



04 411

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONESCONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIALAsesoría Jurídica
Asesoría Técnica
Fecha de recepción: 23-01-17
Trámite: 222 PATENTES D 1 REGISTRO 323 OCUPACION
Expediente: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESSolicitud de Patente
Expediente No 00 065 992CONTESTACION Reparos ☐
Observaciones ☐
Otros ☐
NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒☒ PATENTE ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIALTITULO **COMPUESTOS DE CARBINOL ANILIDA PARA SULFOXIDO/SULFONO, ORTO SUSTITUIDOS,
COMO INHIBIDORES DE CINASA DESHIDROGENASA DE PIRUVATO**SOLICITANTE
AstraZeneca AB

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

- ☒
- Copia certificada por la Oficina de Patentes
- ☐
-
- ☐
- de Gran Bretaña de la solicitud GB 0006641 5
- ☐
-
- ☐
- presentada para la misma invención, de la cual
- ☐
-
- ☐
- REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspon-
- ☐
-
- ☐
- diente traducción del inglés al castellano.
- ☐
-
- ☐
- ☐

APODERADO **RAMIRO CASTRO DUQUE** Código 340DOMICILIO **Cra 7 No 16-56 Piso 9**TEL **3-802200**FIRMA
NUMERO DE HOJAS **108**

RADICADO POR Nombres y Apellidos

Marzo 01, 2001
CPB/hsr



4411 (102) 364

INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

I also certify that by virtue of an assignment registered under the Patents Act 1977, the application is now proceeding in the name as substituted.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed

Andrew Gray

Dated

25th August 2000

~~370~~
365

GB0006641.5

By virtue of a direction given under Section of the Patents Act 1977, the application is proceeding in the name of

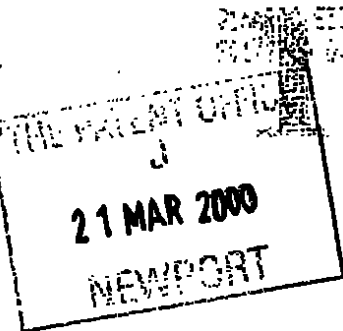
ASTRAZENECA AB,
Incorporated in Sweden,
S-151 85 Sodertalje,
Sweden

[ADP No. 07822448003]

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)

The
Patent
Office



The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

1. Your reference	PHM.00-008		
2. Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	000664.5		
3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	AstraZeneca UK Limited 15 Stangrove Gate LONDON W1Y 6LN, GB		
Patents ADP number (if you know it)	6254007002		
If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	United Kingdom		
4. Title of the invention	CHEMICAL COMPOUNDS		
5. Name of your agent (if you have one)	BRYANT, Tracey		
"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	Global Intellectual Property, Patents AstraZeneca UK Limited Mersey, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG		
Patents ADP number (if you know it)	6975908002		
6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)
7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application		Date of filing (day / month / year)
8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. See note (d))			

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description

69

Claim(s)

Abstract

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

Lynda M. Slack
AstraZeneca UK Limited

Date

20th March 2000
20 March 2000

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs Lynda May Slack 01625 516173

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

CHEMICAL COMPOUNDS

The present invention relates to compounds which elevate pyruvate dehydrogenase (PDH) activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as active ingredient, methods for the treatment of disease states associated with reduced PDH activity, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the elevation of PDH activity in warm-blooded animals such as humans, in particular to their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of diabetes mellitus in warm-blooded animals such as humans.

Within tissues adenosine triphosphate (ATP) provides the energy for synthesis of complex molecules and, in muscle, for contraction. ATP is generated from the breakdown of energy-rich substrates such as glucose or long chain free fatty acids. In oxidative tissues such as muscle the majority of the ATP is generated from acetyl CoA which enters the citric acid cycle, thus the supply of acetyl CoA is a critical determinant of ATP production in oxidative tissues. Acetyl CoA is produced either by β -oxidation of fatty acids or as a result of glucose metabolism by the glycolytic pathway. The key regulatory enzyme in controlling the rate of acetyl CoA formation from glucose is PDH which catalyses the oxidation of pyruvate to acetyl CoA and carbon dioxide with concomitant reduction of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) to NADH.

In disease states such as both non-insulin dependent (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), oxidation of lipids is increased with a concomitant reduction in utilisation of glucose, which contributes to the hyperglycaemia. Reduced glucose utilisation in both IDDM and NIDDM is associated with a reduction in PDH activity. In addition, a further consequence of reduced PDH activity may be that an increase in pyruvate concentration results in increased availability of lactate as a substrate for hepatic gluconeogenesis. It is reasonable to expect that increasing the activity of PDH could increase the rate of glucose oxidation and hence overall glucose utilisation, in addition to reducing hepatic glucose output. Another factor contributing to diabetes mellitus is impaired insulin secretion, which has been shown to be associated with reduced PDH activity in pancreatic β -cells (in a rodent genetic model of diabetes mellitus Zhou et al. (1996) Diabetes 45: 580-586).

Oxidation of glucose is capable of yielding more molecules of ATP per mole of oxygen than is oxidation of fatty acids. In conditions where energy demand may exceed

energy supply, such as myocardial ischaemia, intermittent claudication, cerebral ischaemia and reperfusion, (Zaidan et al., 1998; J. Neurochem. 70: 233-241), shifting the balance of substrate utilisation in favour of glucose metabolism by elevating PDH activity may be expected to improve the ability to maintain ATP levels and hence function.

- 5 An agent which is capable of elevating PDH activity may also be expected to be of benefit in treating conditions where an excess of circulating lactic acid is manifest such as in certain cases of sepsis.

The agent dichloroacetic acid (DCA) which increases the activity of PDH after acute administration in animals, (Vary et al., 1988; Circ. Shock, 24: 3-18), has been shown to have
10 the predicted effects in reducing glycaemia, (Stacpoole et al., 1978; N. Engl. J. Med. 298: 526-530), and as a therapy for myocardial ischaemia (Bersin and Stacpoole 1997; American Heart Journal, 134: 841-855) and lactic acidaemia, (Stacpoole et al., 1983; N. Engl. J. Med. 309: 390-396).

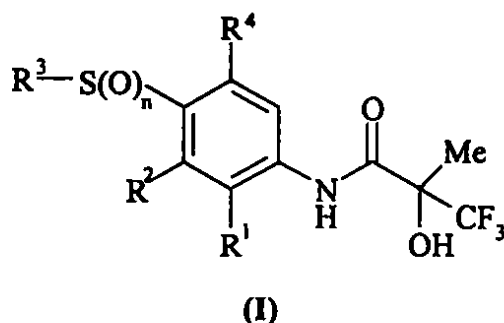
PDH is an intramitochondrial multienzyme complex consisting of multiple copies of
15 several subunits including three enzyme activities E1, E2 and E3, required for the completion of the conversion of pyruvate to acetyl CoA (Patel and Roche 1990; FASEB J., 4: 3224-3233). E1 catalyses the non-reversible removal of CO₂ from pyruvate; E2 forms acetyl CoA and E3 reduces NAD to NADH. Two additional enzyme activities are associated with the complex: a specific kinase which is capable of phosphorylating E1 at three serine residues and a
20 loosely-associated specific phosphatase which reverses the phosphorylation. Phosphorylation of a single one of the three serine residues renders the E1 inactive. The proportion of the PDH in its active (dephosphorylated) state is determined by a balance between the activity of the kinase and phosphatase. The activity of the kinase may be regulated *in vivo* by the relative concentrations of metabolic substrates such as NAD/NADH, CoA/acetylCoA and adenine
25 diphosphate (ADP)/ATP as well as by the availability of pyruvate itself.

European Patent Publication Nos. 617010 and 524781 describes compounds which are capable of relaxing bladder smooth muscle and which may be used in the treatment of urge incontinence. We have found that the compounds of the present invention are very good at elevating PDH activity, a property nowhere disclosed in EP 0617010 and EP 524781.

- 30 The present invention is based on the surprising discovery that certain compounds elevate PDH activity, a property of value in the treatment of disease states associated with disorders of glucose utilisation such as diabetes mellitus, obesity, (Curto et al., 1997; Int. J.

Obes. 21: 1137-1142), and lactic acidemia. Additionally the compounds may be expected to have utility in diseases where supply of energy-rich substrates to tissues is limiting such as peripheral vascular disease, (including intermittent claudication), cardiac failure and certain cardiac myopathies, muscle weakness, hyperlipidaemias and atherosclerosis (Stacpoole et al., 1978; N. Engl. J. Med. 298: 526-530). A compound that activates PDH may also be useful in treating Alzheimer's disease (AD) (J Neural Transm (1998) 105, 855-870).

Accordingly the present invention provides a compound of formula (I):



10 wherein:

n is 1 or 2;

R^1 is chloro, fluoro, bromo, methyl or methoxy;

R^2 is selected from one of the following three groups:

i) halo, nitro, hydroxy, amino or cyano;

15 ii) $-X^1-R^5$ wherein X^1 is a direct bond, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^6-$, $-CO-$, $-CONR^6-$, $-NR^6CO-$, $-NR^6SO_2-$ or NR^6CONR^7- ; wherein R^6 and R^7 are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more A; and R^5 is selected from C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more A, C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or more A, C_{2-6} alkenyl optionally substituted with one or more A, C_{2-6} alkynyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D, a carbon linked
20 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms optionally substituted on a ring carbon by one or more D or a carbon linked 5-membered heteroaryl ring containing 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said 5-membered heteroaryl ring contains an $-NH-$ moiety
25 that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

iii) a nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said heterocyclic group contains an $-NH-$ moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

372
373
368

R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more A, C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D, a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms optionally substituted on a ring carbon by one or more D, or a carbon linked 5-membered heteroaryl ring containing 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said 5-membered heteroaryl ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

A is selected from hydroxy, amino, halo, carboxy, *N*-(C_{1-4} alkyl)amino, *N,N*-di-(C_{1-4} alkyl)amino and C_{1-6} alkoxy;

10 D is selected from:

i) $-X^a-R^c$ wherein X^a is a direct bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -NR^dSO₂-, -NR^dCO-, -NR^dCONR^c-, -NR^d- or -CONR^d-; wherein R^d and R^c are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or C_{1-4} alkoxy; and R^c is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or C_{1-4} alkoxy;

15 ii) a 4-8 membered Het which is optionally substituted on a ring carbon with one or more groups selected from hydroxy, halo, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or cyano and wherein if said 4-8 membered Het contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

20 iii) $-X^a-C_{1-6}alkyl-X^b-R^c$ wherein X^a and R^c are as defined hereinbefore and X^b is -S-, -SO- or -SO₂-;

iv) cyano or halo; and

v) $-X^c-R^f$ wherein X^c is -C(O)- or -SO₂- and R^f is a nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group optionally substituted on a ring carbon by one or more groups selected from hydroxy, halo, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or cyano and wherein if said heterocyclic group contains an -NH-

25 moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

G is selected from C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more A, C_{1-6} alkanoyl optionally substituted with one or more A, C_{1-6} alkylsulphonyl optionally substituted with one or more A, C_{1-6} alkoxycarbonyl optionally substituted with one or more A, carbamoyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl optionally substituted with one or more A, *N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl optionally substituted with one or more A and benzoyl optionally substituted with one or more A; and

R⁴ is hydrogen or fluoro;

or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable esters thereof.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "C₁₋₄alkyl" includes C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Suitable values for "a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms" include pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl and pyridazinyl. Preferably "a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms" is pyridyl. In another aspect of the invention preferably "a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms" is pyridazinyl.

Suitable values for "a carbon-linked 5-membered heteroaryl ring containing 1-3 heteroatoms" include pyrrolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl and triazolyl.

A "nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 4-8 atoms of which at least one is a nitrogen atom with optionally 1-3 further heteroatoms selected independently from O, N and S wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. It will be appreciated that in forming this nitrogen link, the nitrogen atom is not quaternised, i.e. a neutral compound is formed. Suitable values for "nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group" include azetidiny, morpholino, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolidinyl and triazolyl. Preferably a "nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group" is azetidiny, morpholino, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl or homopiperazinyl. Particularly R¹ as a "nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group" is azetidiny, morpholino or pyrrolidinyl. Particularly when R² is a "nitrogen-linked 4-8 membered heterocyclic group" it is thiomorpholino.

A "nitrogen-linked 4-6 membered heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 4-6 atoms of which at least one is a

nitrogen atom with optionally 1-3 further heteroatoms selected independently from O, N and S wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. It will be appreciated that in forming this nitrogen link, the nitrogen atom is not quaternised, i.e. a

5 neutral compound is formed. Suitable values for a "nitrogen-linked 4-6 membered heterocyclic group" include azetidiny, morpholino, piperidyl, piperaziny, pyrrolidiny, thiomorpholino, pyrroliny, pyrroly, pyrazoly, pyrazoliny, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidiny, pyrazolidiny and triazolyl. Preferably a "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group" is azetidiny, morpholino or pyrrolidiny.

10 A "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one is a nitrogen atom with optionally 1-3 further heteroatoms selected independently from O, N and S wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. It will be
15 appreciated that in forming this nitrogen link, the nitrogen atom is not quaternised, i.e. a neutral compound is formed. Suitable values for a "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group" include morpholino, piperidyl, piperaziny, pyrrolidiny, thiomorpholino, pyrroliny, pyrroly, pyrazoly, pyrazoliny, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidiny, pyrazolidiny and triazolyl. Preferably a "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic
20 group" is morpholino, piperidyl, piperaziny, pyrrolidiny, thiomorpholino or pyrroliny.

A "nitrogen-linked 6 membered heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 6 atoms of which at least one is nitrogen atom with optionally 1-3 further heteroatoms selected independently from O, N and S wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom
25 may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. It will be appreciated that in forming this nitrogen link, the nitrogen atom is not quaternised, i.e. a neutral compound is formed. Suitable values for a "nitrogen-linked 6 membered heterocyclic group" include morpholino, piperidyl, piperaziny, thiomorpholino.

A "4-8 membered Het" is a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic
30 ring containing 4-8 atoms including 1-4 heteroatoms selected independently from O, N and S, which may be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the

N-oxide and or the *S*-oxides. Suitable values for "4-8 membered Het" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, 4-pyridone, 2-pyrrolidone,

5 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide.

A "5 or 6 membered Het" is a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring containing 4-8 atoms including 1-4 heteroatoms selected independently from O, N and S, which may be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the

10 *N*-oxide and or the *S*-oxides. Suitable values for "5 or 6 membered Het" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, 4-pyridone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide.

15 Examples of "C₁₋₄alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₄alkoxy" include C₁₋₄alkoxy, methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₄alkylsulphinyl" include methylsulphinyl and ethylsulphinyl. Examples of "C₁₋₄alkylsulphonyl" include C₁₋₄alkylsulphonyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₄alkanoyl" include C₁₋₄alkanoyl, propionyl and acetyl. Examples of

20 "C₃₋₇cycloalkyl" are cyclopropyl and cyclohexyl. Examples of "C₂₋₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₆alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl" are methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl" are dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₄alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of

25 "*N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino" include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino.

Preferred values of R¹, R², R³ and R⁴ are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

30 Preferably R¹ is methyl, chloro, fluoro or bromo.

More preferably R¹ is methyl, chloro or fluoro.

Particularly R¹ is methyl or chloro.

Where R^2 is selected from group i):

Preferably group i) is nitro, halo, amino or hydroxy.

More preferably group i) is nitro, amino or halo.

Particularly group i) is nitro, bromo, iodo, amino, chloro or fluoro.

5 Where R^2 is selected from group ii):

Preferably in group ii) X^1 is -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶- or -NR⁶CO-; preferably R⁶ is hydrogen; and preferably R⁵ is selected from C₁₋₆alkyl optionally substituted with one or more A or phenyl optionally substituted with one or more D.

10 More preferably in group ii) X^1 is -S-, -SO-, -SO₂- or -NR⁶CO-; more preferably R⁶ is hydrogen; and more preferably R⁵ is selected from C₁₋₄alkyl optionally substituted with one or more A or phenyl optionally substituted with one or more D.

Particularly in group ii) X^1 is -S- or -NR⁶CO-; particularly R⁶ is hydrogen; and particularly R⁵ is selected from methyl optionally substituted with one or more A, ethyl optionally substituted with one or more A or phenyl optionally substituted with one or more D. Where R^2 is selected
15 from group iii):

Particularly group iii) is morpholino optionally substituted on a ring carbon by one or more D, thiomorpholino optionally substituted on a ring carbon by one or more D, piperidin-1-yl optionally substituted on a ring carbon by one or more D or piperazin-1-yl optionally substituted on a ring carbon by one or more D and optionally substituted on the
20 -NH- moiety by a group selected from G.

More particularly group iii) is thiomorpholino.

Preferably A is hydroxy, amino, dimethylamino, halo, carboxy and methoxy.

More preferably A is hydroxy, methoxy and dimethylamino.

Where D is selected from group i):

25 Preferably X^2 in group i) is -SO-, -SO₂-, -NR^d- or -CONR^d-; more preferably R^d is hydrogen, methyl or ethyl optionally substituted with hydroxy; and more preferably R^c is selected from hydrogen, methyl, ethyl or butyl optionally substituted with hydroxy.

Where D is selected from group iv):

Preferably group iv) is fluoro.

30 Where D is selected from group v):

Preferably X^c is -C(O)- and R^f is a nitrogen-linked 4-6 membered heterocyclic group optionally substituted by hydroxy.

More preferably X^c is $-C(O)-$ and R^f is azetidiny, morpholino or pyrrolidinyl (optionally substituted by hydroxy).

Particularly X^c is $-C(O)-$ and R^f is azetidiny, morpholino or 3-hydroxypyrrolidinyl.

Preferably R^2 is chloro, fluoro, bromo, iodo, nitro, amino, methylthio, acetylamino,

- 5 hydroxy, C_{1-4} alkylsulphanyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)amino$ (optionally substituted with hydroxy, methoxy or dimethylamino), phenylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$
- 10 (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)amino$ (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$ (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], pyridylsulphonyl
- 15 [optionally substituted with halo, amino, $N-(C_{1-4}alkyl)_2amino$ (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$ (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$ (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)amino$ (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl,
- 20 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], $N-(C_{1-4}alkyl)amino$ (optionally substituted with hydroxy), morpholino, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], thiomorpholino, phenylsulphanyl (optionally substituted
- 25 with $N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$ or phenylsulphinyl (optionally substituted with $N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$).

- In another aspect of the invention preferably R^2 is chloro, fluoro, bromo, iodo, nitro, hydroxy, amino, methylthio, acetylamino, C_{1-4} alkylsulphanyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, $N-(C_{1-4}alkyl)amino$ (optionally substituted
- 30 with hydroxy, methoxy or dimethylamino), thiomorpholino, phenylsulphanyl (optionally substituted with $N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$ or phenylsulphinyl (optionally substituted with $N-(C_{1-4}alkyl)_2carbamoyl$).

More preferably R^2 is chloro, fluoro, bromo, iodo, nitro, amino, methylthio, acetylamino, hydroxy, methylsulphanyl, ethylsulphanyl (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy, methoxy or dimethylamino), phenylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], pyridylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), morpholino, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], thiomorpholino or phenylsulphanyl [optionally substituted with *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy)].

Particularly R^2 is fluoro, chloro, bromo, iodo, nitro, amino, hydroxy, methylthio, ethylsulphinyl, mesyl, 2-hydroxyethylamino, 2-methoxyethylamino, 2-dimethylaminoethylamino, 2,3-dihydroxypropylamino, 2-hydroxyethylsulphanyl,

acetylamino, 4-*N,N*-dimethylcarbamoylphenylsulphanyl, 4-*N,N*-dimethylcarbamoylphenylsulphinyl or thiomorpholino.

Therefore, in another aspect of the invention preferably R^3 is C_{1-4} alkyl (optionally substituted with one or more hydroxy), phenyl [optionally substituted with halo, amino, 5 *N*-(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)amino (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)₂amino (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl, 10 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl, azetidinylicarbonyl, morpholinocarbonyl or pyrrolidinylcarbonyl (optionally substituted with hydroxy)], or carbon-linked pyridyl [optionally substituted with halo, amino, *N*-(C_{1-4} alkyl)₂amino (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C_{1-4} alkyl)amino 15 (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl].

Therefore, in a further aspect of the invention preferably R^3 is C_{1-4} alkyl (optionally 20 substituted with one or more hydroxy), phenyl [optionally substituted with halo, *N*-(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl *N*-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl *N*-(C_{1-4} alkyl)amino (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl azetidinylicarbonyl, morpholinocarbonyl or pyrrolidinylcarbonyl (optionally substituted with hydroxy)], or carbon-linked pyridyl [optionally substituted with amino].

25 Particularly R^3 is methyl, ethyl (optionally substituted with hydroxy), butyl (optionally substituted with hydroxy), phenyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally 30 substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally

377
372

substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl, 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl, azetidinylicarbonyl, morpholinocarbonyl or pyrrolidinylcarbonyl (optionally substituted with hydroxy)] or carbon-linked pyridyl

5 [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally

10 substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl].

More particularly R^3 is methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxybutyl, 4-fluorophenyl,

15 4-mesylphenyl, 4-(2-hydroxyethylamino)phenyl, 4-(*N*-methylcarbamoyl)phenyl, 4-(*N*-ethylcarbamoyl)phenyl, 4-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenyl, 4-(*N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl)phenyl, 4-(azetidinylicarbonyl)phenyl, 4-(morpholinocarbonyl)phenyl, 4-(3-hydroxypyrrolidinylcarbonyl)phenyl or 6-aminopyrid-2-yl.

20 A preferred compound of the invention is any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

Preferred aspects of the invention are those which relate to the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula (I)

25 or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which elevates PDH activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilized within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the

30 possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein.

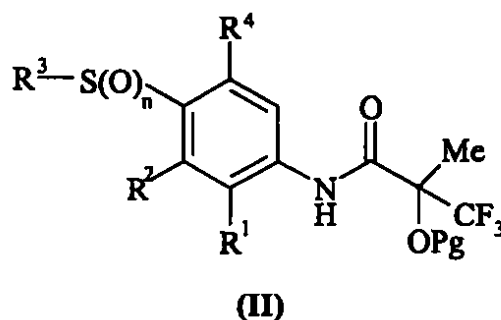
It will be appreciated by those skilled in the art that certain compounds of formula (I) contain one or more asymmetrically substituted carbon and/or sulphur atoms, and accordingly may exist in, and be isolated as enantiomerically pure, a mixture of diastereoisomers or as a racemate. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, optically-active, enantiomerically pure, mixture of diastereoisomers, polymorphic or stereoisomeric form, or mixtures thereof, which form possesses properties useful in the elevation of PDH activity, it being well known in the art how to prepare optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, by enzymatic resolution, (for example WO 9738124), by biotransformation, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase) and how to determine efficacy for the elevation of PDH activity by the standard tests described hereinafter.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which elevate PDH activity.

A compound of the formula (I), or salt thereof, and other compounds of the invention (as hereinafter defined) may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes include, for example, those illustrated in European Patent Applications, Publication Nos. 0524781, 0617010, 0625516, and in GB 2278054, WO 9323358 and WO 9738124.

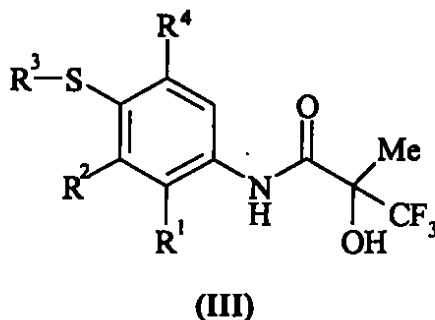
Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, which process (in which variable groups are as defined for formula (I) unless otherwise stated) comprises of:

(a) deprotecting a protected compound of formula (II):

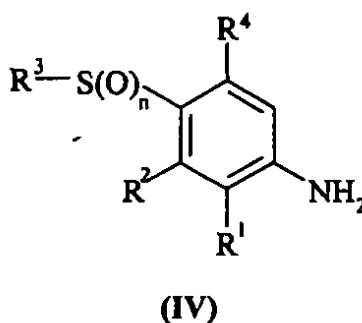


where Pg is an alcohol protecting group;

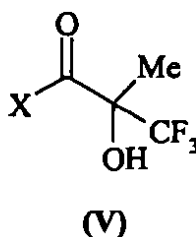
(b) oxidising a compound of formula (III):



5 (c) coupling compounds of formula (IV):



with an acid of formula (V):



10

wherein X is OH;

(d) coupling an aniline of formula (IV) with an activated acid derivative of formula (V);
and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);

15 ii) removing any protecting groups; or

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester.

