
CC



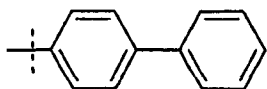
dd



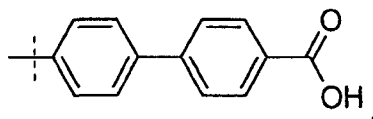
ee



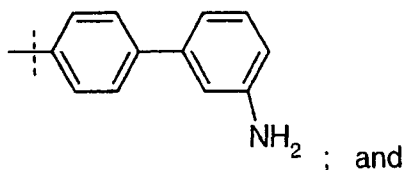
ff



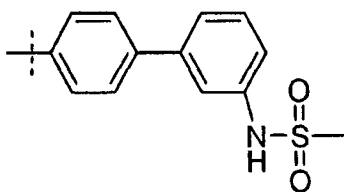
99



hh



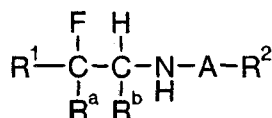
ii



38. A pharmaceutical composition, which comprises a compound as claimed in claim 1 and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5

39. A method of potentiating glutamate receptor function in a patient, which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of formula:



10 wherein

A represents SO_2 , CO_2 , or CONH ;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

15

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

20

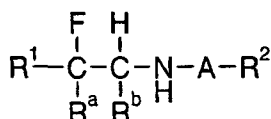
R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

576

R^2 represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or when A represents SO_2 , a group of formula R^3R^4N in which R^3 and R^4 each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. A method of treating a cognitive disorder; a neuro-degenerative disorder; age-related dementia; age-induced memory impairment; movement disorder; reversal of a drug-induced state; depression; attention deficit disorder; attention deficit hyperactivity disorder; psychosis; cognitive deficits associated with psychosis; or drug-induced psychosis in a patient, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula:



wherein

A represents SO_2 , CO_2 , or $CONH$;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

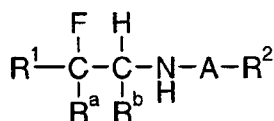
R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

180
577

R^2 represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or when A represents SO_2 , a group of formula R^3R^4N in which R^3 and R^4 each independently represents (1-4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny group; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

41. A method for improving memory or learning ability in a patient, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula:



wherein

A represents SO_2 , CO_2 , or $CONH$;

R^a represents (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic;

R^b represents H, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, -(1-4C)alkyl(3-8C)cycloalkyl, or -(1-4C)alkylaromatic; or

R^a and R^b together with the carbon atoms to which they are attached form a (3-8C) saturated carbocyclic ring, a (3-8C) saturated carbocyclic ring containing a heteroatom selected from the group consisting of sulfur or oxygen, or a (5-8C) carbocyclic ring containing one double bond;

R^1 represents an unsubstituted or substituted aromatic group, an unsubstituted or substituted heteroaromatic group, or an unsubstituted or substituted (5-8C)cycloalkyl group;

R^2 represents (1-6C)alkyl, (3-6C)cycloalkyl, (1-6C)fluoroalkyl, (1-6C)chloroalkyl, (2-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, phenyl which is unsubstituted or substituted by halogen, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkoxy, or when A represents SO_2 , a group of formula R^3R^4N in which R^3 and R^4 each independently represents (1-

4C)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are attached form an azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholino, piperaziny, hexahydroazepiny or octahydroazociny group;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

f8t
578

579

182

ABSTRACT

The present invention provides certain monofluoroalkyl derivatives useful for potentiating glutamate receptor function in a mammal and therefore, useful for treating a wide variety of conditions, such as psychiatric and neurological disorders.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039378 00000000

Folios: 582

Fecha (ADM): 2000-04-27 16:58:25

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [☒]

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: _____

INFORME DE PROTOCOLO

581

Expediente 00-030378

Fecha: 28 de abril del 2000.

Se certifica que:

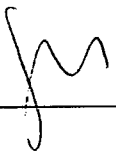
Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.851 al folio 51.857 del
libro de Protocolo N° 174, obra el poder
N° 11.271 conferido por ELI LILLY AND
COMPANY

domiciliado(a) en Indianapolis - Indiana.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado 

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

582

430
2000/04/28

EXPEDIENTE 00-030378

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 ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI ☒	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 ☒	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 ☒	NO ☐	EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
SI ☒	NO ☐	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 ☐	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 ☐	CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: Ninguna

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒	NO ☐	Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI ☒	NO ☐	Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 28 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-30378

CONCEPTO TÉCNICO Nº 777

IPC:A61K 31/18, 31/17

430
2000/05/26

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 ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ 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 ☐	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 ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☒ NO ☐	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 ☐	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 ☐	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 ☐	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 26 de mayo de 2000.

202012

584

SFA

416.

SIN FECHA

Expediente 00-30378

Auto 1994

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 6 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 30 de Octubre del 2000.

DISPONE:

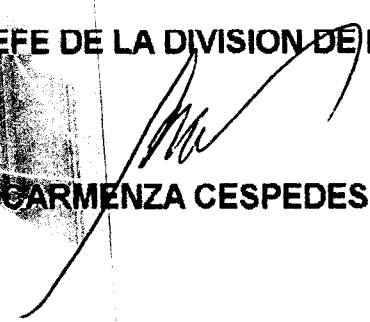
ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

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

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., _____ el extracto de esta solicitud fue publicado en _____ (de fecha _____) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil para la ley expiró el _____ y SI _____ NO _____ se presentaron observaciones por parte de terceros.