Suitable values for Pg are a benzyl group, a silyl group (for example a trialkylsilyl group or an alkyldiphenylsilyl group) or an acetyl protecting group.

Where formula (V) is an activated acid derivative, suitable values for X include halo
20 (for example chloro or bromo), anhydrides, aryloxys (for example 4-nitrophenoxy or pentafluorophenoxy) or imidazol-1-yl.

Specific conditions of the above reactions are as follows:

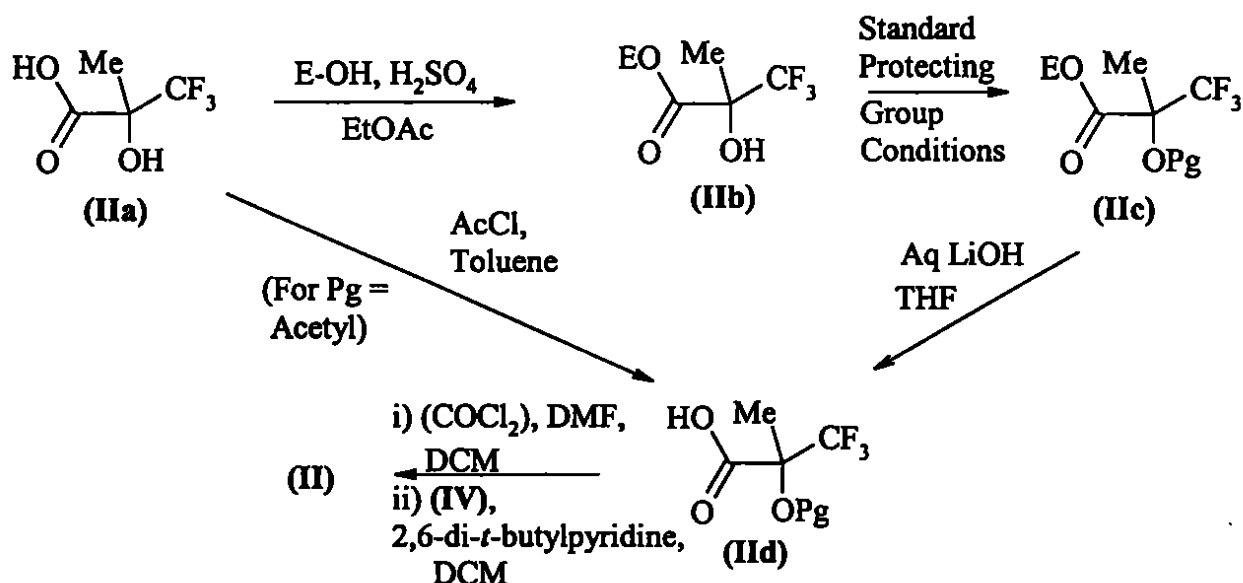
Process a)

Examples of suitable reagents for deprotecting an alcohol of formula (II) are:

- 1) when Pg is benzyl:
 - 5 (i) hydrogen in the presence of palladium/carbon catalyst, i.e. hydrogenolysis; or
 - (ii) hydrogen bromide or hydrogen iodide;
- 2) when Pg is a silyl protecting group:
 - (i) tetrabutylammonium fluoride; or
 - (ii) aqueous hydrofluoric acid;
- 10 3) when Pg is acetyl:
 - i) mild aqueous base for example lithium hydroxide; or
 - ii) ammonia or an amine such as dimethylamine.

The reaction can be conducted in a suitable solvent such as ethanol, methanol, acetonitrile, or dimethylsulphoxide and may conveniently be performed at a temperature in
15 the range of -40 to 100°C.

Compounds of formula (II) may be prepared according to the following scheme:



Scheme 1

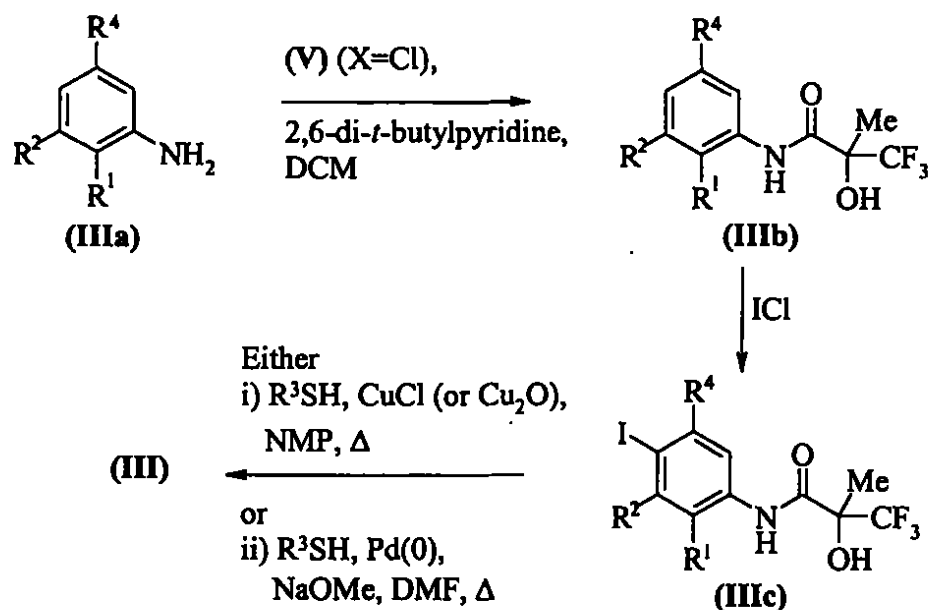
E is a carboxy protecting group. Suitable values for E include C_{1-6} alkyl, such as
20 methyl and ethyl.

Compounds of formula (IIa) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art. The synthesis of compounds of formula (IV) is described below.

Process b)

Suitable oxidising agents include potassium permanganate, OXONE, sodium periodate, *tert*-butyl hydroperoxide (as solution in toluene), peracids (such as for example 3-chloroperoxybenzoic acid), hydrogen peroxide, TPAP (tetrapropylammonium perruthenate) or oxygen. The reaction may be conducted in a suitable solvent such as diethyl ether, dichloromethane, methanol, ethanol, water, acetic acid, or mixtures of two or more of these solvents. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 100°C.

Compounds of formula (III) may be prepared according to the following schemes:

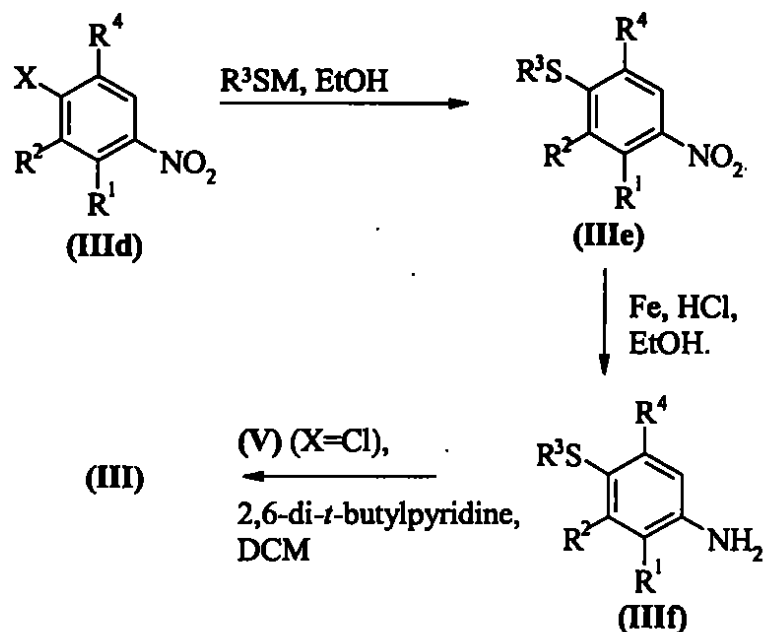


10

Scheme 2

wherein M is an alkali metal. Suitable values for M include lithium, sodium or potassium.

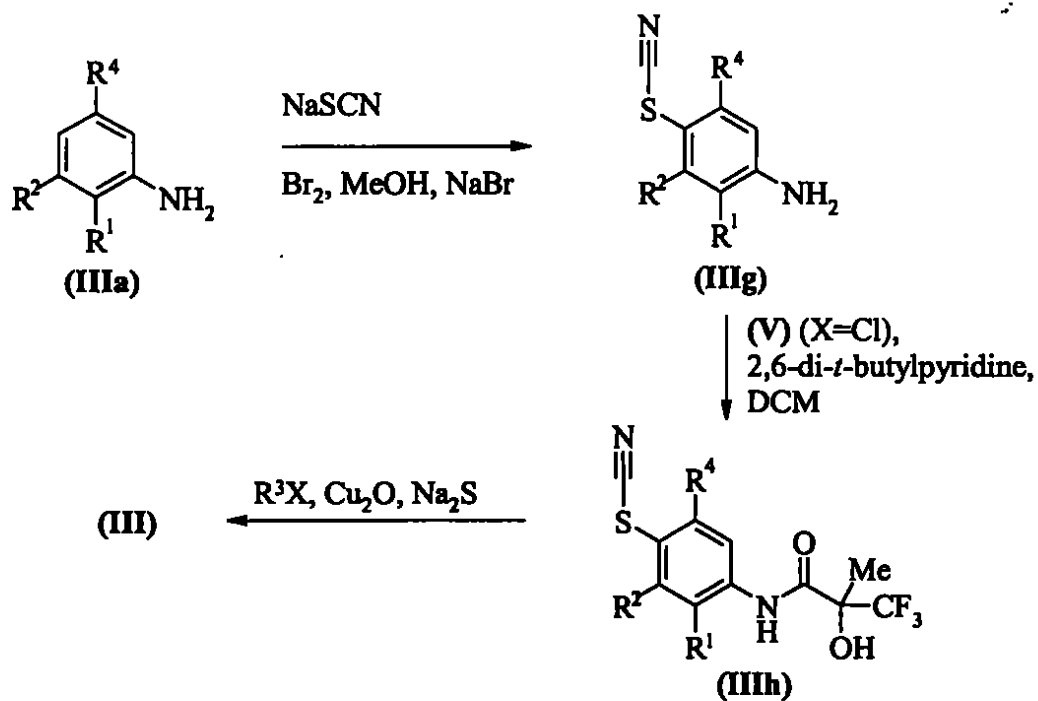
The skilled reader will appreciate that the order of steps 1 and 2 in Scheme 2 may be reversed.



Scheme 3

wherein M is an alkali metal. Suitable values for M include lithium, sodium or potassium.

5 X is a leaving group, suitable values for X include halo, mesyl and tosyl.



Scheme 4

Compounds of formula (IIIa) and (IIId) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

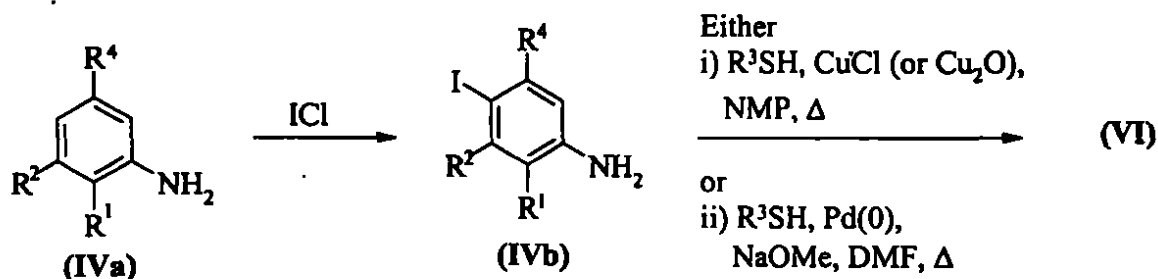
10 Process c)

The reaction can be conducted in the presence of a suitable coupling reagent. Standard

375
380
380

peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, for example conditions such as those described above for the coupling of (IIId) and (IV), or for example dicyclohexyl-carbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines (such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine) or 2,6-diphenylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran, and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

- 10 Compounds of formula (IV) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art, for example they may be prepared by oxidising compounds of formula (III $\mathbf{f}$) (with the aniline protected with a suitable protecting group) under standard oxidation conditions, for example with hydrogen peroxide or meta-chloroperoxybenzoic acid (followed by de-protection), or
- 15 they may be prepared according to the following scheme:



Scheme 4

Compounds of formula (IVa) and (V) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

- 20 If the resolved acid of formula (V) is required it may be prepared by any of the known methods for preparation of optically-active forms (for example, by recrystallization of the chiral salt {for example WO 9738124}, by enzymatic resolution or by chromatographic separation using a chiral stationary phase). For example if an (R)-(+)-resolved acid is required it may be prepared by the method of Scheme 2 in World Patent Application Publication No.
- 25 WO 9738124 for preparation of the (S)-(-)-acid, i.e. using the classical resolution method described in European Patent Application Publication No. EP 0524781, also for preparation of the (S)-(-)-acid, except that (1S,2R)-norephedrine may be used in place of (S)-(-)-1-phenylethylamine. The chiral acid may also be prepared by using the enzymatic

resolution method as described in Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10, 679.

Process d)

This coupling may be achieved optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, 2,6-di-*alkyl*-pyridines (such as 2,6-lutidine or

5 2,6-di-*tert*-butylpyridine) or 2,6-diphenylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran, and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such
10 as that described above may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the above described procedure or the procedures described in the examples.

For example, it will be appreciated that certain of the optional aromatic substituents in
15 the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications or interconversions either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction,
20 reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acylhalide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the
25 introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by, for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or
30 alkylsulphonyl using, for example, hydrogen peroxide in acetic acid with heating or 3-chloroperbenzoic acid. Particular examples of functional group interconversions are for

36282
1501

example conversion of an aniline into a halophenyl by, for example, diazotisation in the presence of cuprous halides.

It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described above are commercially available and/or widely reported in the scientific literature, or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid such as, for example hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with

a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

10 The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

In cases where compounds of formula (I) are sufficiently basic or acidic to form stable acid or basic salts, administration of the compound as a salt may be appropriate, and pharmaceutically acceptable salts may be made by conventional methods such as those
15 described following. Examples of suitable pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed with acids which form a physiologically acceptable anion, for example, tosylate, methanesulphonate, acetate, tartrate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, α -ketoglutarate, and α -glycerophosphate. Suitable inorganic salts may also be formed such as sulphate, nitrate, and hydrochloride.

20 Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound of formula (I) (or its ester) with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. It is also possible with most compounds of the invention to make a corresponding alkali metal (e.g. sodium, potassium, or lithium) or alkaline earth metal (e.g. calcium) salt by treating a compound of
25 formula (I) (and in some cases the ester) with one equivalent of an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or alkoxide (e.g. the ethoxide or methoxide) in aqueous medium followed by conventional purification techniques.

The compounds of the formula (I) may be administered in the form of a prodrug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Examples
30 of prodrugs include *in vivo* hydrolysable esters of a compound of the formula (I).

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol.

Suitable *in vivo* hydrolysable esters for a compound of the formula (I) containing a
5 carboxy group include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be
10 formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

Suitable *in vivo* hydrolysable esters of a compound of the formula (I) containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. Other *in vivo* hydrolysable ester forming groups for
15 hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents for benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl
20 ring.

In vivo cleavable prodrugs of compounds of formula (I) also include *in vivo* hydrolysable amides of compounds of the formula (I) containing a carboxy group, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N*-dimethyl, *N*-ethyl-*N*-methyl or *N*-diethyl amide.

25 The identification of compounds which elevate PDH activity is the subject of the present invention. These properties may be assessed, for example, using one or more of the procedures set out below:

(a) In vitro elevation of PDH activity

This assay determines the ability of a test compound to elevate PDH activity. cDNA
30 encoding PDH kinase may be obtained by Polymerase Chain Reaction (PCR) and subsequent cloning. This may be expressed in a suitable expression system to obtain polypeptide with PDH kinase activity. For example rat PDHkinaseII (rPDHKII) obtained by expression of

recombinant protein in *Escherichia coli* (*E. Coli*), was found to display PDH kinase activity.

In the case of the rPDHKII (Genbank accession number U10357) a 1.3kb fragment encoding the protein was isolated by PCR from rat liver cDNA and cloned into a vector (for example pQE32 - Quiagen Ltd.). The recombinant construct was transformed into *E. coli* (for example M15pRep4 - Quiagen Ltd.). Recombinant clones were identified, plasmid DNA was isolated and subjected to DNA sequence analysis. One clone which had the expected nucleic acid sequence was selected for the expression work. Details of the methods for the assembly of recombinant DNA molecules and the expression of recombinant proteins in bacterial systems can be found in standard texts for example Sambrook et al, 1989, Molecular Cloning
10 - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Other known PDH kinases for use in assays, may be cloned and expressed in a similar manner.

For expression of rPDHKII activity, *E. coli* strain M15pRep4 cells were transformed with the pQE32 vector containing rPDHKII cDNA. This vector incorporates a 6-His tag onto the protein at its N-terminus. *E. coli* were grown to an optical density of 0.6 (600 nm) and
15 protein expression was induced by the addition of 10 μ M isopropylthio- β -galactosidase. Cells were grown for 18 hours at 18°C and harvested by centrifugation. The resuspended cell paste was lysed by homogenisation and insoluble material removed by centrifugation at 24000xg for 1 hour. The 6-His tagged protein was removed from the supernatant using a nickel chelating nitrilotriacetic acid resin (Ni-NTA: Quiagen Ltd.) matrix (Quiagen) which was
20 washed with 20 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane-hydrogen chloride, 20 mM imidazole, 0.5 M sodium chloride pH 8.0, prior to elution of bound protein using a buffer containing 20 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane-hydrogen chloride, 200 mM imidazole, 0.15 M sodium chloride pH 8.0. Eluted fractions containing 6-His protein were pooled and stored in aliquots at -80°C in 10% glycerol.

25 Each new batch of stock enzyme was titrated in the assay to determine a concentration giving approximately 90% inhibition of PDH in the conditions of the assay. For a typical batch, stock enzyme was diluted to 7.5 μ g/ml.

For assay of the activity of novel compounds, compounds were diluted with 10% dimethylsulphoxide (DMSO) and 10 μ l transferred to individual wells of 96-well assay plates.
30 Control wells contained 20 μ l 10% DMSO instead of compound. 40 μ l Buffer containing 50mM potassium phosphate buffer pH 7.0, 10mM ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N-tetracetic acid (EGTA), 1mM benzamidine, 1mM phenylmethylsulphonyl fluoride

(PMSF), 0.3mM tosyl-L-lysine chloromethyl ketone (TLCK), 2mM dithiothreitol (DTT), recombinant rPDHKII and compounds were incubated in the presence of PDH kinase at room temperature for 45 minutes. In order to determine the maximum rate of the PDH reaction a second series of control wells were included containing 10% DMSO instead of compound and
5 omitting rPDHKII. PDH kinase activity was then initiated by the addition of 5 μ M ATP, 2 mM magnesium chloride and 0.04 U/ml PDH (porcine heart PDH Sigma P7032) in a total volume of 50 μ l and plates incubated at ambient temperature for a further 45 minutes. The residual activity of the PDH was then determined by the addition of substrates (2.5mM coenzyme A, 2.5mM thiamine pyrophosphate (cocarboxylase), 2.5mM sodium pyruvate,
10 6mM NAD in a total volume of 80 μ l and the plates incubated for 90 minutes at ambient temperature. The production of reduced NAD (NADH) was established by measured optical density at 340nm using a plate reading spectrophotometer. The ED₅₀ for a test compound was determined in the usual way using results from 12 concentrations of the compound.

(b) In vitro elevation of PDH activity in isolated primary cells

15 This assay determines the ability of compounds to stimulate pyruvate oxidation in primary rat hepatocytes.

Hepatocytes were isolated by the two-step collagenase digestion procedure described by Seglen (Methods Cell Biol. (1976) 13, 29-33) and plated out in 6-well culture plates (Falcon Primaria) at 600000 viable cells per well in Dulbecco's Modified Eagles Medium
20 (DMEM, Gibco BRL) containing 10% foetal calf serum (FCS), 10% penicillin/streptomycin (Gibco BRL) and 10% non-essential amino acids (NEAA, Gibco BRL). After 4 hours incubation at 37°C in 5% CO₂, the medium was replaced with Minimum Essential Medium (MEM, Gibco BRL) containing NEAA and penicillin/streptomycin as above in addition to 10nM dexamethasone and 10nM insulin.

25 The following day cells were washed with phosphate buffered saline (PBS) and medium replaced with 1ml HEPES-buffered Krebs solution (25mM HEPES, 0.15M sodium chloride, 25 mM sodium hydrogen carbonate, 5mM potassium chloride, 2mM calcium chloride, 1mM magnesium sulphate, 1 mM potassium dihydrogen phosphate) containing the compound to be tested at the required concentration in 0.1% DMSO. Control wells contained
30 0.1% DMSO only and a maximum response was determined using a 10 μ M treatment of a known active compound. After a preincubation period of 40 minutes at 37°C in 5% CO₂, cells were pulsed with sodium pyruvate to a final concentration of 0.5mM (containing 1-¹⁴C

sodium pyruvate (Amersham product CFA85) 0.18Ci/mmol) for 12 minutes. The medium was then removed and transferred to a tube which was immediately sealed with a bung containing a suspended centre well. Absorbent within the centre well was saturated with 50% phenylethylamine, and CO₂ in the medium released by the addition of 0.2µl 60% (w/v)

5 perchloric acid (PCA). Released ¹⁴CO₂ trapped in the absorbent was determined by liquid scintillation counting. The ED₅₀ for a test compound was determined in the usual way using results from 7 concentrations of the compound.

(c) In vivo elevation of PDH activity

The capacity of compounds to increase the activity of PDH in relevant tissues of rats
10 may be measured using the test described hereinafter. Typically an increase in the proportion of PDH in its active, nonphosphorylated form may be detected in muscle, heart, liver and adipose tissue after a single administration of an active compound. This may be expected to lead to a decrease in blood glucose after repeated administration of the compound. For example a single administration of DCA, a compound known to activate PDH by inhibition of
15 PDH kinase (Whitehouse, Cooper and Randle (1974) Biochem. J. 141, 761-774) 150 mg/kg, intraperitoneally, increased the proportion of PDH in its active form (Vary et al. (1988) Circ. Shock 24, 3-18) and after repeated administration resulted in a significant decrease in plasma glucose (Evans and Stacpoole (1982) Biochem. Pharmacol.31, 1295-1300).

Groups of rats (weight range 140-180g) are treated with a single dose or multiple
20 doses of the compound of interest by oral gavage in an appropriate vehicle. A control group of rats is treated with vehicle only. At a fixed time after the final administration of compound, animals are terminally anaesthetised, tissues are removed and frozen in liquid nitrogen. For determination of PDH activity, muscle samples are disrupted under liquid nitrogen prior to homogenisation by one thirty-second burst in a Polytron homogenizer in 4 volumes of a
25 buffer containing 40 mM potassium phosphate pH 7.0, 5 mM EDTA, 2mM DTT, 1% Triton X-100, 10mM sodium pyruvate, 10µM phenylmethylsulphonyl chloride (PMSF) and 2µg/ml each of leupeptin, pepstain A and aprotinin. Extracts are centrifuged before assay. A portion of the extract is treated with PDH phosphatase prepared from pig hearts by the method of Siess and Wieland (Eur. J. Biochem (1972) 26, 96): 20 µl extract, 40 µl phosphatase (1:20
30 dilution), in a final volume of 125 µl containing 25 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride. The activity of the untreated sample is compared with the activity of the dephosphorylated extract thus prepared. PDH activity is assayed by the method of Stansbie et

al., (Biochem. J. (1976) 154, 225). 50 μ l Extract is incubated with 0.75 mM NAD, 0.2 mM CoA, 1.5 mM thiamine pyrophosphate (TPP) and 1.5mM sodium pyruvate in the presence of 20 μ g/ml p-(p-amino-phenylazo) benzene sulphonic acid (AABS) and 50 mU/ml arylamine transferase (AAT) in a buffer containing 100 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane, 0.5 mM
5 EDTA, 50mM sodium fluoride, 5mM 2-mercaptoethanol and 1mM magnesium chloride pH 7.8. AAT is prepared from pigeon livers by the method of Tabor et al. (J. Biol. Chem. (1953) 204, 127). The rate of acetyl CoA formation is determined by the rate of reduction of AABS which is indicated by a decrease in optical density at 460 nm.

Liver samples are prepared by an essentially similar method, except that sodium
10 pyruvate is excluded from the extraction buffer and added to the phosphatase incubation to a final concentration of 5mM.

Treatment of an animal with an active compound results in an increase in the activity of PDH complex in tissues. This is indicated by an increase in the amount of active PDH (determined by the activity of untreated extract as a percentage of the total PDH activity in the
15 same extract after treatment with phosphatase).

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I) as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

20 The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) for example as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration for example as an ointment or cream or for rectal administration for example as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner
25 using conventional excipients.

The compositions of the present invention are advantageously presented in unit dosage form. The compound will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square metre body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg. A unit dose in the range, for example, 1-100 mg/kg, preferably 1-50 mg/kg is
30 envisaged and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

5 We have found that compounds of the present invention elevate PDH activity and are therefore of interest for their blood glucose-lowering effects.

A further feature of the present invention is a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts or *in vivo* hydrolysable esters thereof for use as a medicament.

10 Conveniently this is a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, for use as a medicament for producing an elevation of PDH activity in a warm-blooded animal such as a human being.

Particularly this is a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, for use as a medicament for treating diabetes mellitus in
15 a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an elevation of PDH activity in a warm-blooded animal such as a human being.

20 Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of diabetes mellitus in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further feature of the invention there is provided a method for
25 producing an elevation of PDH activity in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a method of treating
30 diabetes mellitus in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula

(I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof as defined hereinbefore.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

10 The elevation of PDH activity described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the subject of the present invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. For example in the treatment of diabetes mellitus chemotherapy may include the following main categories of treatment:

- i) insulin;
- ii) insulin secretagogue agents designed to stimulate insulin secretion (for example glibenclamide, tolbutamide, other sulphonylureas);
- iii) oral hypoglycaemic agents such as metformin, thiazolidinediones;
- 20 iv) agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);
- v) agents designed to treat complications of prolonged hyperglycaemia;
- vi) other agents used to treat lactic acidaemia;
- vii) inhibitors of fatty acid oxidation;
- 25 viii) lipid lowering agents;
- ix) agents used to treat coronary heart disease and peripheral vascular disease such as aspirin, pentoxifylline, cilostazol; and/or
- x) thiamine.

As stated above the compounds defined in the present invention are of interest for their ability to elevate the activity of PDH. Such compounds of the invention may therefore be useful in a range of disease states including diabetes mellitus, peripheral vascular disease, (including intermittent claudication), cardiac failure and certain cardiac myopathies,

myocardial ischaemia, cerebral ischaemia and reperfusion, muscle weakness, hyperlipidaemias, Alzheimers disease and/or atherosclerosis.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of elevators of PDH activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise:

- 10 (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- 15 (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates; where a silica Mega Bond Elut column is referred to, this means a column containing 10 g or 20 g or 50 g of silica of 40 micron particle size, the silica being contained in a 60 ml disposable syringe and supported by a porous disc, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond Elut" is a trademark; where a Biotage cartridge is referred to this means a cartridge containing KP-SIL™ silica, 60Å, particle size 32-63µM, supplied by Biotage, a division of Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;
- 20 (iv) where a Chem Elut column is referred to, this means a "Hydromatrix" extraction cartridge for adsorption of aqueous material, i.e. a polypropylene tube containing a special grade of flux-calcined, high purity, inert diatomaceous earth, pre-buffered to pH 4.5 or 9.0, incorporating a phase-separation filtering material, used according to the manufacturers instructions, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name of "Extube, Chem Elut"; "Extube" is a registered trademark of International Sorbent Technology Limited;
- 30 (v) where an ISOLUTE column is referred to, this means an "ion exchange" extraction cartridge for adsorption of basic or acid material, i.e. a polypropylene tube containing a special grade of ion exchange sorbent, high purity, surface to pH ~7, incorporating a

- phase-separation filtering material, used according to the manufacturers instructions, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name of "Extube, Chem Elut, ISOLUTE"; "Extube" is a registered trademark of International Sorbent Technology Limited;
- (vi) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (vii) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- (viii) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- 10 (ix) where given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO- δ_6) as solvent unless otherwise indicated, other solvents (where indicated in the text) include deuterated chloroform - CDCl_3 ; coupling constants (J) are given in Hz; Ar designates an aromatic proton when such
- 15 an assignment is made;
- (x) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (xi) reduced pressures are given as absolute pressures in Pascals (Pa); elevated pressures are given as gauge pressures in bars;
- (xii) solvent ratios are given in volume : volume (v/v) terms;
- 20 (xiii) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionisation (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionisation was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported and unless otherwise stated the value quoted is (M-H);
- 25 (xiv) Oxone is a Trademark of E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc., and refers to potassium peroxymonosulphate;
- (xv) The following abbreviations are used:
- | | |
|-------|----------------------------------|
| ether | diethyl ether; |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide; |
| DMA | <i>N,N</i> -dimethylacetamide; |
| TFA | trifluoroacetic acid; |
| NMP | <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one |
- 30

SM	starting material;
DMSO	dimethylsulphoxide;
EtOAc	ethyl acetate;
DCM	dichloromethane; and
5 THF	tetrahydrofuran;

(xvi) where (R) or (S) stereochemistry is quoted at the beginning of a name, unless further clarified, it is to be understood that the indicated stereochemistry refers to the -NH-C(O)-C*(Me)(CF₃)(OH) centre as depicted in formula (I).

10 **Example 1**

(R)-N-(2,3-Dichloro-4-ethylsulphonylphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

t-Butyl hydrogen peroxide (2.4 ml of a 5.5M solution in decane) was added to a solution of (R)-N-[2,3-dichloro-4-ethylsulphonylphenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 1) (0.23 g) and *d*-10-camphorsulphonic acid (0.018 g) in 15 chloroform (10 ml) and the mixture was stirred for 18 hours. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a silica gel Mega Bond Elut column eluting with 0-50% EtOAc / isohexane to give the title compound (0.22 g) as a white solid. NMR (CDCl₃ + 1 drop DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 20 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); *m/z*: 376.

Examples 2-5

Following the procedure of Example 1 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Ex	Compound	NMR	<i>m/z</i>	SM
2 ¹	(R)-N-[4-Methylsulphonyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	346	Meth 11

3 ¹	(R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	360	Meth 24
4 ²	(R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.09 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71-2.85 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)	468	Meth 25
5 ¹	(R)-N-[4-Methylsulphonyl-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	362	Meth 30

¹ Product obtained by addition of DCM to residue after evaporation followed by filtration.

² Product was a mixture of two diastereoisomers.

5 Example 6

(R)-N-(2,3-Dichloro-4-ethylsulphonylphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

Hydrogen peroxide (15 ml of a 30 wt. % solution in water) was added to a solution of (R)-N-[4-ethylsulphonyl-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 1) (1.88 g) in glacial acetic acid (26 ml) and the mixture was heated at 95°C for 1.5 hours then cooled. EtOAc (200 ml) was added and the mixture was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (4 x 200 ml) and brine (250 ml) then was dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 0-50% EtOAc / isohexane to give the title compound (1.71 g) as a white solid. NMR: 1.1 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); m/z: 392.

Examples 7-18

Following the procedure of Example 6 and using the appropriate starting materials the following compounds were prepared:

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
7	(R)-N-(3-Acetamido-2-chloro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H)	481	Meth 10
8	(R)-N-(2-Chloro-3-fluoro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)	442	Meth 2
9 ¹	(R)-N-[4-(2-Hydroxyethylsulphonyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.62 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H)	409	Ex 35
10	(R)-N-[4-(2-Hydroxy-n-butylsulphonyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	0.81 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 0.81 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 10.01 (s, 1H)	436	Meth 31
11	(R)-N-(4-Mesyl-3-fluoro-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	362	Ex 2
12	(R)-N-(4-Ethylsulphonyl-3-fluoro-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.16 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.38-3.46 (q, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.08 (brs, 1H)	376	Meth 24
13	(R)-N-(4-Ethylsulphonyl-3-iodo-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.12 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.51-3.58 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)	484	Ex 4

14	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H); 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	Meth 33
15	(R)-N-{2-Chloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.65 (d, 2H); 8.05 (d, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	495	Meth 5
16	(R)-N-[2-Methyl-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.02 (m, 2H), 9.94 (brs, 1H)		Meth 36
17	(R)-N-(2-Methyl-3-chloro-4-[4-fluorophenyl]sulphonylphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (brs, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.03 (brs, 1H)	438	Meth 37
18	(R)-N-(2-Methyl-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoylphenyl)sulphonylphenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.66 (m, 4H), 7.98 (m, 3H), 9.90 (brs, 1H)	475	Meth 45

¹ Water was added to the cooled reaction mixture and the product was obtained by filtration.

Example 19

5 (R)-N-(2-Chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

Following the procedure of Method 1 using 2-chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxyaniline (Method 9) as starting material the title compound was obtained (in 10% yield) as a solid. NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z: 374.

Example 20**(R)-N-[2-Chloro-4-ethylsulphonyl-3-methylsulphonylphenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

5 Sodium methane thiolate (0.16 g) was added to a stirred solution of (R)-N-[2,3-dichloro-4-ethylsulphonylphenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 6) (0.60 g) in anhydrous DMA (10 ml). The reaction mixture was heated under reflux for 3 hours then more sodium methane thiolate (0.27 g) was added and heating was continued a further 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool, EtOAc (150 ml) was added, and
10 the mixture was washed with brine (4 x 100 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified on a silica gel Mega Bond Elut column eluting with 0-40% EtOAc / isohexane to give the title compound (0.114 g) as a gum. NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.44 (s, 1H); m/z: 404.

15

Example 21**(R)-N-[3-Acetamido-2-chloro-4-[4-(2-hydroxyethylamino)phenylsulphonyl]phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-N-[3-Acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-
20 methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (683 mg) (Example 7), ethanolamine (177 mg, 2 eq) and acetonitrile (6 ml) were stirred and heated (85°C) under argon for 24 hours. The solvent was removed and the residual gum was redissolved in methanol (10 ml) and poured onto deactivated silica (5 g). This was concentrated to give a free flowing powder which was transferred to the top of an ISOLUTE column (50 g silica). This was chromatographed,
25 eluting with MeOH/DCM to give the title compound (247 mg) as a brown solid. NMR (400 MHz): 1.59 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.53 (q, 2H), 4.66-4.73 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.0 (bs, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.61 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H); m/z 524 (M+H)⁺.

30 Example 22**(R)-N-[2-Chloro-3-(2-hydroxyethylamino)-4-(4-fluorophenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

Ethanolamine (47 mg, 2.5 eq) was added to a solution of (R)-*N*-(2-chloro-3-fluoro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 8) (135 mg) in NMP (1 ml) and the mixture was stirred and heated (oil bath 120°C) under argon for 24 hours. The reaction mixture was cooled and partitioned between a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 ml) and ether (3 x 20 ml). The combined ether extracts were washed with water (50 ml), dried and concentrated to give a gum. The residue was dissolved in MeOH/DCM and loaded onto deactivated silica (1 g). It was then concentrated to give a free flowing powder which was poured onto an ISOLUTE column (10 g silica) and chromatographed eluting with EtOAc / isohexane to give the title compound (50 mg) as a gum. NMR: 1.65 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 5.91 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96-8.08 (m, 3H), 9.85 (bs, 1H); m/z: 483.2.

Example 23

(R)-*N*-(2-Chloro-3-(2-hydroxyethylamino)-4-[4-(2-hydroxyethylamino)phenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

The title compound was also isolated from the mixture obtained in Example 22 as a yellow foam. NMR (400 MHz): 1.6 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 4.74 (t, 1H), 4.95 (t, 1H), 5.98 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.0 (bs, 1H); m/z: 524.2.

20 Examples 24-30

Following the procedure of Example 22 and using the appropriate starting materials the following compounds were prepared:

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
24	(R)- <i>N</i> -(2-Chloro-3-(2-hydroxyethylamino)-4-[4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H); 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	Ex 11

25	(R)-N-{2-Chloro-3-(2,3-dihydroxypropylamino)-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.95-6.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H); 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.85 (s, 1H)	566	Ex 15
26	(R)-N-{2-Chloro-3-(2-dimethylaminoethylamino)-4-[4-(N,N-dimethyl-carbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 7.60 (d, 1H); 7.70 (d, 2H), 7.85-8.05 (m, 4H), 9.95 (s, 1H)	563	Ex 15
27	(R)-N-{2-Chloro-3-(2-methoxyethylamino)-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	(CDCl ₃): 1.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.50 (d, 2H); 7.95-8.00 (d, 3H), 8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	550	Ex 15
28	(R)-N-{2-Chloro-3-thiomorpholino-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H) 3.40-3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 2H); 7.80 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	578	Ex 15
29	(R)-N-(2-Methyl-3-chloro-4-[4-(2-hydroxyethylamino)phenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 10.04 (brs, 1H)	479	Ex 17

30	(R)-N-{2-Methyl-3-(2-hydroxyethylamino)-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.57 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.36 (brs, 2H), 4.87 (brs, 1H), 5.51 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.73 (brs, 1H)	516	Ex 18
----	---	--	-----	-------

Example 31

(R)-N-[2-Chloro-3-mesy-4-(4-fluorophenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

(R)-N-(2-Chloro-3-fluoro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 8) (222 mg) was reacted with sodium methylthiolate (62 mg) in NMP (2 ml) at 120°C under argon for 18 hours. The cooled reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous solution of ammonium chloride (20 ml) and ether (40 ml), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with more ether (2x 40 ml). The combined ether extracts were washed with water (30 ml), dried and concentrated to give a yellow solid (242 mg) which was a mixture of three compounds. This solid was stirred and heated (100°C) in glacial acetic acid (2 ml) and hydrogen peroxide (100 vol, 0.42 ml) under argon for 80 minutes. The reaction mixture was partitioned between water (20 ml) and EtOAc (50 ml). The organic layer was washed with water (20 ml), dried and concentrated to give a gum. The residue was dissolved in DCM and loaded onto a Biotage cartridge (40 g silica), eluted with 50% EtOAc / isohexane to give the title compound (42 mg) as a white solid. NMR (CDCl₃ + 1 drop DMSO; 500 MHz): 1.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 7.09 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.1 (bs, 1H); m/z 502.

20

Examples 32-33

The other compounds isolated from the above mixture are shown in the following table.

Ex	Compound	NMR (CDCl ₃ + 1 drop DMSO; 500 MHz)	m/z	SM
----	----------	--	-----	----

32	(R)-N-[2-Chloro-3-fluoro-4-(4-mesylphenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.46 (dd, 1H), 9.7 (bs, 1H)	502	Ex 8
33	(R)-N-[2-Chloro-3-mesyl-4-(4-mesylphenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.1 (bs, 1H)	562	Ex 8

Example 34

5 (R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-methylsulphanyl-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

To a stirred solution of (R)-N-[4-ethylsulphonyl-3-methylsulphanyl-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 20) (0.636 g) in DCM was added *meta*-chloroperoxybenzoic acid (0.17 g). After 1 hour at ambient temperature a further portion of *meta*-chloroperoxybenzoic acid (0.14 g) was added and stirring was continued at ambient

10 temperature for 16 hours. Further *meta*-chloroperoxybenzoic acid (0.08 g) was added and after 30 minutes sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) was added. The organic layer was separated, dried and volatile material was removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on a Mega Bond Elut column (20 g) eluting with 10-80% EtOAc / isohexane to give the title compound (0.55 g) as a white foam. NMR: 1.19 (t, 3H), 1.62 (s,

15 3H), 3.14 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 10.11 (brs, 1H); m/z: 420.

Examples 35-38

Following the procedure of Example 34 and using the appropriate starting materials

20 the following compounds were made.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
35	(R)-N-[2,3-Dichloro-4-(2-hydroxyethylsulphinyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	(CDCl ₃ + 1 drop DMSO) 1.72 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.73 (brs, 1H)	392	Meth 47
36	(R)-N-{2-Chloro-4-ethylsulphonyl-3-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphinyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.26-1.31 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 10.00 (brs, 1H)	553	Ex 42
37	(R)-N-{2-Chloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphinyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.55 (d, 2H); 7.75 (d, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	479	Meth 5
38	(R)-N-[2,3-Dichloro-4-mesylphenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	378	Meth 30

Example 39

(R)-N-(4-Mesyl-3-methylsulphonyl-2-chlorophenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-
5 trifluoropropanamide

Sodium methane thiolate (48 mg) was added to a deoxygenated solution of (R)-N-[4-mesyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 11) (0.20 g) in anhydrous NMP (1 ml). The reaction mixture was heated to 120°C under argon overnight. Further sodium methane thiolate (50 mg) was added and heating was continued for
10 2 hours and the mixture was allowed to cool to ambient temperature. Saturated ammonium

chloride (50 ml) was added and the mixture was extracted in to ether (4 x 50 ml). The ether extracts were combined, washed with brine (50 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on an 8 g silica gel Biotage cartridge eluting with 3:7 EtOAc / isohexane to give the title compound as a white foam (0.14 g). NMR: 1.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 8.36 (d, 1H); m/z: 390.

Example 40

(R)-N-[4-Ethylsulphinyl-3-methylsulphanyl-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

The title compound was prepared from (R)-N-[4-ethylsulphinyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 3) (0.223 g) by the procedure described in Example 39 to give the title compound as a white solid (55%). NMR: 1.03-1.09 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 9.92 (brs, 1H); m/z: 388.

Example 41

(R)-N-{2-Chloro-3-(2-hydroxyethylthio)-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

To (R)-N-{2-chloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 15) (600 mg), as a solution in NMP (5 ml), was added ethanethiol (0.1 ml) and sodium methoxide (0.65 g), and the reaction mixture was heated at 120°C overnight under an argon atmosphere. The solution was diluted with saturated brine and extracted with ether (3 x 30 ml). The ether extracts were combined and dried. The volatile material was removed by evaporation and purified by chromatography on a Mega Bond Elut column (20 g silica) eluting with hexane/ EtOAc to yield the title compound as a white solid (60 mg, 12%). NMR: 1.60 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H),), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H); 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); m/z: 553.

Example 42

(R)-N-{4-Ethylsulphonyl-3-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphanyl]-2-chlorophenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

To a stirred solution of (R)-*N*-[4-ethylsulphonyl-3-(4-carboxyphenylsulphonyl)-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 48) (0.64 g) in DCM (20 ml) and DMF (3 drops) was added oxalyl chloride (0.25 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature overnight. Volatile material was evaporated and the residue was redissolved in DCM (20 ml) and dimethylamine (1 ml, 5.6 M solution in ethanol) was added. The mixture was allowed to stir at room temperature for 3 hours. HCl (2M, 50 ml) was added and the organic phase was separated, dried and volatile material was removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on a Mega Bond Elut column (50 g silica) eluting with 1-3% methanol/ DCM to give the title compound as a brown foam (0.67 g). NMR (CDCl₃) 1.20 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.41-3.48 (q, 2H), 5.37 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.56 (s, 1H); m/z: 537.

Examples 43-51

Following the procedure of Example 42 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
43	(R)- <i>N</i> -{2-Chloro-3-[4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]-4-[4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 12H), 7.40-7.50 (m, 4H); 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	656	Meth 65
44 ¹	(R)- <i>N</i> -{2-Methyl-3-chloro-4-[4-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	491	Meth 49

45	(R)-N-{2-Methyl-3-bromo-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.06 (brs, 1H)	535	Meth 50
46 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(N-ethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.1 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 4H), 8.7 (t, 1H), 9.9 (s, 1H)	511	Meth 55
47 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(N-ethyl-N-methylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.1 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 2.9 (s, 1H), 3.1 (q, 1H), 3.5 (q, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	525	Meth 55
48 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	553	Meth 55
49 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(N-methylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 2.8 (d, 3H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.7 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	497	Meth 55
50 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	523	Meth 55

51 ²	(R)-N-{2,3-Dichloro-4-[4-(morpholinocarbonyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 3.6 (m, 8H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.4 (q, 2H)	553	Meth 55
-----------------	--	--	-----	------------

¹ An oil resulted following chromatography, this was dissolved in EtOAc and washed with water, brine and dried. The volatile material was removed by evaporation and the residue was then triturated with ether.

5 ² The residue was chromatographed using graduated solvents of EtOAc/hexane.

Example 52

(R)-N-{2-Chloro-3-amino-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenyl]sulphonylphenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- 10 Iron (324 mg) and conc. hydrochloric acid (1 drop) was added to a suspension of (R)-N-{2-chloro-3-nitro-4-[4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenyl]sulphonylphenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 54) (305 mg) in water (0.25 ml) and ethanol (1 ml). The mixture was stirred for 1.5 hours at 75°C and allowed to cool to ambient temperature. Saturated NaHCO₃ (10 ml) was added and the solution was extracted with
- 15 EtOAc (100 ml). The extracts were washed with brine (40 ml) and dried. The volatile material was removed by evaporation. The reaction had not gone to completion, so additional iron (324 mg) and conc. hydrochloric acid (3 drop) was added to a suspension of the residue in water (0.25 ml) and ethanol (1 ml). The mixture was stirred for 3 hours at 75°C. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature, saturated NaHCO₃ (10 ml) was added and the
- 20 solution was extracted with EtOAc (100 ml). The extracts were washed with brine (40 ml) and dried. The volatile material was removed by evaporation to give a foam. This was purified by chromatography on silica gel, eluted with 4% MeOH in DCM to give the title compound as a foam (250 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 6.31 (s, 2), 7.60 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.96 (m, 3H), 9.73 (brs, 1H), m/z 492.37.

Example 53

(R)-N-[4-{2-Aminopyrid-6-ylsulphonyl}-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- 5 (R)-N-[4-{2-Nitropyridyl}-6-sulphonyl-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 60) (220 mg, 0.45 mmol) was stirred and heated at 75°C for 1 hour with iron powder (272 mg), ethanol (0.3 ml), water (0.11 ml) and 1 drop of conc HCl. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and the mixture was made basic with saturated Na₂CO₃ solution. EtOAc was added and the mixture was filtered through
10 a bed of celite and washed through thoroughly with EtOAc/water. The organic layers were washed with brine, poured onto a Chem Elut column and eluted with EtOAc. Purification was achieved with a Mega Bond Elut column and graduated solvent 10 - 80% EtOAc/hexane to yield the title compound (115 mg) as a white foam. NMR: 1.6 (s, 3H), 6.4 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.9 (t, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (q, 2H), 9.9(s,1H); m/z: 456.30.

15

Example 54

(R)-N-(2-Chloro-3-nitro-4-[4-N,N-dimethylcarbamoylphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- Oxalyl Chloride (0.07 ml) and DMF 2 drops) were added to a solution of (R)-N-(2-
20 chloro-3-nitro-4-[4-carboxyphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 51) (260 mg) in DCM (15 ml). The mixture was stirred for 16 hours at ambient temperature. The volatile material was removed by evaporation and the residue was dissolved in DCM (15 ml). Diethylamine in ethanol (5.6M, 0.6 ml) was added and the solution was stirred for 16 hours at ambient temperature. The volatile material was
25 removed by evaporation and the residue was partitioned between EtOAc (100 ml) and water (50 ml). The organic phase was washed with brine (50 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation to give the title compound (324 mg) as a solid. NMR: 1.58 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); m/z 522.24.

Preparation of Starting Materials

The starting materials for the Examples above are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following

5 reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials used in the above reactions.

Method 1

(R)-N-(2,3-Dichloro-4-ethylsulphanylphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-

10 **trifluoropropanamide**

Oxalyl chloride (0.75 ml) was added to a stirred suspension of (R)-(+)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanoic acid (Method 22) (1.37 g) in DCM (10 ml) containing DMF (1 drop). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and was then added to a solution of 4-ethylsulphanyl-2,3-dichloroaniline (Method 7) (1.92 g) and 2,6-diphenylpyridine
15 (2.0 g) in DCM (50 ml). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 0-20% EtOAc / isohexane to give the title compound (2.12 g) as a solid. NMR (CDCl₃) 1.35 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 3.61 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.91 (s, 1H); m/z: 360.

20

Methods 2-5

Following the procedure of Method 1 except that 2,6-di-*t*-butylpyridine was used in place of 2,6-diphenylpyridine and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
2	(R)-N-(2-Chloro-3-fluoro-4-{4-fluorophenylsulphanyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide		410	Meth 16

3	(R)-N-[3-Nitro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	(CDCl ₃) 1.77 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H)	311	Meth 8
4	(R)-N-[4-Iodo-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 9.8 (s, 1H)	426	Meth 42
5	(R)-N-[2-Chloro-3-fluoro-4-{4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl}phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.25 (d, 2H); 7.35 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.85 (s, 1H)	463	Meth 18

Method 6**2,3-Dichloro-4-ethylsulphonylbenzoic acid**

- 5 A chilled solution of sodium hypochlorite (120 ml of a solution with 4% available chlorine) was added to a solution of 4-ethylsulphonyl-2,3-dichloroacetophenone (10.0 g, prepared as described in European Patent Application EP 0 195 247) in dioxane (80 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 15 minutes and then slowly heated to 80°C over 30 minutes and heating was maintained at this temperature for 1 hour.
- 10 The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and aqueous hydrochloric acid (100 ml of a 2M solution) was added and the resultant solid was collected and dried. This solid was redissolved in DCM (200 ml) and methanol (20 ml), washed with sodium hydroxide (10% w/v, 300 ml) and the aqueous phase was separated and acidified with aqueous hydrochloric acid (2M, 300 ml). The precipitate was collected and dried to give the title
- 15 compound (5.4 g) as a solid. NMR: 1.28 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); m/z: 249.

Method 7**2,3-Dichloro-4-ethylsulphanylaniline**

A stirred suspension of 2,3-dichloro-4-ethylsulphanylbenzoic acid (Method 6) (2.71 g) in *t*-butanol (70 ml) and triethylamine (1.6 ml) was heated to 60°C. Diphenylphosphoryl azide (2.5 ml) was added dropwise and the mixture was heated to 90°C for 4 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. EtOAc (150 ml) was added and the organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2 x 100 ml) then dried. Volatile material was removed by evaporation to leave a 1:1 mixture of 2,3-dichloro-4-ethylsulphanylaniline and the *t*-butylurethane (2.51 g). TFA (6 ml) was added dropwise to this material and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. Sodium hydroxide (20% w/v) was added to adjust the pH to 10-11 and the mixture was extracted with EtOAc (4 x 250 ml). The extracts were dried, volatile material was removed by evaporation, and the residue was purified by chromatography eluting with 10-50% EtOAc / isohexane to give the title compound (1.9 g) as an oil. NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H); m/z: 220.

Methods 8-9

Following the procedure of Method 7 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
8	2-Chloro-3-nitroaniline	(CDCl ₃) 4.41 (brs, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H)	171	2-chloro-3-nitrobenzoic acid
9	2-Chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxyaniline	1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H)	234	2-chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxybenzoic acid (EP 0 195 247)

Method 10

(R)-N-(3-Acetamido-2-Chloro-4-{4-fluorophenylsulphanyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

A solution of (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimethylsilyloxy)-2-methylpropanoyl chloride
5 (prepared from (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (Method 22) as
described in *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (1.179 g) in DCM (10 ml) was added
dropwise to a stirred and ice-cooled suspension of 3-acetamido-2-chloro-4-(4-
fluorophenylsulphanyl)aniline (Method 15) (1.315 g) in DCM (20 ml) and triethylamine (1.72
ml). The mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight. More triethylamine
10 (0.8 ml) followed by (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimethylsilyloxy)-2-methylpropanoyl chloride (0.6
g) in DCM (5 ml) was added. After a further 6 hours the mixture was concentrated by
evaporation. Methanol (50 ml) and 2M aqueous HCl (5 ml) were added, the mixture was
stirred overnight, and then diluted with water (20 ml). The methanol was removed by
evaporation and 2M aqueous HCl (30 ml) was added. The mixture was then extracted with
15 ether (2 x 80 ml). The extracts were washed with brine then dried. Volatile material was
removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a Biotage
cartridge (40 g silica), eluting with 50% EtOAc / isohexane to give the title compound (1.104
g) as a foam. NMR: 1.6 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.8-
7.9 (m, 2H), 9.76 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H); m/z: 449.

20

Method 11

Following the procedure of Method 10 and using the appropriate starting materials the
following compound was made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
11	(R)-N-[4-Methylsulphanyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	(CDCl ₃) 1.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.89 (brs, 1H)	330	Meth 17

Method 12

3-Acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)nitrobenzene

4-Fluorobenzenethiol (0.128 ml) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (0.049 g of a 60% dispersion in mineral oil) in THF (3 ml). The mixture was stirred for 30 minutes then added dropwise to a stirred and cooled (-65°C) solution of 3-acetamido-2-amino-4-fluoronitrobenzene (0.233 g) in THF (2 ml). The mixture was stirred for 3 hours at -65°C then allowed to warm to ambient temperature. Saturated aqueous ammonium chloride solution (5 ml), then water (5 ml) were added and the mixture was extracted with ether (2 x 25 ml). The extracts were combined, washed with water (25 ml) and brine (25 ml), then dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified on a silica gel Mega Bond Elut column eluting with 0-40% EtOAc / isohexane to give the title compound. Chromatography on a Biotage cartridge (40 g silica), eluting with 40% EtOAc / isohexane to give the title compound (0.193 g) as a solid. NMR: 2.14 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H); m/z: 339.

Methods 13-14

Following the procedure of Method 12 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
13	2-Amino-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphanyl) nitrobenzene	5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H)	282 (M ⁺)	2-amino-3,4-difluoronitrobenzene
14	2-Fluoro-3-(4-carboxyphenylsulphanyl) -6-nitroaniline	6.00 (dd, 1H), 7.35 (s, 2H); 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H)	307	2,3-difluoro-6-nitroaniline

Method 15

3-Acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)aniline

A mixture of 3-acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)nitrobenzene (Method 12) (0.1 g), ferric chloride hexahydrate (0.238 g) and zinc dust (0.192 g in DMF (1 ml) and

water (1 ml) was stirred and heated (oil bath 100°C) for 1 hour then cooled. Water (15 ml) was added and the mixture was basified to pH 11 with saturated aqueous sodium carbonate solution (3 ml) then extracted with DCM (3 x 15 ml). The extracts were washed with brine then dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was left under high vacuum (2 mm Hg) overnight to give the title compound (0.087 g) as a solid. NMR: 1.95 (s, 3H), 5.72 (brs, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H), 9.54 (brs, 1H); m/z: 309.

Methods 16-18

10 Following the procedure of Method 15 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
16	2-Chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)aniline	6.15 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H)	270	Meth 19
17	3-Fluoro-4-methylsulphanyl-2-chloroaniline	(CDCl ₃) 2.37 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)	191 (M ⁺)	Meth 20
18	2-Chloro-3-fluoro-4-(4- <i>N,N</i> -dimethylcarbamoylphenylsulphanyl)aniline	2.95 (d, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H); 7.25 (d, 1H), 7.30 (d, 2H)	323	Meth 64

Method 19

2-Chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)nitrobenzene

15 2-Amino-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)nitrobenzene (Method 13) (0.846 g) was added portionwise over 5 minutes to a stirred and heated (oil bath 65°C) mixture of *t*-butylnitrite (0.59 ml) and cupric chloride (0.484 g) in acetonitrile (12 ml). Heating was continued for 1 hour then the mixture was left to cool and filtered. Ether (60 ml) was added and the mixture was washed with 20% aqueous hydrochloric acid (2 x 60 ml) then dried.

20 Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a Biotage cartridge (40 g silica), eluting with 5% EtOAc / isohexane to give the title compound (0.574 g) as a solid. NMR: 6.96 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.91 (d, 1H); MS (EI): 302 (M+H)⁺.

Methods 20-21

Following the procedure of Method 19 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
20	3-Fluoro-4-methylsulphanyl-2-chloronitrobenzene	(CDCl ₃) 2.55 (s, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.78 (d, 1H)	221 (M ⁺)	Meth 23
21	2-Chloro-3-fluoro-4-(4-carboxyphenylsulphanyl)nitrobenzene	7.35 (dd, 1H); 7.55 (d, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)	327	Meth 14

5

Method 22

(R)-(+)-2-Hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanoic acid

The title compound was resolved according to the resolution method described in European Patent Application No. EP 524781 (described for the preparation of the (S)-(-) acid) except that (1S, 2R)-norephedrine was used in place of (1R, 2S)-norephedrine or (S)-(-)-1-phenylethylamine. NMR analysis of the acid in the presence of (R)-(+)-1-phenylethylamine gave an enantiomeric purity of >98%; NMR (CDCl₃): 1.27 (s, 3H) for the (R)-enantiomer, 1.21 (s, 3H) for the (S)-enantiomer.

10

15 **Method 23**

2-Fluoro-3-methylsulphanyl-6-nitroaniline

To a stirred solution of 2,3-difluoro-6-nitroaniline (13.3 g) in DMF (250 ml) under argon was added sodium methane thiolate (5.7 g). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 5 hours. EtOAc (500 ml) was added and the mixture was washed with brine (6 x 500 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation to give the title compound (14.9 g) as a yellow solid. NMR (CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 6.09 (brs, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 7.92 (d, 1H); m/z (EI⁺): 202 (M⁺).

20

Method 24**(R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

A suspension of (R)-N-[4-methylsulphonyl-3-fluoro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 2) (5.41 g) in trifluoroacetic anhydride (65 ml) was heated under reflux for 30 minutes. The reaction mixture was evaporated and the residue was redissolved in methanol (32 ml), triethylamine (32 ml) and ethyl iodide (2.2 ml) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 3 hours, allowed to cool to room temperature and volatile material was removed by evaporation. The residue was partitioned between EtOAc (150 ml) and brine (100 ml); the organic phase was separated, dried and volatile material was removed by evaporation. The residue was purified by flash column chromatography eluting with EtOAc 10-20%/ isohexane to give the title compound (2.16 g) as a yellow solid. NMR (CDCl₃) 1.27 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.88-2.95 (q, 2H), 3.55 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.92 (s, 1H); m/z: 344.

15

Method 25**(R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

To a stirred solution of (R)-N-[4-mercapto-3-iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 26) (5.85 g) in anhydrous THF (40 ml) under argon was added sodium methoxide (0.44 g) followed by ethyl iodide (0.65 ml) and the mixture was heated under reflux for 1 hour and allowed to cool to ambient temperature. EtOAc (200 ml) was added, the organic phase was washed with brine (100 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by flash column chromatography eluting with EtOAc 5-30%/ isohexane to give the title compound (2.08 g) as a pale yellow solid. NMR (CDCl₃) 1.36 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.92-2.99 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.89 (s, 1H); m/z: 452.

25

Method 26**(R)-N-[4-Mercapto-3-iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

To a stirred solution of triphenylphosphine (6.41 g) in DCM (35 ml) and DMF (0.30 ml) cooled to 0°C was added a solution of (R)-N-[4-chlorosulphonyl-3-iodo-2-chlorophenyl]-

30

2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 27) (4.0 g) in DCM (40 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 45 minutes, HCl (50 ml, 2M) was added and stirring was continued for 30 minutes. The organic phase was dried and volatile material was removed by evaporation. Ether (70 ml) was added and the suspension
5 was filtered. The filtrate was evaporated to give the thiol (5.85 g) as a brown foam. M/z: 424.

Method 27**(R)-N-[4-Chlorosulphonyl-3-iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

10 (R)-N-[3-Iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 28) (4.92 g) was added in portions to chlorosulphonic acid (18 ml) at 0°C. The reaction mixture was heated to 80°C for 4 hours, allowed to cool to ambient temperature and poured onto ice-water (200 g). The mixture was extracted into DCM (2 x 250 ml), the organic phase was washed with brine (300 ml) and dried. Volatile material was removed by
15 evaporation to give the title compound (4.8 g) as a brown gum. NMR (CDCl₃) 1.78 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.53 (s, 1H); m/z: 490.

Method 28**(R)-N-[3-Iodo-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

20 To a cooled solution of (R)-N-[3-amino-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 29) (12.5 g) in concentrated sulphuric acid (25 ml) and water (70 ml) was added a solution of sodium nitrite (3.15 g) in water (70 ml) dropwise. The reaction mixture was allowed to stir for 10 minutes and for 1 hour at ambient temperature. A solution of potassium iodide (22.2 g) in water (70 ml) was added cautiously and the mixture
25 was heated to 100°C for 2.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, EtOAc (500 ml) was added and the organic phase was washed with brine (300 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by flash column chromatography eluting with EtOAc 5-20% / isohexane to give the title compound (13.5 g) as a cream solid. NMR (CDCl₃) 1.76 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 7.05 (t, 1H),
30 7.68 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.97 (brs, 1H); m/z: 392.

Method 29**(R)-N-[3-Amino-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

To a stirred solution of (R)-N-[3-nitro-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 3) (14.3 g) in EtOAc (250 ml) under a hydrogen atmosphere was added 10% palladium on carbon (1.6 g). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight; the mixture was filtered through a pad of celite and volatile material was removed by evaporation to give the title compound (13 g) as a brown solid. NMR (CDCl₃) 1.75 (s, 3H), 4.00 (s, 1H), 4.10 (brs, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.77 (brs, 1H); m/z: 281.

10

Method 30**(R)-N-[4-Methylsulphonyl-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-N-[4-Iodo-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 4) (5.17 g, 12.08 mmol) was dissolved in DMA (30 ml) and heated at 155°C for 6 hours stirring under argon with sodium methane thiolate (1.1 g, 1.3 eq), and cuprous chloride (670 mg). The reaction mixture was allowed to cool to room temp and quenched with the addition of EtOAc and water resulting in an inorganic suspension. The reaction mixture was then filtered through a bed of celite and washed thoroughly with EtOAc / water. The organic layer was washed with water followed by brine, dried and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on a Mega Bond Elut column eluting with a graduated solvent 2 - 30% EtOAc / hexane. The appropriate fractions were combined and evaporated to dryness giving a purple solid. Solid was triturated with 10% Et₂O/Hexane which removed the colour to yield the title compound as a cream solid (2.97 g). NMR: 1.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); m/z: 346.2.

25

Method 31**(R)-N-[4-(2-Hydroxybutylsulphonyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

Sodium methoxide (0.075 g) was added to a stirred solution of (R)-N-[2,3-dichloro-4-thiophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 32) (0.44 g) in anhydrous THF (10 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 5

30

minutes and 1,2-epoxybutane (0.11 ml) was added. The mixture was heated under reflux for 2 hours and allowed to cool to ambient temperature. EtOAc (150 ml) was added and the mixture washed with brine (100 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified on a 20 g silica Mega Bond Elut column eluting EtOAc 1-40%/

- 5 isohexane to give the title compound (0.259 g) as an orange solid. NMR: 0.88 (t, 3H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 9.79 (brs, 1H); m/z: 404.

Method 32

- 10 (R)-N-[2,3-Dichloro-4-thiophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

Triisopropylsilane thiol (2.0 ml) was added to a stirred suspension of sodium hydride (0.37 g, 60% mineral oil dispersion) in anhydrous THF (30 ml) cooled to 0°C under argon.

After 20 minutes at this temperature the reaction mixture was added to a stirred suspension of (R)-N-[4-iodo-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method

- 15 4) (4.0 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.86 g) in anhydrous toluene (40 ml).

The mixture was heated to 85°C for 5 hours and DMF (10 ml) was added to obtain a clear solution. Heating was continued for a further 17 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, EtOAc (200 ml) was added and the mixture washed with brine (3 x 100 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by

- 20 flash chromatography eluting EtOAc 1-50%/ isohexane to give the title compound (0.448 g) as an orange solid. NMR: 1.58 (s, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); m/z: 332.

Method 33

- 25 (R)-N-[2,3-Dichloro-4-(4-(N,N-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

Reference, UK Patent, GB, 2041369 A. January 29 1979. (R)-N-[2,3-Dichloro-4-thiocyanatophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 34) (0.5 g) as a solution in DMF was treated with a solution of sodium sulphide (403 mg) in water (2 ml) and

30 the mixture was heated at 50°C for 1 hour. The reaction mixture was then treated with a solution of N,N-dimethylcarbamoyl-4-iodobenzene (0.455 g) in DMF (5 ml), followed by cupric oxide (0.121 mg). The reaction mixture was heated at 150°C for 4.5 hours under an

argon atmosphere. The reaction mixture was quenched with water (100 ml), and DCM was added (100 ml) and the mixture was filtered through celite. The aqueous layer was separated and washed with DCM (3 x 50 ml). The organic extracts were combined and dried. The volatile material was removed by evaporation, and the product was purified by

- 5 chromatography using a Mega Bond Elut column (20 g silica) eluting with graduating solvent system of DCM and methanol (0-5%) to yield the title compound as a white solid. (0.53 g) 80%. NMR: 1.60 (s, 3H), 2.95 (d, 6H), 7.30 (d, 1H); 7.30-7.50 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z: 479.

10 **Method 34**

(R)-N-[2,3-Dichloro-4-thiocyanatophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- (R)-(+)-2-Hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanoic acid (Method 22) (1 g), as a suspension in DCM was treated with anhydrous DMF (1 drop). Oxalyl chloride (1.15 ml) was added dropwise as a solution in DCM over a period of 15 minutes. The mixture was left to stir
15 overnight under an argon atmosphere. The volatile material was removed by evaporation and the residue redissolved in DCM (20 ml). This solution was used to treat a solution of 2,3-dichloro-4-thiocyanatoaniline (Method 35) (1.37 g) and di-*t*-butylpyridine (1.55 ml) in DCM by addition over 15 minutes. The reaction was left to stir overnight at ambient under an argon atmosphere. The volatile material was removed by evaporation and the residue purified by
20 chromatography on a Mega Bond Elut column (20 g silica), to yield the title compound as a white solid. 1.08 g, (48%). NMR (CDCl₃) 1.65 (s, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 1.65 (s, 3H); m/z: 357.

Method 35

25 **2,3-Dichloro-4-thiocyanatoaniline**

- Reference; US Patent, 4,913,728. 3rd April 1990. To a cold (0-5°C) solution of 2,3-dichloroaniline (2 g) and sodium thiocyanate (3 g) in methanol (30 ml), was added a solution of bromine (2 g) in methanol (10 ml) saturated with sodium bromide. The solution was left to stir for 1 hour. The reaction mixture was poured into water (200 ml) and neutralised with
30 sodium carbonate to pH 8. The solid was collected by filtration and dried to yield the title compound as a white solid (2.38 g) 88%. NMR: 6.35 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); m/z (EI+): 218.

Methods 42-44

Following the procedure of Method 41 and using the appropriate starting materials the following compounds were made.

Meth	Compound	NMR	m/z
42 ¹	2,3-Dichloro-4-iodoaniline	5.8 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)	286
43	4-Iodo-3-chloro-2-methylaniline	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	266
44	4-Iodo-3-bromo-2-methylaniline	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	311 (M ⁺)

¹ Chromatography solvent: hexane - 15% EtOAc/hexane. Gave a thick dark liquid which

5 solidified when triturated with hexane.

Method 45

(R)-N-(2-Methyl-3-fluoro-4-[4-N,N-dimethylcarbamoylphenyl]sulphanylphenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- 10 4-[N,N-Dimethylcarbamoyl]thiophenol (Method 46) (751 mg), (R)-N-(2-methyl-3-fluoro-4-iodo-phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 38) (1.433 g) and Cu₂O (250 mg) were combined in DMF (10 ml). The mixture was stirred for 4.5 hours at 150°C under Argon. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, EtOAc (100 ml) was added and the resulting suspension was filtered through celite, before all volatile
- 15 material was removed by evaporation. The residue was purified by chromatography eluting with 1-5% methanol in DCM to give the title compound (1.02 g). NMR: 1.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (brs, 6H), 7.20 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 9.81 (brs, 1H); m/z 443.32.

Method 4620 4-[N,N-Dimethylcarbamoyl]thiophenol

- Di-Phosphorous pentoxide (923 mg) was added to a solution of 4-mercaptobenzoic acid (2000 mg) in DMF (10 ml). The mixture was stirred for sixteen hours at 150°C under argon. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature, ethyl acetate (150 ml) was added. The solution was washed with water (100 ml), brine (50 ml) and dried. The
- 25 volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by

chromatography on silica gel, eluted with 2.5% methanol in dichloromethane to give two samples. One sample containing a mixture of thiol and disulphide was purified by chromatography on silica gel, eluted with 1-2.5% methanol in dichloromethane to give the title compound (760 mg) as a solid. NMR: 2.94 (s, 6H), 5.63 (s, 1H), 7.30 (m, 4H); m/z 179.91.

Method 47**(R)-N-[4-(2-Hydroxyethylsulphonyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

10 (R)-N-[4-Iodo-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 4) (1.22 g) was added to a deoxygenated solution of 2-mercaptoethanol (0.26 ml), sodium methoxide (0.20 g) and copper (I) chloride (0.11 g) in quinoline (3 ml) and pyridine (1 ml). The mixture was heated to 190°C under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature EtOAc (200 ml) was added. The mixture was washed with
15 hydrochloric acid (10% v/v, 2 x 250 ml), brine (200 ml) and dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a 50 g silica gel Mega Bond Elut column eluting with 5-50% EtOAc / isohexane to give the title compound as an orange solid. NMR: 1.59 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.78 (brs, 1H); m/z: 376.

20

Method 48**(R)-N-[4-Ethylsulphonyl-3-(4-carboxyphenylsulphonyl)-2-chlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

The title compound was prepared by the procedure of Example 39 except 4-
25 mercaptobenzoic acid (1.5 eq) and sodium methoxide was used instead of sodium methane thiolate in 77% yield as a brown foam. NMR: 1.13 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.49-3.56 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H), 12.9 (brs, 1H); m/z: 510.

Methods 49-51

30 Following the procedure of Example 6 and using the appropriate starting materials the following compounds were prepared:

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
49	(R)-N-(2-Methyl-3-chloro-4-[4-carboxyphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.10 (brs, 1H)	464	Meth 52
50	(R)-N-(2-Methyl-3-bromo-4-[4-carboxyphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.63 (brs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)	510	Meth 53
51	(R)-N-(2-Chloro-3-nitro-4-[4-carboxyphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.59 (s, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)	495	Meth 54

Method 52

(R)-N-(2-Methyl-3-chloro-4-[4-carboxyphenylsulphonyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

- 5 **trifluoropropanamide**
- 4-Mercaptobenzoic acid (308 mg) was added to a suspension of Copper(I) oxide (93 mg) and (R)-N-(2-methyl-3-chloro-4-iodo-phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 39) (530 mg) in DMF (5 ml). The mixture was heated under Argon to 150°C for 4.5 hours. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature
- 10 EtOAc (100 ml) was added and the resulting suspension was filtered through celite, before all volatile material was removed by evaporation. The residue was purified by chromatography, eluting with 5-10% methanol in DCM to give the title compound (504 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.51 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 9.94 (s, 1H), 13.00 (brs, 1H); m/z 432.23.

Methods 53-54

Following the procedure of Method 52 and using the appropriate starting materials the following compounds were prepared:

Meth	Compound	NMR	m/z	SM
53	(R)-N-(2-Methyl-3-bromo-4-[4-carboxyphenylsulphanyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.45 (brs, 1H), 7.91 (m, 2H), 9.91 (brs, 1H), 12.92 (brs, 1H)	476	Meth 40
54	(R)-N-(2-Chloro-3-nitro-4-[4-carboxyphenylsulphanyl]phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.60 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (d, 1H)	463	Meth 57

5 Method 55**(R)-N-[4-(4-Carboxyphenylsulphonyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-N-[4-(4-Carboxyphenylsulphanyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 56) (3.83 g, 8.45 mmol) was suspended with stirring in glacial acetic acid (55 ml). Hydrogen peroxide (19 ml) was added. The mixture was heated with stirring to 95°C for 3 hours and allowed to cool to room temp. The mixture was evaporated to dryness to yield a cream solid which was triturated with hexane. The solid was filtered and washed to yield the title compound (3.97 g) as a cream solid. NMR: 1.6 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H); m/z :484.

15

Method 56**(R)-N-[4-(4-Carboxyphenylsulphanyl)-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-N-[4-Iodo-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 4) (4.58 g, 10.7 mmol) was heated in DMF (30 ml) with stirring under argon for 4 hours with 4-mercaptobenzoic acid (2.31 g, 14.98 mmol) and cuprous oxide (765 mg) and allowed to cool to room temp. EtOAc and water were added, and the reaction mixture was filtered through a bed of celite, and washed with EtOAc/water. The organic layer was

20

separated, washed with water, brine, dried and evaporated down to dryness. The resulting solid was purified using a Mega Bond Elut column, eluting with a graduated solvent 5 - 50 % EtOAc/isohexane to give the title compound (4.0 g) as a pale pink solid. NMR: 1.6 (s, 3H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 9.9 (s, 1H), 13.0 (s, 1H); m/z :452.

5

Method 57**(R)-N-(2-Chloro-3-nitro-4-iodophenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

2M Hydrochloric acid (2.5 ml) was added to a solution of (R)-N-(2-chloro-3-nitro-4-iodophenyl)-2-trimethylsilyloxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 58) (1150 mg) in methanol (25 ml) and the reaction mixture was stirred for 4 hours at ambient temperature. The volatile material was removed by evaporation and the residue was partitioned between EtOAc (150 ml) and water (75 ml). The organic phase was separated, washed with brine (75 ml) and dried. The volatile material was removed by evaporation to give the title compound (943 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); m/z 437.19.

15

Method 58**(R)-N-(2-Chloro-3-nitro-4-iodophenyl)-2- trimethylsilyloxy -2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

4-Iodo-3-nitro-2-chloroaniline (Method 59) (1269 mg) and 2,6-di-*t*-butylpyridine (1.5 ml) were added to a solution of (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimethylsilyloxy)-2-methylpropanoyl chloride (prepared from (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (Method 22) as described in *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (6 mmol) in DCM (40 ml). The mixture was stirred for 3 days at ambient temperature. The volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 10% EtOAc in hexane to give the title compound (1160 mg). NMR: 0.27 s, 9H), 1.70 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.72 (brs, 1H); m/z 509.2 .

25

Method 59**4-Iodo-3-nitro-2-chloroaniline**

Iodine monochloride (1.25 ml) was added to a solution of 3-nitro-2-chloroaniline (4265 mg) in glacial acetic acid (40 ml). The mixture was stirred for four hours at 70°C. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature, saturated sodium sulphite solution

30

(100 ml) was added. The solution was extracted with EtOAc (200 ml), volatile material was removed by evaporation and the residue was redissolved in EtOAc (150 ml), washed with saturated sodium bicarbonate solution (75 ml), brine (75 ml) and dried. The volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 5-15% EtOAc in hexane to give a mixture of the title compound and the starting material (1.933 g) (ratio 1:1.75). Iodine monochloride (0.28 ml) was added to a solution of the mixture (1919 mg) in glacial acetic acid (10 ml). The mixture was stirred for four hours at 70°C. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature, saturated sodium sulphite solution (50 ml) added. The solution was extracted with EtOAc (100 ml), volatile material was removed by evaporation and the residue was partitioned between EtOAc (100 ml) and saturated sodium bicarbonate solution (50 ml). The organic phase was separated, washed with brine (50 ml) and dried. The volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 5-15% EtOAc in hexane to give the title compound (1286 mg) as a solid. NMR: 6.19 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H); m/z 297.19.

Method 60

(R)-N-[4-{2-Nitropyrid-6-ylsulphonyl}-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide

(R)-N-[2,3-Dichloro-4-(chlorosulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (2 g, 5 mmol) (Method 62) was taken with sodium sulphite (1.25 g) and sodium hydrogen carbonate (1.05 g) in water (10 ml) and the reaction was stirred at 75°C for 1 hour. The solution was evaporated to dryness giving a white solid. To this was added of 2-chloro-6-nitropyridine (Method 61) (713 mg) and DMF (15 ml). The mixture was heated with stirring at 75°C for 4 hrs then allowed to cool to room temperature. The residue was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the organic layers were combined, washed with brine, dried and volatiles removed under vacuum. Purification was achieved with a Mega Bond Elut column and graduated solvent 0 -40% EtOAc/hexane. This yielded the title compound (250 mg) as a pale yellow foam. NMR: 1.6 (s, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); m/z: 486.24.

Method 61**2-Chloro-6-nitropyridine**

Copper (II) chloride (5.8 g) and *t*-butylnitrite (6.1 ml) were stirred in THF (150 ml) under argon and heated to 65°C. Added to this portionwise was 2-amino-6-nitropyridine (Shurko, O. P., Mamaev, V. P., Chem Heterocycl Comp, 26, 1990, 1 47-52) (5 g, 36 mmol). The reaction was stirred at 65°C for 1 hour then allowed to cool to room temperature. EtOAc (200 ml) was added and the organic layer was washed with 2M HCl, water and dried. Volatiles were removed under vacuum, leaving a sticky orange solid. Solid was triturated with hexane and filtered off, yielding the title compound (3.4 g) as a brown/orange solid. NMR: 7.8 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (s, 1H).

Method 62**(R)-N-[2,3-Dichloro-4-(chlorosulphonyl)phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-N-{2,3-Dichlorophenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 63) (5.0 g, 16.6 mmol) was added in portions to cooled (0°C) chlorosulphonic acid (5.3 ml, 81 mmol) over 15 mins and then the mixture was heated to 85°C for 4.5 hours. The reaction mixture was cooled in an ice bath and then poured slowly onto a stirred ice-water mixture (60 ml). The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 75 ml), the dichloromethane washed with brine, dried and evaporated. The residue was chromatographed on silica with 20% ethyl acetate in hexane as eluent to give the title compound as a solid (3.0 g, 7.5 mmol). NMR (CDCl₃): 1.8 (s, 3H), 3.4 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.65 (d, 1H) and 9.55 (bs, 1H); m/z 400.

Method 63**(R)-N-{2,3-Dichlorophenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

To a stirred solution of 2,3-dichloroaniline (6.85 g, 42.5 mmol) and pyridine (5.1 ml, 75 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added a solution of S-3,3,3-trifluoro-2-trimethylsilyloxy-2-methylpropanoyl chloride (prepared from (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (Method 22) as described in *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (12.2 g, 150 mmol) in dichloromethane (50 ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours, washed with 1M hydrochloric acid, saturated sodium hydrogen carbonate solution, brine, dried and evaporated. The residue was dissolved in methanol (50 ml), treated with 1M

hydrochloric acid (25 ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 18 hours. The methanol was evaporated, the aqueous layer extracted with ethyl acetate (2 x 25 ml), the ethyl acetate extracts washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, brine, dried and evaporated. The residue was chromatographed on silica with dichloromethane as eluent to
 5 give the title compound as a solid (5.2 g, 17.3 mmol). NMR: 1.6 (s, 3H), 7.4 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 9.8 (s, 1H); m/z 300.

Method 64**2-Chloro-3-fluoro-4-(4-*N,N*-dimethylcarbamoylphenylsulphonyl)nitrobenzene**

10 The title compound was prepared from 2-chloro-3-fluoro-4-(4-carboxyphenylsulphonyl)nitrobenzene (Method 21) by the procedure of Example 42. NMR: 2.95 (d, 6H), 7.20 (dd, 1H); 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 1H); m/z (ES⁺): 355 (M+H)⁺.

Method 65

15 **(R)-*N*-{2-Chloro-3-(4-carboxyphenylsulphonyl)-4-[4-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide**

(R)-*N*-{2-Chloro-3-fluoro-4-[4-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenylsulphonyl]phenyl}-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Example 15) was treated with 4-mercaptobenzoic acid according to the procedure of Example 41 to yield the title compound
 20 as a white solid.(0.39 g, 25%). NMR: 1.60 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.55-7.65 (m, 4H); 7.90-7.95 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.55 (d,1H), 8.65 (d,1H), 9.95 (s, 1H);10.60 (s,1H); m/z: 629.

Example 55

25 The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof (hereafter compound X), for therapeutic or prophylactic use in humans:-

(a): Tablet I	mg/tablet
Compound X	100
Lactose Ph.Eur	182.75
Croscarmellose sodium	12.0
Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
Magnesium stearate	3.0

(b): Tablet II	mg/tablet
Compound X	50
Lactose Ph.Eur	223.75
Croscarmellose sodium	6.0
Maize starch	15.0
Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste)	2.25
Magnesium stearate	3.0

(c): Tablet III	mg/tablet
Compound X	1.0
Lactose Ph.Eur	93.25
Croscarmellose sodium	4.0
Maize starch paste (5% w/v paste)	0.75
Magnesium stearate	1.0

(d): Capsule	mg/capsule
Compound X	10
Lactose Ph.Eur	488.5
Magnesium stearate	1.5

(e): Injection I	(50 mg/ml)
Compound X	5.0% w/v
1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
0.1M Hydrochloric acid	(to adjust pH to 7.6)
Polyethylene glycol 400	4.5% w/v
Water for injection	to 100%

(f): Injection II	10 mg/ml
Compound X	1.0% w/v
Sodium phosphate BP	3.6% w/v
0.1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
Water for injection	to 100%

(g): Injection III	(1mg/ml, buffered to pH6)
Compound X	0.1% w/v
Sodium phosphate BP	2.26% w/v
Citric acid	0.38% w/v
Polyethylene glycol 400	3.5% w/v
Water for injection	to 100%

5 Note

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. The tablets (a)-(c) may be enteric coated by conventional means, for example to provide a coating of cellulose acetate phthalate.

Handwritten signatures and initials:
Hajer
Ranuo
#

**La Oficina de Patentes
Patentes – Diseños – Derechos de Autor - Marcas**

**La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8 QQ**

El suscrito, en mi calidad de funcionario debidamente autorizado de acuerdo a la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Deregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y emitir certificados a nombre del Contralor General, por medio de la presente certifico que anexa a la presente se encuentra una copia de los documentos tal como fueron radicados originalmente en relación con la solicitud de patente allí identificada.

También certifico que por virtud de una cesión registrada bajo la Ley de Patentes de 1977, la solicitud se encuentra ahora en trámite bajo el nombre tal como se sustituyó.

De acuerdo a las Reglas de Patentes (Re-registro de Compañías) de 1982, si una compañía nombrada en este certificado y cualquier documento que la acompañe se ha vuelto a registrar bajo la Ley de Compañías de 1980 con el mismo nombre con que se registró inmediatamente antes de este re-registro, salvo por el reemplazo, o inclusión, como parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias que se hagan del nombre de la compañía en este certificado y de cualquier otro documento acompañante deberán tratarse como referencias hechas al nombre con el cual se ha vuelto a registrar.

Según las reglas, las palabras "compañía pública limitada" puede reemplazarse por p.l.c., plc, P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Compañías no constituye una nueva entidad legal sino simplemente sujeta a la compañía a ciertas reglas legales adicionales de la compañía.

SELLO TIMBRE

**Firmado : Andrew Gey
Fecha: 25 de Agosto de 2000**

401
407

GB0006641.5

Por virtud de una instrucción impartida bajo la Sección de la Ley de patentes de 1977, la solicitud continúa su trámite a nombre de

ASTRAZENECA AB,
Incorporada en Suecia,
S-151 85 SODERTALJE
Suecia

[ADP No. 07822448003]

400
402

La Oficina de Patentes

Formulario de patentes 1/77

Ley de patentes de 1977
(Regla 16)

21 de Marzo 2000

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Solicitud para el otorgamiento de una patente

(Sirvase ver las notas al respaldo de este formulario. También puede obtener un volante explicatorio de la Oficina de Patentes para que le ayude a diligenciar este formulario.)

1. Su referencia	PHM.00-008
2. Número de la Solicitud de Patente (Para ser llenado por la oficina de patentes)	0006641.5
3.Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (subraye cada apellido)	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope gate LONDRES W1Y 6LN, GB
Número ADP de las patentes (si lo sabe)	6254007002
Si el solicitante es persona jurídica suministre el país/estado de su constitución	Reino Unido
4. Título del invento	COMPUESTOS QUÍMICOS
5. Nombre de su agente (si lo tiene)	BRYANT, Tracey
"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual se debe enviar la correspondencia (Incluir código postal)	Global Intellectual Property, Patents AstraZeneca UK Limited Mereside, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG
Número ADP de las patentes (si lo sabe)	6975908002
6. Si está declarando prioridad de una o más solicitudes de patentes anteriores, suministre el país y la fecha de radicación de la(s) solicitud(es) anterior(es) y (si lo sabe) el/los número(s) de la(s) solicitud(es)	País Número de Solicitud Prioritaria Fecha Radicación (si lo sabe) (día / mes / año)
7. Si esta solicitud se divide o de cualquier otra forma se deriva de una solicitud anterior del RU suministre el número y la fecha de radicación de la solicitud inicial.	Número de la solicitud inicial Fecha Radicación (día / mes / año)
8. ¿Esta solicitud requiere del respaldo de una declaración de invención y de derecho de otorgamiento de una patente? (Responda "Sí" si: a) alguno de los solicitantes nombrados en la	

-
- parte 3 no es un inventor, o
b) hay un inventor que no se nombre como
solicitante, o
c) algún solicitante nombrado es persona
jurídica,
Véase la nota (d)
-

9. Ingrese el número de hojas para
cualquiera de los siguientes ítemes
que esté radicando con este
formulario.
No cuente las copias de un mismo
documento

Hojas de continuación de este formulario

Descripción 69

Reivindicación(es)

Abstracto

Dibujos(s)

10. Si también está radicando alguno de
los siguientes, indique cuántos al
frente de cada ítem.

Documentos de Prioridad

Traducciones de documentos de
prioridad

Declaración de Invención y derecho de
otorgamiento de patente (*Formulario de
patente 7/77*)

Solicitud para examen y búsqueda
preliminar (*Formulario de patente 9/77*)

Solicitud para examen sustancial
(*Formulario de patente 9/77*)

Cualquier otro documento
(*sírvase especificar*)

11. Solicito/Solicitamos el otorgamiento de
una patente basada en esta solicitud.
Firma Lynda M Slack Fecha 20 de marzo de
2000
Astrazeneca UK Limited 20 de marzo de
2000
-

12. Nombre y número de teléfono en
horas de oficina de la persona a Sra Linda May Slack 01625516173
contactar en el Reino Unido
-

Advertencia

Después de que una solicitud para una patente ha sido radicada, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si la publicación o la comunicación del invento se deberá prohibir o restringir bajo la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invento en esta forma. Más aún, si vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 no le permite realizar una solicitud de patente en el exterior sin primero obtener permiso escrito de la Oficina de Patentes a menos que se haya radicado una solicitud con 6 semanas de anterioridad en el Reino Unido para una patente para el mismo invento y que no existan instrucciones prohibiendo la publicación o que no se haya dado una comunicación, ni se haya revocado ninguna instrucción.

Notas

- a) Si requiere de ayuda para llenar este formulario o si tiene alguna pregunta, sírvase contactar la Oficina de Patentes en el 0645 500505.*
- b) Escriba sus respuestas en mayúsculas usando tinta negra o puede escribirlas a máquina*
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles relevantes en alguna parte de este formulario, sírvase continuar en una hoja de papel aparte y escriba "ver hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Toda hoja de continuación deberá ir adjunta a este formulario.*
- d) Si respondió "SI" se deberá radicar el formulario de patentes 7/77*
- e) Una vez ha diligenciado el formulario debe recordar firmarlo y colocarle la fecha.*
- f) Para detalles sobre la tarifa y las formas de pago póngase en contacto con la Oficina de Patentes.*

COMPUESTOS QUÍMICOS

Esta invención se relaciona con compuestos químicos que elevan la actividad de la dehidrogenasa de piruvato (PDH), los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que la contengan como ingrediente activo, los métodos de tratamiento de estados de enfermedad asociados con una reducción en la actividad del PDH, su uso como medicamentos y su uso en la fabricación de medicamentos usados para elevar la actividad del PHD en animales de sangre caliente tales como los humanos, en especial su uso en la fabricación de medicamentos usados en el tratamiento de la diabetes mellitus en animales de sangre caliente tales como los humanos.

En los tejidos, el trifosfato de adenosina (ATP) brinda la energía que se requiere para la síntesis de las moléculas complejas y, en los músculos, para la contracción. El ATP se genera de la descomposición de substratos ricos en energía tales como la glucosa o ácidos grasos libres de cadena larga. En los tejidos oxidativos tales como los músculos, la mayor parte del ATP se genera del CoA acetilo que entra en el ciclo del ácido cítrico, así pues, el suministro de CoA acetilo es un determinante crítico de la producción de ATP en los tejidos oxidativos. El CoA acetilo se produce o bien por la β -oxidación de los ácidos grasos o como resultado del metabolismo de la glucosa a través de la vía glicolítica. La enzima reguladora clave para controlar la tasa de formación de CoA acetilo a partir de la glucosa es el PDH que cataliza la oxidación del piruvato en CoA acetilo y dióxido de carbono con una reducción concomitante de dinucleótida de adenina nicotinamida (NAD) a NADH.

En estados de enfermedad tales como diabetes mellitus tanto no-insulino-dependiente (NIDDM) como insulino-dependiente (IDDM), se aumenta la oxidación de los lípidos con una reducción concomitante en la utilización de la glucosa, lo que contribuye a la hiperglicemia. La reducción en la utilización de glucosa tanto en IDDM como en NIDDM está asociada con una reducción en la actividad del PDH. Además, una consecuencia adicional de la reducción en la actividad del PDH puede ser que un aumento en la concentración de piruvato resulte en un aumento en la disponibilidad de lactato como un substrato para la gluconeogenesis hepática. Es razonable esperar que al aumentar la actividad del PHD se pueda aumentar la tasa

de oxidación de la glucosa y por lo tanto la utilización general de la misma, además de reducir la producción total de glucosa hepática. Otro factor que contribuye a la diabetes mellitus es el deterioro en la secreción de insulina, que se ha demostrado está asociado con una reducción en la actividad del PDH en las células pancreáticas β (en un modelo genético de diabetes mellitus con roedores, Zhou y colaboradores (1966) Diabetes 45:580-586).

La oxidación de la glucosa es capaz de rendir más moléculas de ATP por mole de oxígeno que lo que logra la oxidación de los ácidos grasos. En condiciones en las que la demanda de energía puede exceder el suministro de la misma, tal como en la isquemia del miocardio, la claudicación intermitente, la isquemia cerebral y la reperfusión, (Zaidan y colaboradores, 1998; J. Neurochem. 70: 233-241) se espera que el cambiar el equilibrio del uso del sustrato a favor del metabolismo de la glucosa mediante la elevación de la actividad del PDH, mejore la actividad para mantener los niveles ATP y por lo tanto la función.

Un agente que es capaz de elevar la actividad del PDH también se espera que sea benéfico en el tratamiento de condiciones en las cuales se manifiesta un exceso de ácido láctico circulante tal como en ciertos casos de sepsis.

El agente ácido dicloroacético (DCA) que aumenta la actividad del PDH después de su administración aguda en animales, (Vary y colaboradores, 1988; Cir. Shock, 24:3-18), ha demostrado tener los efectos predichos para reducir la glicemia, (Stacpoole y colaboradores, 1978; N. Engl.J. Med.298: 526-530), y como terapia para la isquemia del miocardio (Bersin y Stacpoole 1997; American Heart Journal, 134: 841-855) y la acidemia láctica (Stacpoole y colaboradores, 1983; N. Engl.J. Med. 309: 390-396).

El PDH es un complejo intramitocondrial multienzímico que consiste de múltiples copias de varias subunidades que incluyen tres actividades enzimáticas E1, E2, y E3, requeridas para completar la conversión del piruvato en CoA acetilo (Patel y Roche 1990; FASEB J., 4:3224-3233). E1 cataliza la remoción no reversible del CO_2 del piruvato; E2 forma CoA acetilo y E3 reduce el NAD a NADH. Dos actividades enzimáticas adicionales se asocian con el complejo: una kinasa específica que es capaz de realizar la fosforilación de E1 en tres residuos de serina y una fosfatasa específica asociada en forma suelta que invierte la fosforilación. La fosforilación de

4B
407

uno solo de los tres residuos de serina toma inactivo a E1. La proporción del PDH en su estado activo (defosforilado) se determina mediante un equilibrio entre la actividad de la kinasa y la fosfatasa. La actividad de la kinasa se puede regular *in vivo* mediante las concentraciones relativas de sustratos metabólicos tales como el NAD/NADH, el CoA/CoA acetilo y el difosfato de adenina (ADP)/ATP al igual que por la disponibilidad del piruvato mismo.

La Publicación de las Patentes Europeas Nos. 617010 y 524781, describe compuestos que son capaces de relajar el músculo liso de la vejiga y que pueden usarse en el tratamiento de la incontinencia de urgencia. Hemos encontrado que los compuestos de la presente invención son muy buenos para elevar la actividad del PDH, una propiedad que no se reveló en EP 0617010 y EP 524781.

en donde: _

n es 1 o 2;

R¹ es cloro, flúor, bromo, metilo o metoxi;

R² se selecciona de uno de los tres grupos siguientes:

i) halo, nitro, hidroxilo, amino o ciano;

ii) -X¹-R⁵ en donde X¹ es una unión directa, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶-, -CO-, -CONR⁶-, -NR⁶CO-, -NR⁶SO₂- o NR⁶CONR⁷-; en donde R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más A; y R⁵ se selecciona de C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido con uno o más A, C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D, un anillo de heteroarilo de 6 miembros unido a un carbono que contiene 1-2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D o un anillo de heteroarilo de 5 miembros unido a un carbono que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y en donde, si dicho anillo de heteroarilo de 5 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

iii) un grupo heterocíclico de 4-8 miembros unido al nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

R^3 es C_{1-6} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C_{3-7} cicloalkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D, un anillo de heteroarilo de 6 miembros unido a un carbono que contiene 1-2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D o un anillo de heteroarilo de 5 miembros unido a un carbono que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y en donde, si dicho anillo de heteroarilo de 5 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

A se selecciona de hidroxí, amino, halo, carboxi, *N*-(C_{1-4} alkilo)amino, *N,N*-di(C_{1-4} alkilo)amino y C_{1-6} alkoxi;

D se selecciona de :

$-X^a-R^c$ en donde X^a es una unión directa, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^dSO₂-, -NR^dCO-, -NR^dCONR^c-, -NR^d-, o CONR^d-; en donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno o C_{1-4} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más hidróxi o C_{1-4} alkoxi; y R^e se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más; y C_{3-7} cicloalkilo opcionalmente sustituido con uno o más hidróxi o C_{1-4} alkoxi;

ii) un Het de 4-8 miembros que es opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados de hidroxí, halo, C_{1-4} alkoxi o ciano y en donde si dicho Het de 4-8 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

iii) $-X^a-C_{1-6}$ alkilo- X^b-R^c en donde X^a y R^c son tal como se definen antes aquí y X^b es, -S-, -SO-, -SO₂-;

iv) ciano o halo; y

v) $-X^c-R^f$ en donde X^c es -C(O)- o -SO₂- y R^f es un grupo heterocíclico de 4-8 miembros unido al nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más grupos seleccionados de hidroxí, halo, C_{1-4} alkoxi o ciano y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

415
409

G se selecciona de C₁₋₆ alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₁₋₆ alkanolilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₁₋₆ alkilosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₁₋₆ alkoxycarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más A, carbamoilo, N-(C₁₋₆ alkilo) carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más A y benzoilo opcionalmente sustituido con uno o más A; y

R⁴ es hidrógeno o flúor;

O una sal farmacéuticamente aceptable o ésteres de la misma hidrolizables *in vivo*.

En esta especificación el término "alkilo" incluye grupos alkilo de cadena tanto recta como ramificada pero las referencias a los grupos alkilo individuales tales como el "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente. Por ejemplo, "C₁₋₆ alkilo" incluye C₁₋₄ alkilo, C₂₋₄ alkilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a los grupos alkilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente y las referencias a los grupos alkilo individuales de cadena ramificada tales como el "isopropilo" son específicas para la versión ramificada solamente. El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Los valores convenientes para "un anillo heteroarilo de 6 miembros con enlace a carbono que contiene de 1-2 átomos de nitrógeno" incluyen piridilo, pirimidilo, pirazinilo, y piridazinilo. Preferiblemente "un anillo heteroarilo de 6 miembros con enlace a carbono que contiene de 1-2 átomos de nitrógeno" es piridilo. En otro aspecto de la invención, preferiblemente "un anillo heteroarilo de 6 miembros con enlace al carbono que contiene de 1-2 átomos de nitrógeno" es piridazinilo.

Los valores convenientes para "un anillo heteroarilo de 5 miembros con enlace a carbono que contiene de 1-3 heteroátomos" incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo y triazolilo.

Un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene de 4-8 átomos de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno con opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N y S en donde el grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)- y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para

formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Se apreciaría que al formar este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no se cuaternice, es decir, que se forme un compuesto neutro. Los valores convenientes para "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" incluyen azetidino, morfolino, piperidilo, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino, homopiperazino, pirrolilo, pirazolilo, pirazolino, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino, y triazolilo. Preferiblemente, "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es azetidino, morfolino, piperidilo, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino o homopiperazino. Particularmente R^1 como "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidino. Particularmente cuando R^2 es "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es tiomorfolino.

Un "grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlace a nitrógeno" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-6 átomos de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno con opcionalmente de 1-3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N y S en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Se apreciaría que al formar este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no se cuaternice, es decir, que se forme un compuesto neutro. Los valores convenientes para "un grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlace a nitrógeno" incluyen azetidino, morfolino, piperidilo, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino, pirrolilo, pirazolilo, pirazolino, imidazolilo, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino, y triazolilo. Preferiblemente, "un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con enlace a nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidino.

Un "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con enlace a nitrógeno" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno con opcionalmente de 1-3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N y S en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Se apreciaría que al formar este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no se cuaternice, es decir, que se forme un compuesto neutro. Los valores convenientes para "un grupo heterocíclico de 5 o 6

miembros con enlace a nitrógeno" incluyen, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, y triazolilo. Preferiblemente, "un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con enlace a nitrógeno" es, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino o pirrolinilo.

Un "grupo heterocíclico de 6 miembros con enlace a nitrógeno" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 6 átomos de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno con opcionalmente de 1-3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N y S en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Se apreciaría que al formar este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no se cuatemice, es decir, que se forme un compuesto neutro. Los valores convenientes para "un grupo heterocíclico de 6 miembros con enlace a nitrógeno" incluyen, morfolino, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino.

Un "Het de 4-8 miembros" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-8 átomos que incluyen 1-4 hetroátomos seleccionados independientemente de O, N y S que pueden tener enlace con carbono o nitrógeno, en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Los valores convenientes para "un Het de 4-8 miembros" son, morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, tienilo, tiadisolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, isoxazolilo, 4-piridona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido.

Los ejemplos de " C_{1-6} alkoxycarbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n* y *t*-butoxycarbonilo. Los Ejemplos de " C_{1-6} alkoxi" incluyen C_{1-4} alkoxi, metoxy, etoxi y propoxi. Los ejemplos de " C_{1-4} alkilosulfinilo" incluyen metilosulfinilo, y etilosulfinilo. Los ejemplos de " C_{1-6} alkilosulfonilo" incluyen C_{1-4} alkilosulfonilo, mesilo y etilosulfonilo. Los ejemplos de " C_{1-6} alkanoilo" incluyen C_{1-4} alkanoilo, propionilo y acetilo. Los ejemplos de " C_{3-7} cicloalkilo" son ciclopropilo y ciclohexilo. Los ejemplos de " C_{2-6} alkinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alkilo)carbamoilo" son metiloaminocarbonilo y etiloaminocarbonilo. Los ejemplos de

"N-(C₁₋₆ alquilo)₂carbamoilo" son dimetiloaminocarbonilo y metiloetiloaminocarbonilo. Los ejemplos de **"N-(C₁₋₄ alquilo) amino"** incluyen metiloamino y etiloamino. Los ejemplos de **N-(C₁₋₄ alquilo)₂amino** incluyen di-N-metiloamino, di-(N-etilo)amino y N-etilo- N-metiloamino.

Los valores preferidos para R¹, R², R³ y R⁴ son los que veremos a continuación. Dichos valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas aquí anteriormente o a continuación.

Preferiblemente R¹ es metilo, cloro, flúor o bromo.

Más preferiblemente R¹ es metilo, cloro o flúor.

Particularmente R¹ es metilo o cloro.

En donde R² se selecciona del grupo i):

Preferiblemente el grupo i) es nitro, halo o hidroxilo.

Más preferiblemente el grupo i) es nitro, amino o halo.

Particularmente el grupo i) es nitro, bromo, yodo, amino, cloro o flúor.

En donde R² se selecciona del grupo ii):

Preferiblemente en el grupo ii) X¹ es -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶- o NR⁶CO-; preferiblemente R⁶ es hidrógeno; y preferiblemente R⁵ se selecciona de C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D.

Más preferiblemente en el grupo ii) X¹ es -S-, -SO-, -SO₂-, o NR⁶CO-; más preferiblemente R⁶ es hidrógeno; y más preferiblemente R⁵ se selecciona de C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D.

Particularmente en el grupo ii) X¹ es -S- o NR⁶CO-; particularmente R⁶ es hidrógeno; y particularmente R⁵ se selecciona de metilo opcionalmente sustituido con uno o más A, etilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D.

En donde R² se selecciona del grupo iii):

Particularmente el grupo iii) es morfolino opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D, tiomorfolino opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D, piperidina-1-ilo opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D o piperazina-1-ilo opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y opcionalmente sustituido en la mitad -NH- por un grupo seleccionado de G.

Más particularmente el grupo iii) es tiomorfolino.

Preferiblemente A es hidroxilo, amino, dimetiloamino, halo, carboxi y metoxi.

Más preferiblemente A es hidroxilo, metoxi y dimetilamino.

En donde D se selecciona del grupo i):

Preferiblemente X^a en el grupo i) es $-\text{SO}-$, SO_2 , $-\text{NR}^d$, o CONR^d ; más preferiblemente R^d es hidrógeno, metilo o etilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; y más preferiblemente R^c se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o butilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En donde D se selecciona del grupo iv):

Preferiblemente el grupo iv) es flúor.

Donde D se selecciona del grupo v):

Preferiblemente X^c es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^f es un grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlace a nitrógeno opcionalmente sustituido por hidroxilo.

Más preferiblemente X^c es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^f es azetidínico, morfolino o pirrolidinilo (opcionalmente sustituido por hidroxilo).

Particularmente X^c es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^f es azetidínico, morfolino o 3-hidroxipirrolidinilo. Preferiblemente R^2 es cloro, flúor, bromo, yodo, nitro, amino, metilotio, acetilamino, hidroxilo, C_{1-4} alquilsulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfínico (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), N -(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi o dimetiloamino), fenilsulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, N -(C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), N -(C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), N -(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfínico (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)-piperazina-1-ilo o 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], piridilsulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, N -(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), (C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), (C_{1-4} alquilo)carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), N -(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfínico (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilsulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, N -(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), morfolino, 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-

420
414

hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], tiomorfolino, fenilosulfanilo (opcionalmente sustituido con N-(C₁₋₄ alkilo)carbamoilo) o fenilosulfinilo (opcionalmente sustituido con N-(C₁₋₄ alkilo)carbamoilo).

En otro aspecto de la invención preferiblemente R² es cloro, flúor, bromo, yodo, nitro, hidroxil, amino, metilolilo, acetilamino, C₁₋₄ alquilosulfanilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), C₁₋₄ alquilosulfinilo, C₁₋₄ alquilosulfonilo, N-(C₁₋₄ alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxil, metoxil o dimetilamino), tiomorfolino, fenilosulfonilo [opcionalmente sustituido con N-(C₁₋₄ alquilo)₂carbamoilo o fenilosulfonilo [opcionalmente sustituido con N-(C₁₋₄ alquilo)₂carbamoilo].

Más preferiblemente R² es cloro, flúor, bromo, yodo, nitro, hidroxil, amino, metilolilo, acetilamino, hidroxil, metilosulfanilo, etilosulfanilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilosulfinilo, etilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil, metoxil o dimetilamino) fenilosulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), N-metilo-N-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxil), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilosulfinilo, etilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], piridilosulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), N-metilo-N-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxil), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), N-metilo-N-etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilosulfinilo, etilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxil), morfolino, 4-acetilpiperazina-1-ilo,

4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], tiomorfolino o fenilsulfanilo, [opcionalmente sustituido con *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidrox)].

Particularmente R^2 es cloro, flúor, bromo, yodo, nitro, amino, hidrox, metilotio, etilosulfinilo, mesilo, 2-hidroxietiloamino, 2-metoxietiloamino, 2-dimetiloaminoetiloamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroxietilosulfanilo, acetilamino, 4-*N,N*-dimetilcarbamoilofenilosulfanilo, 4-*N,N*-dimetilcarbamoilofenilosulfinilo o tiomorfolino.

Por lo tanto, en otro aspecto del invento preferiblemente R^3 es C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más hidrox), fenilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N*- (C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*- (C_{1-4} alquilo)carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*- (C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidrox), C_{1-4} alquilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidrox), C_{1-4} alquilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidrox), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3hidroxipropilo)-piperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], azetidinilocarbonilo, morfolinocarbonilo o pirrolidinilocarbonilo (opcionalmente sustituido con hidrox), o piridilo con enlace a carbono [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N*- (C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidrox), (C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*-(C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*- (C_{1-4} alquilo)carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidrox), *N*-(C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidrox) C_{1-4} alquilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidrox), C_{1-4} alquilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidrox), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo].

Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento preferiblemente R^3 es C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o más hidrox), fenilo [opcionalmente sustituido con halo, *N*- (C_{1-4} alquilo)₂carbamoilo *N*- (C_{1-4} alquilo)carbamoilo *N*- (C_{1-4} alquilo)amino (opcionalmente sustituido con hidrox), C_{1-4} alquilosulfonilo

472
416

azetidiniocarbonilo, morfolinocarbonilo o pirrolidiniocarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), o piridilo con enlace a carbono [opcionalmente sustituido con amino].

Particularmente R^3 es metilo, etilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), butilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo) fenilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metiloamino, etiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo) *N,N*-dimetiloamino, *N,N*-dietiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilosulfinilo, etilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metiloamino, etiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], azetidiniocarbonilo, morfolinocarbonilo o pirrolidiniocarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), o piridilo con enlace a carbono [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metiloamino, etiloamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N,N*-dimetiloamino, *N,N*-dietiloamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilosulfinilo, etilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo, o 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo],

Más particularmente R^3 es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxibutilo, 4-fluorofenilo, 4-mesilofenilo, 4-(2-hidroxietiloamino)fenilo, 4-(*N*-metilcarbamoilo)fenilo, 4-(*N*-etilcarbamoilo)fenilo, 4-(*N,N*-dimetilcarbamoilo)fenilo 4-(*N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo)fenilo, 4-azetidiniocarbonilo)fenilo, 4-(3-hidroxipirrolidiniocarbonilo)fenilo o 6-aminopirid-2-ilo.

Un compuesto preferido de la invención es cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo*.

A23
417

Los aspectos preferidos del invento son los que se relacionan al compuesto o a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Dentro del presente invento se debe entender que un compuesto de la fórmula (I) o una sal de la misma puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas. Se debe entender que el invento abarca cualquier forma tautomérica que eleve la actividad del PDH y no debe limitarse simplemente a una cualquiera de las formas tautoméricas que se utilizan dentro de los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas y debe entenderse que la especificación abarca todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos dibujados, no sólo aquellas formas que ha sido posible mostrar gráficamente en este documento.

Quienes son versados en el arte apreciarán que ciertos compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más átomos de carbono y/o azufre simétricamente sustituidos, y por ende deben existir en una mezcla de diastereoisómeros, y estar aislados en forma enantioméricamente pura, o como un racemato. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier mezcla de diastereoisómeros, forma polimórfica o estereoisomérica, racémica, ópticamente activa, enantioméricamente pura, o cualquier mezcla de ellas, cuya forma posea propiedades útiles en la elevación de la actividad del PDH, siendo bien conocido en el arte cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis de materiales de inicio ópticamente activos, por síntesis quiral, por resolución enzimática (por ejemplo WO 9738124), por biotransformación o por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria) y cómo determinar la eficacia para la elevación de la actividad del PDH mediante las pruebas estándar descritas a continuación.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmulas (I) y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas al igual que no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que elevan la actividad del PDH.

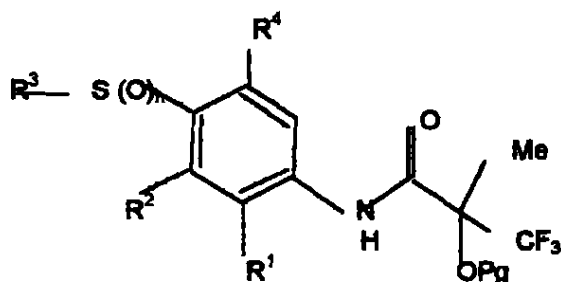
Un compuesto de la fórmula (I), o sal de mismo, y otros compuestos de la invención (tal como se definen de aquí en adelante) se pueden preparar mediante cualquier proceso que se sepa puede ser aplicable a la preparación de compuestos

424
418

químicamente relacionados. Dichos procesos incluyen, por ejemplo, aquellos que se ilustran en las Solicitudes de patentes Europeas, Publicaciones Nos. 0524781, 0617010, 0625516, y en GB 2278054, WO 9323358 y WO 9738124.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*, del mismo, cuyo proceso (en el cual los grupos de variables son los que se han definido para la fórmula (I) a menos que se establezca lo contrario) comprende de:

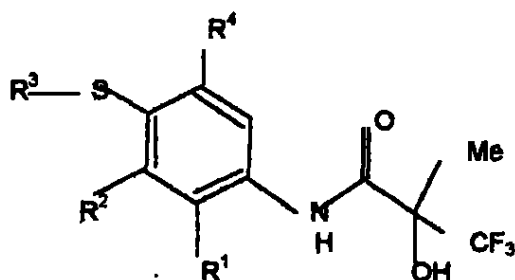
(a) la desprotección de un compuesto protegido de la fórmula (II)



(II)

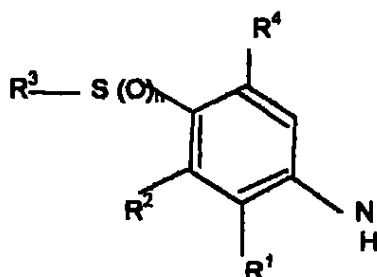
donde Pg es un grupo protector de alcoholes;

(b) la oxidación de un compuesto de la fórmula (III)



(III)

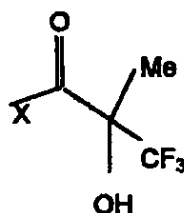
(c) acoplar compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

con un ácido de la fórmula (V)

15



(V)

en donde X es OH;

(d) acoplar una anilina de la fórmula (IV) con un ácido activado derivado de la fórmula (V); y de allí en adelante si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retirar cualquier grupo protector; o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*.

Los valores convenientes para Pg son un grupo bencilo, un grupo sililo (por ejemplo un grupo trialkilosililo o un grupo alkilodifenilosililo) o un grupo protector de acetilo.

Donde la fórmula (V) es un derivado de ácido activado, los valores convenientes para X incluyen halo (por ejemplo cloro o bromo) anhídridos, ariloxis (por ejemplo 4-nitrofenoxi o pentafluorofenoxi) o imidazol-1-ilo.

Las condiciones específicas de las reacciones anteriores son las siguientes:

Proceso a)

Los ejemplos de los reactivos convenientes para desproteger un alcohol de la fórmula (II) son:

1) cuando Pg es benzilo:

- i) hidrógeno en la presencia de un catalista de paladio/carbono, es decir hidrogenólisis; o
- ii) bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno;

2) cuando Pg es un grupo protector de sililo:

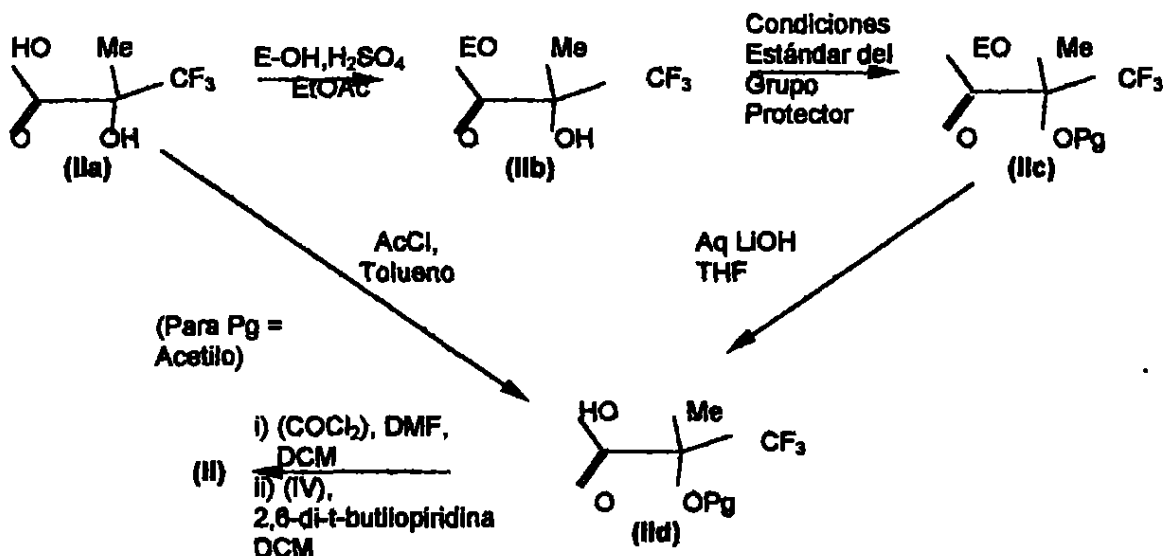
- i) fluoruro de tetrabutiloamonio; o
- ii) ácido fluorhídrico acuoso;

3) cuando Pg es acetilo

- i) base acuosa suave por ejemplo hidróxido de litio; o
- ii) amoníaco o una amina tal como dimetilamina;

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como etanol, metanol, acetonitrilo, o dimetilosulfóxido y se puede realizar en forma conveniente a una temperatura que fluctúe entre -40 a 100°C.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo al siguiente esquema :



Esquema 1

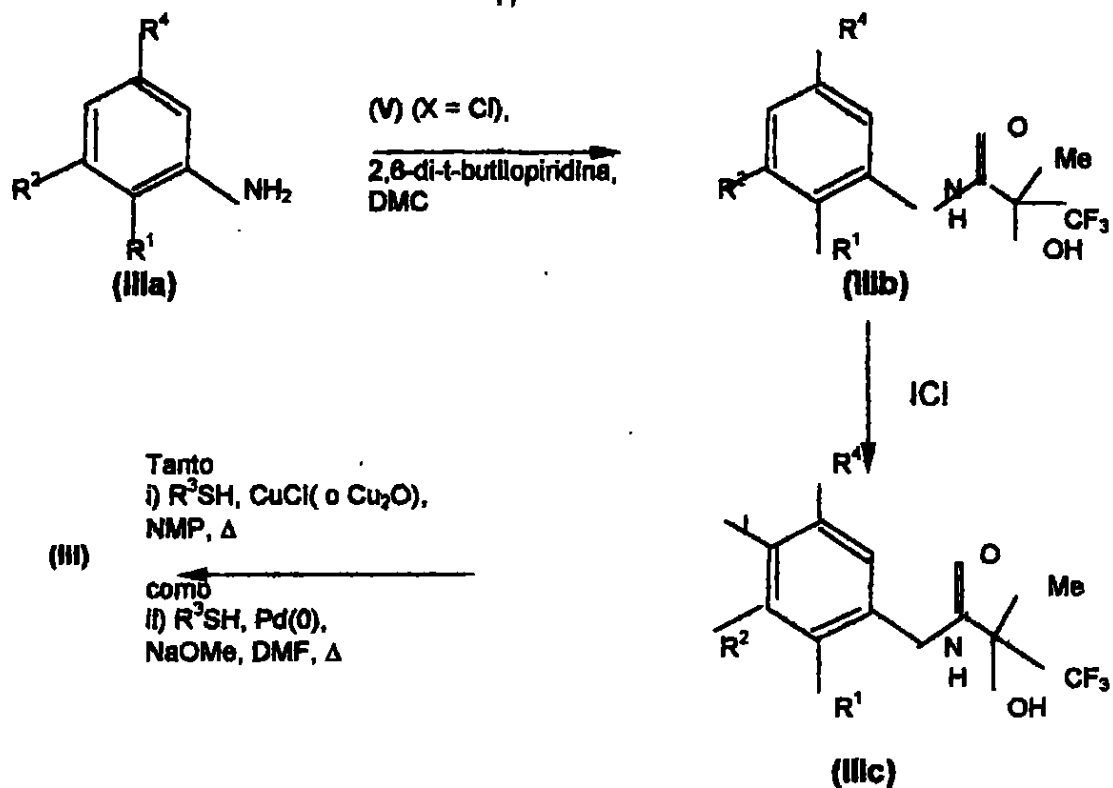
E es un grupo protector de carboxi. Los valores convenientes para E incluyen C_{1-8} alkilo, tal como metilo y etilo.

Los compuestos de la fórmula (IIa) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte. La síntesis de los compuestos de la fórmula (IV) se describe a continuación.

Proceso b)

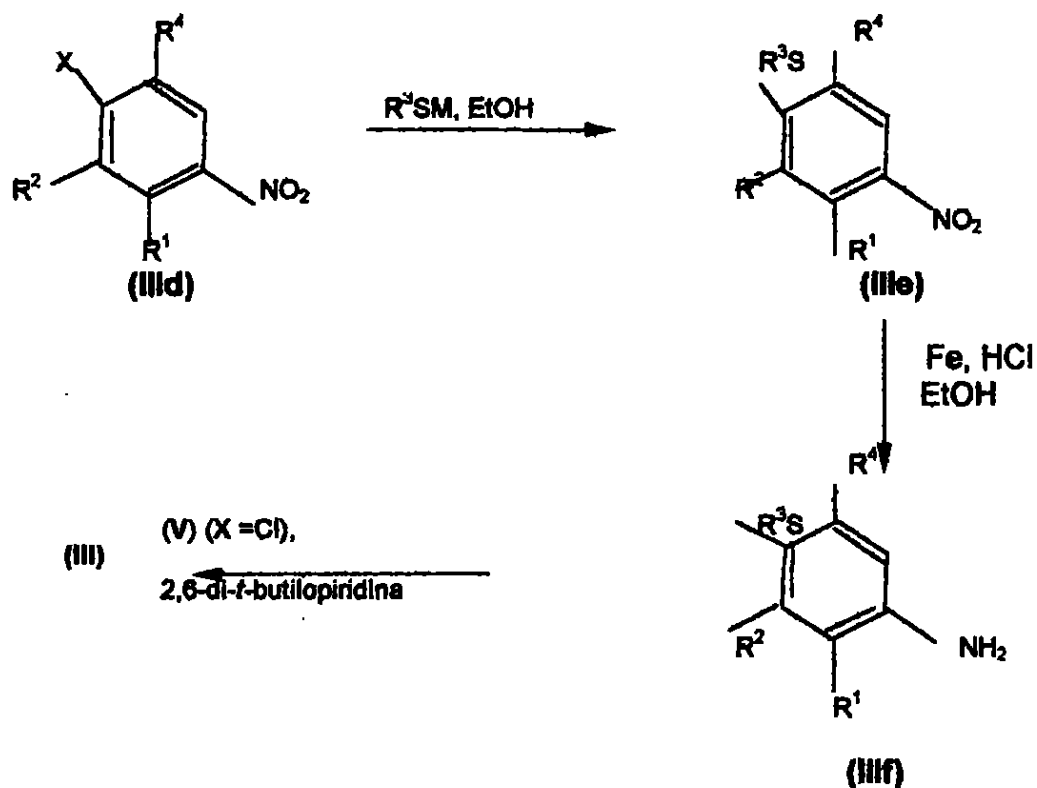
Los agentes oxidantes adecuados incluyen permanganato de potasio, OXONO, periodato de sodio, hidropéroxido de *tert*-butilo (como solución en tolueno), perácidos (tales como por ejemplo 3- ácido cloroperoxibenzóico) peróxido de hidrógeno, TPAP (permutenato de tetrapropiloamonio) u oxígeno. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como el éter dietilo, diclorometano, metanol, etanol, agua, ácido acético, o mezclas de dos o más de estos solventes. La reacción se puede realizar en forma conveniente a una temperatura que fluctúe entre -40 a $100^\circ C$.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo a los siguientes esquemas:



En donde M es un metal de álcali. Los valores apropiados para M incluyen litio, sodio o potasio.

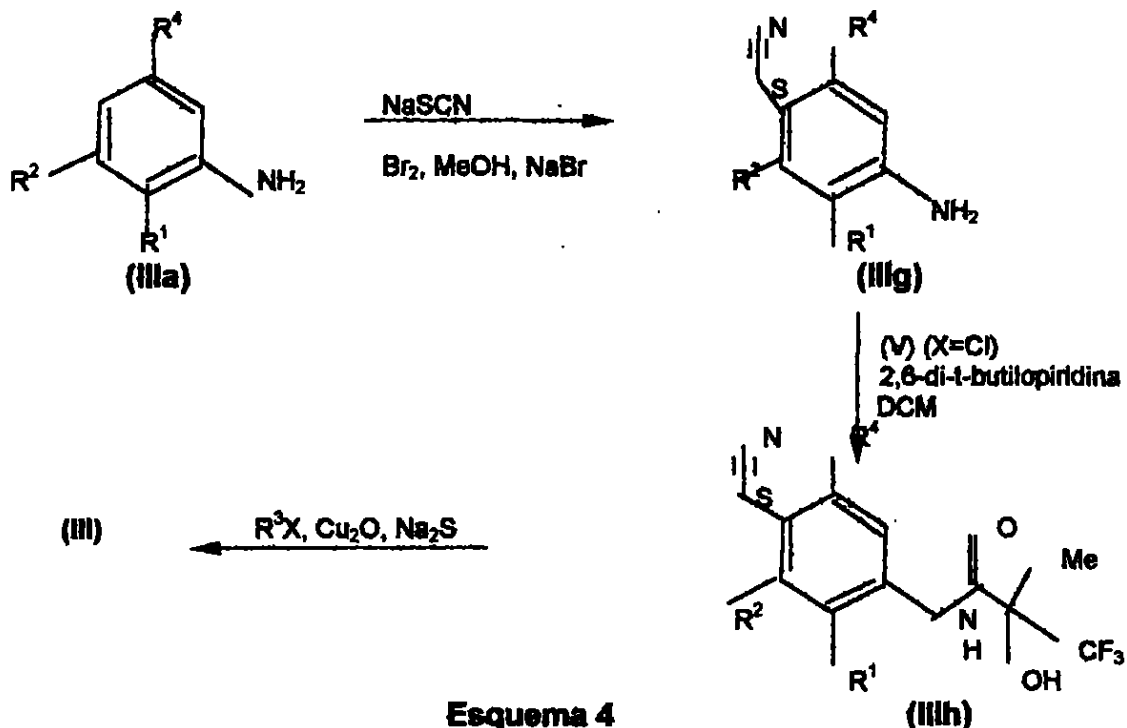
Un lector versado apreciará que el orden de los pasos 1 y 2 en el Esquema 2 se puede invertir.



422

En donde M es un metal de álcali. Los valores adecuados para M incluyen litio, sodio o potasio, i.

X es un grupo que sale, los valores adecuados para X incluyen halo, mesilo y tosilo,

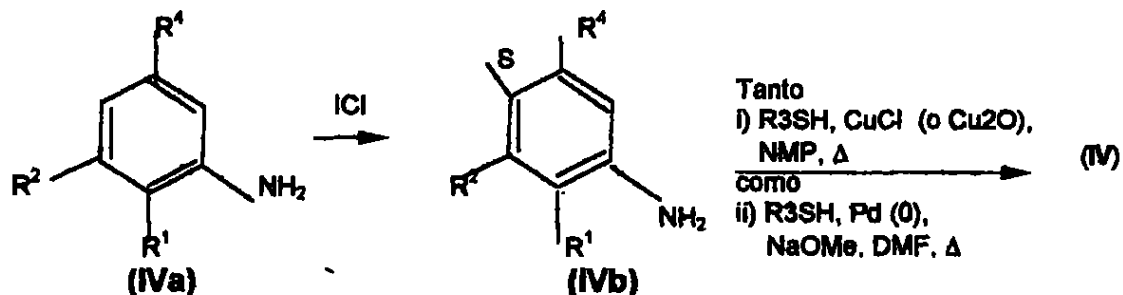


Los compuestos de la fórmula (IIIa) y (IIIh) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso c)

La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un reactivo de acople adecuado. Se pueden emplear los reactivos péptidos estándar de acople conocidos en el arte como reactivos de acople adecuados, por ejemplo condiciones tales como las descritas anteriormente para el acople de (IIId) y (IV), o por ejemplo diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como dimetiloaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo, trietiloamina, piridina, o 2,6-di-*alkilo*-piridinas (tal como 2,6-lutidina o 2,6-di-*tert*-butilopiridina) o 2,6-difenilopiridina. Los solventes convenientes incluyen dimetiloacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano, y dimetiloformamida. La reacción de acople se puede realizar en forma conveniente a una temperatura que fluctúe entre -40 a 40°C .

Los compuestos de la fórmula (IV) son compuestos comercialmente disponibles , o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte, por ejemplo se pueden preparar por oxidación de los compuestos de la fórmula (IIIb) (protegiendo la anilina con un grupo protector adecuado) bajo condiciones estándar de oxidación, por ejemplo con peróxido de hidrógeno o ácido meta-cloroperoxibenzóico (seguido de desprotección), o se pueden preparar de acuerdo al siguiente esquema.:



Esquema 4

Los compuestos de la fórmula (IVa) y (V) son compuestos comercialmente disponibles , o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte.

Si se requiere el ácido resuelto de la fórmula (V), se puede preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos para la preparación de formas ópticamente activas (por ejemplo por recristalización de la sal quiral {por ejemplo WO 9738124}, por resolución enzimática o por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria). Por ejemplo, si se requiere un ácido resuelto (R)-(+), se puede preparar mediante el método del esquema 2 en la Publicación de la Solicitud de Patente Mundial No. WO 9738124 para la preparación del ácido (S)-(-), es decir usando el método clásico de resolución descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente Europea No EP 0524781, también para la preparación del ácido (S)-(-), salvo que se puede usar (1S,2R)-norefedrina en vez de (S)-(-)-1-feniloetilamina. El ácido quiral también se puede preparar usando el método enzimático de resolución que aparece descrito en Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10, 679.

Proceso d)

Este acoplamiento se puede lograr opcionalmente en la presencia de una base por ejemplo trietiloamina, piridina, 2,6-di-*alkilo*-piridinas (como 2,6-lutudina o 2,6-di-*tert*-butilopiridina) o 2,6-difenilopiridina. Los solventes convenientes incluyen dimetiloacetamina, diclorometano, benceno, tetrahidrofuran, y dimetilloformamida. La

reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura que fluctúe entre -40 a 40°C.

Si no se encuentran disponibles comercialmente, los materiales de arranque necesarios para los procedimientos tales como el descrito arriba se pueden elaborar mediante procedimientos que se seleccionan de las técnicas químico-orgánicas normales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas al procedimiento descrito arriba o a los procedimientos descritos en los ejemplos.

Por ejemplo, se apreciará que algunos de los sustituyentes aromáticos opcionales en los compuestos de la presente invención se pueden introducir por reacciones de sustitución aromática normales o se pueden generar por modificaciones funcionales convencionales de grupo o interconversiones antes o inmediatamente después de los procesos arriba expresados, y como tal se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, de la reducción de los sustituyentes, de la alquilación de sustituyentes y de la oxidación de sustituyentes. Las condiciones de los reactivos y la reacción para dichos procedimientos son bien conocidas en el arte de la química. Los ejemplos particulares de las reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un acilohárido y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Craft; la introducción de un grupo alquilo usando un halido de alquilo y ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de las modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calor; la oxidación de alquilotio a alkilosulfinilo o alkilosulfonilo usando, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en ácido acético con calor o ácido 3-cloroperbenzónico. Los ejemplos particulares de interconversiones de grupo funcional son por ejemplo la conversión de una anilina en un halofenilo mediante, por ejemplo, la diazotización en la presencia de halidos cúpricos.

Cabe anotar que muchos de los materiales de arranque para los métodos sintéticos tal como se describen anteriormente se encuentran disponibles comercialmente y/o ampliamente reportados en la literatura científica, o podrían

elaborarse de compuestos disponibles comercialmente usando adaptaciones de procesos reportados en la literatura científica.

También se apreciará que en algunas de las reacciones aquí mencionadas puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible dentro de los compuestos. Quienes son versados en el arte conocen los casos en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos convenientes para la protección. Así pues, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxí, tal vez sea deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones aquí mencionadas.

Un grupo protector conveniente para una amino o un grupo alkiloamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alkanoilo como el acetilo, un grupo alkoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, un grupo arilometoxycarbonilo, por ejemplo un grupo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo el benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos de protección necesariamente varían con la opción de grupo protector. Así pues, por ejemplo, se puede retirar un grupo acilo como un alkanoilo o alkoxycarbonilo o un grupo aroilo por ejemplo, mediante hidrólisis con una base conveniente como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo litio o hidróxido de sodio. Alternativamente un grupo acilo como un grupo *t*-butoxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido conveniente tal como, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilometoxycarbonilo como un grupo benciloxycarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación en la presencia de un catalizador como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris de boro(trifluoroacetato de boro). Un grupo protector alternativo conveniente para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede retirar mediante tratamiento con una alkiloamina, por ejemplo dimetiloaminopropiloamina, o con hidracina.

Un grupo protector conveniente para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alkanoilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilo metilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alkanoilo o un grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base conveniente como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo litio o hidróxido de sodio. Alternativamente un grupo arilo metilo como un grupo bencilo puede

retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador como paladio-sobre-carbono.

Un grupo protector conveniente para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un metilo o un grupo etilo que pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

En casos donde los compuestos de la fórmula (I) son suficientemente básicos o acídicos para formar ácidos estables o sales básicas, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal, y farmacéuticamente las sales aceptables pueden ser elaboradas por métodos convencionales como los que se describen a continuación. Ejemplos de sales convenientes farmacéuticamente aceptables son sales orgánicas de adición ácida formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, tartrato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -ketoglutarato, y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas convenientes como sulfato, nitrato, e hidrocloreuro.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos normales bien conocidos en el arte, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico de la fórmula (I) (o su éster) con un ácido conveniente que permita lograr un anión fisiológicamente aceptable. También es posible, con la mayoría de los compuestos de la invención, elaborar un metal de álcali correspondiente (Ej., sodio, potasio, o litio) o sal de metal de tierra alcalino (Ej., calcio) tratando un compuesto de la fórmula (I) (y en algunos casos el éster) con uno equivalente de un metal de álcali o hidróxido o alkóxido de metal de tierra alcalino (Ej. etóxido o metóxido) en medio acuoso seguido por técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en la forma de un pro medicamento que se descompone en el organismo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula (I). Los ejemplos de los pro medicamentos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contenga un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido padre o un alcohol.

Los ésteres convenientes hidrolizables *in vivo* para un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi incluyen ésteres C₁₋₄alkoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres C₁₋₄alkanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloimetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres C₃₋₈cicloalkoxycarboniloxiC₁₋₄alkilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilometilo por ejemplo 5-metilo - 1,3-dioxolen-2-onilometilo; y ésteres C₁₋₆alkoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi dentro de los compuestos de esta invención.

Los ésteres convenientes hidrolizables *in vivo* para un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxí incluyen ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato y éteres α -acilooxialkilo. Los ejemplos de los éteres α -acilooxialkilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilopropioniloximetoxi. Otros grupos hidrolizables *in vivo* que forman ésteres para los hidroxí incluyen alkanoilo, benzoilo, feniloacetilo y benzoilo y feniloacetilo sustituidos, alkoxycarbonilo (para dar ésteres de alkilo carbonato), dialkilcarbamoilo y N-(dialkiloaminoetilo)-N-alkilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialkiloaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de los substituyentes para el benzoilo incluyen morfolino y piperazino unidos de un átomo de nitrógeno de un anillo vía un grupo metileno a la posición 3 - o 4 - del anillo de benzoilo.

Los pro-medicamentos que se pueden descomponer *in vivo* de los compuestos de la fórmula (I) también incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo carboxi, por ejemplo, un N-C₁₋₈ alkilo o N-di-C₁₋₈ alkilo amida como N-metilo, N-etilo, N-propilo, N-dimetilo, N-etilo-N-metilo o amida de N-dietilo.

La identificación de compuestos que elevan la actividad del PDH es el tema de esta invención. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos establecidos a continuación:

(a) Elevación *in vitro* de la actividad del PDN

Este estudio determina la habilidad de un compuesto de la prueba para elevar la actividad del PDN. Mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) se puede obtener el código cDNA de la PDN kinasa y la clonación posterior. Esto puede

expresarse en un sistema de expresión conveniente para obtener polipéptido con actividad de PDH kinasa. Por ejemplo se encontró que la PDHkinasaII de la rata (rPDHKII) obtenida mediante la expresión de la proteína recombinante en la *Escherichia coli* (*E. Coli*), despliega la actividad de la PDN kinasa.

En el caso de la rPDHKII (número de asentimiento de Genbank U10357) se aisló 1.3kb de un fragmento de que le coloca el código a la proteína, mediante PCR del cDNA del hígado de rata y se clonó en un vector (por ejemplo pQE32 - Quiagen Ltd.). La construcción recombinante se transformó en *E. Coli* (por ejemplo MI5pRep4 - Quiagen Ltd.). Se identificaron los clones recombinantes, se aisló el ADN plásmido y se sometió al análisis secuencial de ADN. Un clon que tenía la secuencia de ácido nucleico esperada se seleccionó para el trabajo de expresión. Los detalles de los métodos para el montaje de las moléculas recombinantes de DNA y la expresión de las proteínas recombinantes en los sistemas bacterianos se puede encontrar en los textos normales por ejemplo Sambrook y colaboradores, 1989, Molecular Cloning- Un Manual de Laboratorio, 2ª. edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Otras kinasas de PDN conocidas para ser usadas en estudios, se pueden clonar y expresar en una forma similar.

Para la expresión de la actividad de rPDHKII, se transformaron las células de la cepa de *E. coli* MI5pRep4 con el vector pQE32 que contiene el cDNA del rPDHKII. Este vector incorpora una etiqueta 6-His hacia la proteína en su término N-. Se dejó crecer la *E.coli.* a una densidad óptica de 0.6 (600 NM) y la expresión de la proteína se indujo mediante la adición de 10 μ M de isopropilotio- β -galactosidasa. Las células se dejaron crecer durante 18 horas a 18°C y se recolectaron por centrifugación. La pasta de célula resuspendida se lisó por homogenización y el material insoluble se retiró por centrifugación a 24000xg durante 1 hora. La proteína 6-His etiquetada se retiró del sobrenadante usando una matriz (Quiagen) de resina quelante de níquel de ácido nitrilotriacético (Ni-NTA: Quiagen Ltd.) que se lavó con 20 mM de cloruro de tris(hidroximetilo)aminometano-hidrógeno, 20 mM de imidazole, 0.5 mM de cloruro de sodio pH 8.0, antes de la elución de proteína ligada usando un amortiguante que contenía 20 mM de cloruro de tris(hidroximetilo)aminometano-hidrógeno, 200 mM imidazole, 0.15 M de cloruro de sodio pH 8.0. Las fracciones diluidas que contenían proteína 6-His se agruparon y se guardaron en alícuotas a -80°C en glicerol al 10%.

Cada nuevo lote de enzima almacenada se tituló en el estudio para determinar una concentración que da aproximadamente un 90% de inhibición del PDH en las

condiciones del estudio. Para un lote típico, la enzima almacenada se diluyó a 7.5µg/ml.

Para estudiar la actividad de nuevos compuestos, se diluyeron compuestos con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% y 10µl se transfirieron a pozos individuales de placas de ensayo de 96 pozos. Los pozos de control contenían 20µl de DMSO al 10% en lugar de compuesto. Se incubaron 40µl de amortiguante que contenía 50mM de amortiguante de fosfato de potasio pH 7.0, 10mM de etileno glicol-bis(éter β-aminoetilo)ácido-N,N-tetracético (EGTA), 1mM de benzamidina, 1mM de fluoruro de fenilometilosulfonilo (PMSF), 0.3 mM de ketona de clorometilo de tosilo-L-lisina (TLCK), 2mM de ditioneitol (DTT), rPDHKII recombinante y compuestos, en la presencia de PDH kinasa a temperatura ambiente durante 45 minutos. A fin de determinar la tasa máxima de reacción de PDH se incluyó una segunda serie de pozos de control que contenían DMSO al 10% en lugar de compuesto, y omitiendo el rPDHKII. Se inició entonces la actividad de la PDH kinasa mediante la adición de 5µM de ATP, 2 mM de cloruro de magnesio y 0.04 U/ml de PDH (PDH de corazón porcino Sigma P7032) en un volumen total de 50 µl y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos adicionales. Luego se determinó la actividad residual del PDH mediante la adición de sustratos (2.5mM de coenzima A, 2.5mM de pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa), 2.5mM de piruvato de sodio, 6mM de NAD en un volumen total de 80 µl y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se estableció la producción de NAD (NADH) reducido mediante densidad óptica medida a 340nm usando un espectrómetro de lectura de plaquetas. El ED₅₀ para un compuesto de la prueba se determinó en la forma usual usando los resultados de 12 concentraciones del compuesto.

(b) Elevación *in vitro* de la actividad del PDH en células primarias aisladas

Este estudio determina la habilidad de los compuestos de estimular la oxidación del piruvato en hepatocitos primarios de rata.

Los hepatocitos se aislaron por el procedimiento de digestión de collagenasa de dos pasos descrito por Seglen (Methods Cell Biol. (1976) 13, 29-33) y se plaquetearon en plaquetas de cultivo de 6 pozos (Falcon Primaria) a 600000 células viables por pozo en el Medio Eagles Modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco BRL) que contenía suero fetal de ternero al 10% (FCS), penicilina/estreptomycin al 10% (Gibco BRL) y aminoácidos no-esenciales al 10% (NEAA, Gibco BRL). Después de 4 horas de incubación a 37°C en CO₂ al 5%, el medio se reemplazó con Medio

Esencial Mínimo (MEM, Gibco BRL) que contenía NEAA y penicilina/estreptomicina como arriba, además de 10nM de dexametasona y 10nM de insulina.

Las células del día siguiente se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y el medio se reemplazó con 1ml de solución HEPES amortiguada coS amortiguada coS amortiguada coS amortiguada coS amortiguada coS amortiguada coS amortiguada coS mM de sulfato de magnesio, 1mM de fosfato de dihidrógeno de potasio) que contenía el compuesto a ser probado a la concentración requerida en DMSO al 0.1%. Los pozos de control sólo contenían DMSO al 0.1% y se determinó una respuesta máxima usando 10mM de tratamiento de un compuesto activo conocido. Después de un periodo de preincubación de 40 minutos a 37°C en CO₂ al 5%, las células se pulsaron con piruvato de sodio a una concentración final de 0.5mM (que contenía 1-¹⁴C piruvato de sodio (producto Amersham CFA85) 0.18Ci/mmole) durante 12 minutos. El medio luego se retiró y se transfirió a un tubo que se selló de inmediato con un tapón que contenía un pozo central suspendido. El absorbente dentro del pozo del centro se saturó con 50% de feniloetiloamina, y CO₂ en el medio liberado por la adición de 0.2ml de ácido perclórico (PCA) al 60% (w/v). El ¹⁴CO₂ liberado, atrapado en el absorbente se determinó mediante conteo de cintilación del líquido. El ED₅₀ para un compuesto de la prueba se determinó de la manera usual usando los resultados de 7 concentraciones del compuesto.

(c) Elevación *in vivo* de la actividad del PDH

Se puede medir la capacidad de los compuestos de aumentar la actividad del PDH en los tejidos pertinentes de ratas usando la prueba descrita a continuación. .

Típicamente, se puede detectar un aumento en la proporción de PDH en su forma activa, no fosforilada en el tejido muscular, coronario, hepático y adiposo después de una sola administración de un compuesto activo. Puede esperarse que esto lleve a una disminución en la glucosa de la sangre después de la administración repetida del compuesto. Por ejemplo una sola administración de DCA, un compuesto que se sabe que activa el PDH por inhibición de la PDH kinasa (Whitehouse, Cooper y Randle (1974) Biochem. J. 141, 761-774) de 150 mg/kg, intraperitonealmente, aumentó la proporción de PDH en su forma activa (Vary y colaboradores (1988) Circ. Shock 24, 3-18) y después de administración repetida produjo una disminución significativa en la glucosa del plasma (Evans y Stacpoole (1982) Biochem. Pharmacol. 31, 1295-1300).

437
431

Se tratan grupos de ratas (rango de peso 140-180g) con una sola dosis o dosis múltiples del compuesto de interés por cebadura oral en un vehículo apropiado. Un grupo de ratas control se trata con sólo vehículo. En un momento fijo después de la administración final del compuesto, los animales se anestesian de manera terminal, los tejidos se retiran y se congelan en nitrógeno líquido. Para poder determinar la actividad del PDH, las muestras de músculo se destruyen bajo nitrógeno líquido antes de la homogenización mediante un estallido de un treintavo de segundo en un homogenizador Politron, en 4 volúmenes de un amortiguante que contiene 40 mM de fosfato de potasio pH 7.0, 5 mM de EDTA, 2mM de DTT, Triton X-100 al 1%, 10mM de piruvato de sodio, 10mM de cloruro de fenilometilosulfonilo (PMSF) y 2µg/ml cada uno de leupeptina, pepstatina A y aprotinina. Se centrifugan los extractos antes del ensayo. Una porción del extracto se trata con fosfatasa de PDH preparada de los corazones del cerdo por el método de Siess y Wieland (Eur. J. Biochem (1972) 26, 96): 20 µl de extracto, 40 µl de fosfatasa (dilución 1:20), en un volumen final de 125 µl que contenía 25 mM de cloruro de magnesio, 1 mM de cloruro de calcio. La actividad de la muestra no tratada se compara con la actividad del extracto defosforilado preparado de esta manera. La actividad del PDH se estudia mediante el método de Stansbie y colaboradores, (Biochem. J. (1976) 154, 225). Se incuban 50µl de extracto con 0.75 mM de NAD, 0.2 mM de CoA, 1.5mM de pirofosfato de tiamina (TPP) y 1.5mM de piruvato de sodio en la presencia de 20µg/ml de p-(p-amino-feniloazo) ácido sulfónico de benceno (AABS) y 50 mU/ml de transferasa de ariloamina (AAT) en un amortiguante que contiene 100 mM de tris(hidroximetilo)aminometano, 0.5 mM de EDTA, 50mM de fluoruro de sodio, 5mM de 2-mercaptoetanol y 1mM de cloruro de magnesio pH 7.8. El AAT se prepara de los hígados de la paloma por el método de Tabor y colaboradores. (J. Biol. Chem. (1953) 204, 127). La tasa de la formación de CoA acetilo se determina mediante la proporción de reducción de AABS que se indica por una disminución en la densidad óptica a 460 nm.

Las muestras hepáticas se preparan por un método esencialmente similar, sólo que se excluye el piruvato de sodio del amortiguante del extracto y se agrega a la incubación de la fosfatasa a una concentración final de 5mM.

El tratamiento de un animal con un compuesto activo da como resultado un aumento en la actividad del complejo PDH en los tejidos. Esto se indica por un aumento en la cantidad de PDH activo (determinado por la actividad del extracto no

tratado como un porcentaje de la actividad del PDH total en el mismo extracto después del tratamiento con fosfatasa).

Según un aspecto adicional se encuentra provista una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe aquí anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo*, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma conveniente para la administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo inyección intravenosa, hipodérmica, intramuscular, intravascular o infusión) por ejemplo como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica por ejemplo como un ungüento o crema o para la administración rectal por ejemplo como un supositorio. En general las composiciones anteriores pueden prepararse de una manera convencional usando excipientes convencionales.

Las composiciones de la presente invención se presentan de manera ventajosa en una forma de dosis unitaria. El compuesto normalmente se administrará a un animal de sangre caliente en dosis unitarias dentro de un rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1-100 mg/kg. Se considera una dosis unitaria en el rango de, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria como una tableta o una cápsula normalmente contendrá, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo.

Según un aspecto adicional de la presente invención allí se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo* tal como se define aquí anteriormente para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Hemos encontrado que los compuestos de la presente invención elevan la actividad del PDH y por consiguiente son de interés por sus efectos para bajar la glucosa en la sangre.

Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de la misma hidrolizables *in vivo* para el uso como un medicamento.

Convenientemente éste es un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo*, para el uso

como un medicamento para producir una elevación de la actividad del PDH en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Así pues, según un aspecto adicional de la invención allí se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo* en la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de una elevación de la actividad del PDH en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Según una característica adicional de la invención allí se proporciona un método para producir una elevación de la actividad del PDH en un animal de sangre caliente como un ser humano, que requiera dicho tratamiento que comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo* tal como se definió aquí anteriormente.

Como se declaró arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de una enfermedad particular deberá necesariamente variarse dependiendo del anfitrión a tratar, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria necesariamente se variará dependiendo del anfitrión a tratar, la ruta de administración particular, y la gravedad de la enfermedad a tratar. De conformidad, la dosificación óptima la puede determinar el practicante que está tratando a cualquier paciente en particular.

La elevación de la actividad del PDH aquí descrita se puede aplicar como una sola terapia o puede involucrar, además del asunto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse por vía de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Por ejemplo en el tratamiento de la diabetes mellitus la quimioterapia puede incluir las siguientes categorías principales de tratamiento:

- i) insulina;
- ii) agentes segregadores de insulina diseñados para estimular la secreción de insulina (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, otras sulfoniloúreas);
- iii) agentes hipoglicémicos orales tales como metformina, tiazolidinadionas;
- iv) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo acarbose);
- v) agentes diseñados para tratar complicaciones de hiperglicemia prolongada;

- vi) otros agentes usados para tratar la acidemia láctica;
- vii) los inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos;
- viii) agentes para bajar los lípidos;
- ix) agentes usados para tratar la enfermedad cardíaca coronaria y la enfermedad vascular periférica como aspirina, pentoxifilina, cilostazol; y/o
- x) tiamina.

Tal como se declaró arriba, los compuestos definidos en la presente invención son de interés por su habilidad de elevar la actividad del PDH. Dichos compuestos de la invención pueden por consiguiente ser útiles en una gama de estados de enfermedad incluyendo la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica, (incluyendo la claudicación intermitente), la insuficiencia cardíaca y ciertas miopatías cardíacas, isquemia del miocardio, isquemia cerebral y reperfusión, debilidad muscular, hiperlipidemias, enfermedad de Alzheimer y/o aterosclerosis.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normatización de los sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los elevadores de la actividad del PDH en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se declare lo contrario:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o de la habitación, es decir, a una temperatura en el rango de los 18-25°C y bajo una atmósfera de gas inerte tal como argón;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía, a menos que se declare lo contrario significa cromatografía de llama (flash) en gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice; en donde se hace referencia a una columna "Bond Elut", esto significa una columna que contiene 10g o 20g de sílice de tamaño de partícula de 40 micrones, la sílice está contenida en una jeringa desechable de 60ml soportada por un disco poroso, obtenida de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond Elut" es

AAH
435

una marca registrada; cuando se hace referencia a un cartucho Biotage esto quiere decir un cartucho que contiene sílice KP-SIL™, 60A, tamaño de partículas 32-63 μM , suministrada por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA:

(iv) cuando se hace referencia a una columna Chem Elut, esto significa un cartucho de extracción "Hydromatrix" para la absorción del material acuoso, es decir un tubo de polipropileno que contiene un grado especial de tierra diatomaceaosa inerte, de alta pureza, calcinada con fundente, previamente amortiguada a pH 4.5 o 9.0, que incorpora un material de filtrado de separación de fases, usado de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes, obtenido de Varian, Harbor City, California, USA bajo el nombre de "Extube Chem Elut"; "Extube" es una marca registrada de International Sorbent Technology Limited;

(v) cuando se haga referencia a una columna ISOLUTE, esto significa un cartucho de extracción de "intercambio de iones" para la adsorción de material básico o ácido, es decir un tubo de polipropileno que contiene un grado especial de adsorbente de intercambio de iones, de alta pureza, superficie a un pH ~7, que incorpora un material de filtrado de separación de fases, usado de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes, obtenido de Varian, Harbor City, California, USA bajo el nombre de "Extube, Chem Elut, ISOLUTE"; "Extube" es una marca registrada de International Sorbent Technology Limited;

(vi) en general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y los tiempos de las reacciones se dan solamente para ilustración;

(vii) los tiempos de fusión no están corregidos y (dec) indica descomposición; los puntos de fusión dados son los obtenidos para los materiales preparados tal como se describe; el polimorfismo puede dar como resultado el aislamiento de los materiales con diferentes puntos de fusión en algunas preparaciones.;

(viii) los productos finales tuvieron unos datos de espectro y/o masa espectral de protones de resonancia magnética nuclear (NMR) satisfactorios;

(ix) los rendimientos solo se dan a modo ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener por el desarrollo de un proceso diligente las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(x) donde se proporcionan, los datos de NMR se encuentran en la forma de valores delta para los protones de diagnostico más importantes, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilosilano (TMS) como una norma interna, determinados a 300 MHz usando sulfóxido de dimetilo de perdeuterio ($\text{DMSO}-d_6$)

436

como solvente a menos que se indicara lo contrario, otros solventes (cuando se indica en el texto) incluyeron cloroformo deuterado - CDCl_3 y ácido acético deuterado $\text{AcOH}-d_4$; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz; Ar designa un protón aromático cuando se hace tal tipo de asignación;

(xi) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan las unidades y los símbolos SI;

(xii) las presiones reducidas se dan como presiones absolutas en Pascals (Pa); las presiones elevadas se dan como presiones manométricas en bars;

(xiii) las relaciones de los solventes se dan en volumen : términos de volumen (v/v);

(xiv) los espectros de masa (MS) se corrieron con una energía de 70 voltios de electrón en el modo (CI) de ionización química usando una sonda de exposición directa; en donde se indicaba, la ionización se afectó mediante impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electroatomización (ESP); se dan los valores para m/z ; generalmente, sólo se reportan los iones que indican la masa del padre, y a menos que se declare lo contrario, el valor citado es (M-H);

(xv) Oxone es una Marca Registrada de E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc., y se refiere al peroximonosulfato de potasio;

(xvi) se usan las siguientes abreviaturas:

éter	éter dietilo;
EA	análisis elemental;
DMF	<i>N,N</i> -dimetiloformamida;
DMA	<i>N,N</i> -dimetiloacetamida;
TFA	ácido trifluoroacético;
NMP	<i>N</i> -metilopirrolidina-2-ona
SM	material de arranque;
DCM	diclorometano; y
THF	tetrahidrofurano;

(xvii) donde se cite estereoquímica (R) o (S) al comienzo de un nombre, a menos que se hagan aclaraciones adicionales, debe entenderse que la estereoquímica indicada se refiere al centro $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}^*(\text{Me})(\text{CF}_3)(\text{OH})$ tal como se muestra en la fórmula (I).

Ejemplo 1

(2R)-N-(2,3-Dicloro-4-etilosulfinilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida

448
437

Se agregó peróxido de hidrógeno de *t*-Butilo (2.4 ml de una 5.5M solución en decano) a una solución de (R)-N-[2,3-dicloro-4-etilosulfinilofenilo]-2-hidroxi-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 1) (0.23 g) y ácido d-10-camforsulfónico (0.018 g) en cloroformo (10 ml) y la mezcla se revolvió durante 18 horas. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice Mega Bond Elut lixiviando con EtOAc / isohexano al 0-50% para dar el compuesto del título (0.22 g) como un sólido blanco. NMR (CDC13 + 1 gota DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H); 1.71 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); el m/z: 376.

Ejemplo 2-5

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1 y usando los materiales de arranque apropiados se hicieron los siguientes compuestos.

Ex	Compuesto	NMR	m/z	Sm
2 ¹	(R)-N-[Metilosulfinilo-3-fluoro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	346	Método 11
3 ¹	(R)-N-[4-Etilosulfinilo-3-fluoro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	360	Método 24
4 ²	(R)-N-[4-Etilosulfinilo-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.09 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71-2.85 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)	468	Método 25
5 ¹	(R)-N-[Metilosulfinilo-2,3-diclorofenilo]-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	362	Método 30

1 producto obtenido por adición de DCM al residuo después de evaporación seguida de filtración.

2 El producto era una mezcla de dos diastereoisómeros.

Ejemplo 6

(R)-N-(2,3-Dicloro-4-Etilosulfonilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó peróxido de hidrógeno (15 ml de una solución en agua al 30 wt. %) a una solución de (R)-N-[4-Etilosulfanilo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 1) (1.88 g) en ácido acético glacial (26 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 1.5 horas luego se enfrió. Se agregó EtAOc (200 ml) y la

mezcla se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (4 x 200 ml) y salmuera (250 ml) y luego se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía lixiviando con EtAOc / isohexano al 0-50% para dar el compuesto del título (1.71 g) como un sólido blanco. NMR: 1.1 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); m/z: 392.

Ejemplos 7-18

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y usando los materiales de arranque apropiados se prepararon los siguientes compuestos:

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM
7	(R)-N-(3-Acetamido-2-cloro-4-[4-fluofenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H)	481	Método 10
8	(R)-N-(2-cloro-3-fluoro-4-[4-fluofenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)	442	Método 2
9 ¹	(R)-N-[4-(2-Hidroximetilo-sulfonilo)-2,3-dicloro-fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.62 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H)	409	Ej 35
10	(R)-N-[4-(2-hidroxi-n-butilosulfonilo)-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	0.81 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 0.81 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 10.01 (s, 1H)	436	Método 31
11	(R)-N-(4-mesilo-3-fluoro-2-clorofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	362	Ex 2
12	(R)-N-(4-Etilosulfonilo-3-fluoro-2-clorofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.16 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.38-3.46 (q, 1H), 10.08 (brs, 1H)	376	Método 24
13	(R)-N-(4-Etilosulfonilo-3-fluoro-2-clorofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.12 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.51-3.58 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)	484	Ej 4
14	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	Método 33
15	(R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-[4-N,N-dimetilcarbomoyl]fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.95 (s,	495	Método 5

445
439

		1H)		
16	(R)-N-[2-metilo-3-fluoro-4-(4-fluorofenilosulfonilo)fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.02 (m, 2H), 9.94 (brs 1H)		Método 36
17	(R)-N-(2-metilo-3-cloro-4-[4-fluorofenilo]sulfonilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (brs, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.03 (brs, 1H)	438	Método 37
18	(R)-N-(2-metilo-3-fluoro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoilo-fenilo]sulfonilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.66 (m, 4H), 7.98 (m, 3H), 9.90 (brs, 1H)	475	Método 45

Se agregó agua a la mezcla de la reacción enfriada y el producto se obtuvo por filtración.

Ejemplo 19

(R)-N-(2-Cloro-4-Etilosulfonilo-3-hidroxifenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Siguiendo el procedimiento del Método 1 que usa 2-cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxianilina (Método 9) como material de arranque se obtuvo el compuesto del título (con un rendimiento de 10%) como un sólido. NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z: 374.

Ejemplo 20

(R)-N-[2-Cloro-4-etilosulfonilo-3-metilosulfanilofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó tiolato de metano de sodio (0.16 g) a una solución revuelta de (R)-N-[2,3-dicloro-4-etilosulfonilofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 6) (0.60 g) en un DMA anhidro (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas se agregó tiolato de metano más de sodio (0.27 g) y se continuó calentando por 18 horas más. Se dejó enfriar la mezcla de la reacción, se agregó EtOAc (150 ml), y la mezcla se lavó con salmuera (4 x 100 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó en columna Mega Bond Elut de gel de sílice lixiviando con EtOAc / isohexano al 0-40% para dar el compuesto del título (0.114 g) como una goma. NMR CDCl₃: 1.26 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.44 (s, 1H); m/z: 404.

446
440**Ejemplo 21****(R)-N-[3-Acetamido-2-cloro-4-[4-(2-hidroxiEtiloamino)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se revolvió (R)-N-[3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfonilo)fenilo]-2-hidroxi-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (683 mg) (Ejemplo 7), etanolamina (177 mg, 2eq) y acetonitrilo (6 ml) y se calentó (85°C) bajo argón durante 24 horas. El solvente se retiró y la goma residual se volvió a disolver en Metanol (10 ml) y se vertió en sílice desactivada (5 g). Esto se concentró para dar un polvo fluido libre que se transfirió al tope de una columna ISOLUTE (50 g de sílice). Esto se cromatografió, lixiviando con MeOH/DCM para dar el compuesto del título (247 mg) como un sólido marrón. NMR (400 MHz): 1.59 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.53 (q, 2H), 4.66-4.73 (t, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.67 (t, 1H), 7.0 (bs, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.61 (bs, 1H), 9.82 (bs, 1H); m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 22**(R)-N-[2-Cloro-3-(2-hidroxiEtiloamino)-4-(4-fluorofenilosulfonilo)fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó etanolamina (47 mg, 2.5 3eq) a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-fluoro-4-[4-fluorofenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 8) (135 mg) en NMP (1 ml) y la mezcla se revolvió y se calentó (baño de aceite 120°C) bajo argón durante 24 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y se dividió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y éter (3 x 20 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron y se concentraron para dar una goma. El residuo se concentró para dar un polvo fluido libre que se vertió en una columna ISOLUTE (10 g sílice) como una goma. NMR: 1.65 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 5.91 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.96-8.08 (m, 3H), 9.85 (bs, 1H); m/z: 483.2.

Ejemplo 23**(R)-N-[2-Cloro-3-(2-hidroxiEtiloamino)-4-[4-(2-hidroxiEtiloamino)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

El compuesto del título también se aisló de la mezcla obtenida en el Ejemplo 22 como una espuma amarilla. NMR (400 MHz): 1.6 (s, 3H), 3.2 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 4.74 (t, 1H), 4.95 (t, 1H), 5.98 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.0 (bs, 1H); m/z: 524.2.

447
44)**Ejemplos 24-30**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22 y usando los materiales de arranque apropiados se prepararon los siguientes compuestos:

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM
24	(R)-N-[2-cloro-3-(2-hidroxi-Etilocarbamoil)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	Ej 11
25	(R)-N-[2-cloro-3-(2,3-dihidroxipropylamino)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.95-6.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.95 (s, 1H)	566	Ej 15
26	(R)-N-[2-cloro-3-(2-dimetiloaminoEtiloamino)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.85 (s, 1H)	563	Ej 15
27	(R)-N-[2-cloro-3-(2-MétodooxyEtiloamino)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	(CDCl): 1.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.95-8.00 (d, 3H), 8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	550	Ej 15
28	(R)-N-[2-cloro-3-(2-MétodooxyEtiloamino)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	578	Ej 15
29	(R)-N-(2-metilo-3-cloro-4-[4-(2-hidroxiEtiloamino)fenilo-sulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.65 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 10.04 (brs, 1H)	479	Ej 17
30	(R)-N-[2-metilo-3-(2-hidroxiEtiloamino)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-	1.57 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.36 (brs, 2H), 4.87 (brs, 1H), 5.51	516	Ej 18

442

	trifluoropropanamida	(t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.73 (brs, 1H)		
--	----------------------	---	--	--

Ejemplo 31**(R)-N-[2-cloro-3-mesilo-4-(4-fluorofenilosulfonilo)fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se reaccionó (R)-N-(2-cloro3-fluoro4-[4-fluorofenilosuphonyl]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 8) (222 mg) con metilolotolato de sodio (62 mg) en NMP (2 ml) a 120°C bajo argón durante 18 horas. La mezcla de la reacción enfriada se dividió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y éter (40 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más éter 82 X 40 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron y se concentraron para dar un sólido amarillo (242 mg) que era una mezcla de tres compuestos. Este sólido se revolió y se calentó (100°C) en ácido acético glacial (2 ml) y peróxido de hidrógeno (100 vol, 0.42 ml) bajo argón durante 80 minutos. La mezcla de la reacción se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó y se concentró para dar una goma. El residuo se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de Biotagen (40 g de sílice), se lixivió con EtOAc / isohexano al 50% para dar el compuesto del título (42 g) como un sólido blanco. NMR (CDCl₃ + 1 gota DMSO; 500 MHz): 1.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 7.09 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.1 (bs, 1H); m/z 502.

Ejemplos 32-33

En la siguiente tabla se muestran los otros compuestos aislados de la mezcla anterior.

Ej	Compuesto	NMR (CDCl ₃ + 1 gota DMSO; 500 MHz)	m/z	SM
32	(R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-(4-mesilofenilosulfonilo)fenil o]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.03 (s, 3H), 7.94 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.46 (dd, 1H), 9.7 (bs, 1H)	502	Ej 8
33	(R)-N-[2-cloro-3-mesilo-4-(4-mesilofenilosulfonilo)fenil	1.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.98 (d, 2H),	562	Ej 8

449
443

	o]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	8.54 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.1 (bs, 1H)		
--	--	---	--	--

Ejemplo 34**(R)-N-[4-Etilosulfonilo-3-metilosulfonilo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se revolvió una solución de (R)-N-[4-etilosulfonilo-3-metilosulfonilo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 20) (0.636) en DCM se agregó ácido *meta*-cloroperoxibenzónico (0.17 g). Después de 1 hora a temperatura ambiente se agregó una porción adicional de ácido *meta*-cloroperoxibenzónico (0.14 g) y se continuó revolviendo a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó más ácido *meta*-cloroperoxibenzónico (0.08 g) y después de 30 minutos se agregó la solución de carbonato de hidrógeno de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó y el material volátil se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en una columna Mega Bond Elut (20 g) lixiviando con EtOAc / isohexano al 10-80% para dar el compuesto del título (0.55 g) como una espuma blanca. NMR: 1.19 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 10.11 (brs, 1H); m/z: 420.

Ejemplos 35-38

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34 y usando los materiales de arranque apropiados se hicieron los siguientes compuestos.

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM
35	(R)-N-[2,3-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida)fenilo]	(CDCl ₃ + 1 drop DMSO) 1.72 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.73 (brs, 1H)	392	Método 47
36	(R)-N-[2-cloro-4-Etilosulfonilo-3-[4-N,N-dimetilcarbamoilo]fenilosulfilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.26-1.31 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 10.00 (brs, 1H)	553	Método 42
37	(R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-	1.60 (s, 3H), 2.85 (s,	479	Método

	dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	3H), 2.95 (s, 3H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)		5
38	(R)-N-[2,3-dicloro-4-mesilofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	378	Método 30

Ejemplo 39**(R)-N-(4-Mesilo-3-metilosulfanilo-2-clorofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó tiolato de metano de sodio (48 mg) a una solución desoxigenada de (R)-N-(4-mesilo-3-flúor-2-clorofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 11) (0.20 g) en NMP anhidro (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó toda la noche a 120°C bajo argón. Se agregó más tiolato de metano de sodio (50 mg) y se continuó calentando por 2 horas y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de amonio saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo en éter (4 x 50 ml). Los extractos de éter se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en un cartucho Biotage de gel de sílice 8 g lixiviando con EtOAc / isohexano 3:7 para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0.14 g). NMR: 1.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 8.36 (d, 1H); m/z: 390.

Ejemplo 40**(R)-N-[4-etilosulfonilo-3-metilosulfanilo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

El compuesto del título se preparó de (R)-N-[4-Etilosulfonilo-3-fluoro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 3) (0.223 g) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 39 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (55%). NMR: 1.03-1.09 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (brs, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 9.92 (brs, 1H); m/z: 388

Ejemplo 41**(R)-N-[2-cloro-3-(2-hidroxiEtilothio)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó etanetiol (0.1 ml) y metóxido de sodio (0.65 g) a (R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-

trifluoropropamida (Ejemplo 15) (600 mg), como una solución en NMP (5 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a 120°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La solución se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con éter (3 x 30 ml). Los extractos de éter se combinaron y se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y se purificó por cromatografía en una columna de Mega Bond Elut (20 g de sílice) lixiviando con hexano / EtOAc para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 12%). NMR: 1.60 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H); 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); m/z: 553.

Ejemplo 42

(R)-N-[4-Etilosulfonilo-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfanilo]-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución revuelta de (R)-N-[4-Etilosulfonilo-3-(4-carboxyfenilosulfanilo)-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 48) (0.64 g) en DCM (20 ml) y DMF (3 gotas) se agregó cloruro de axalilo (0.25 ml). La mezcla de la reacción se dejó revolviendo toda la noche a temperatura ambiente. El material volátil se evaporó y el residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml) y se agregó dimetiloamina (1 ml, 5.6 M de solución en etanol) y la fase orgánica se separó, se secó y el material volátil se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en una columna Mega Bond Elut (50 g de sílice) lixiviando con Metanol / DCM al 1-3% para dar el compuesto del título como una espuma marrón (0.67 g). NMR (CDCl₃) 1.20 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.41-3.48 (q, 2H), 5.37 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.56 (s, 1H); m/z: 537.

Ejemplos 43-51

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Ej	Compuesto	NMR	m/z	SM
43	(R)-N-[2-cloro-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfanilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 12H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	656	Método 65
44 ¹	(R)-N-[2-cloro-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-	1.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 1H),	491	Método 49

	metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	7.94 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)		
45	(R)-N-[2-metilo-3-bromo-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.06 (brs, 1H)	535	Método 50
46 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(N-etilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.1 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 4H), 8.7 (t, 1H), 9.9 (s, 1H)	511	Método 55
47 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-(N-Etilo-N-metilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.1 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 2.9 (s, 1H), 3.1 (q, 1H), 3.5 (q, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	525	Método 55
48 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(3-hidroxipyrrolidin-1-ylcarbonyl)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	553	Método 55
49 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[N,N-metilcarbamoilo]fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	497	Método 55
50 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(azetidin-1-ilocarbonilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	523	Método 55
51 ²	(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(morfolinocarbonilo)fenilosulfonilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 3.6 (m, 8H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.4 (q, 2H)	553	Método 55

1 Después de la cromatografía resultó un aceite, esto se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se trituró luego con éter.

2. El residuo se cromatografió usando solventes graduados de EtOAc/hexano.

453
447**Ejempl 52****(R)-N-[2-cloro-3-amino-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilo]sulfonilofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó hierro (324 mg) y ácido clorhídrico conc. (1 gota) a una suspensión de (R)-N-[2-cloro-3-nitro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilo]sulfonilofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 54)(305 mg) en agua (0.25 ml) y etanol (1 ml). La mezcla se revolvió durante 1.5 horas a 75°C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ saturado (10 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron. El material volátil se retiró por evaporación. La reacción no alcanzó a completarse, así que se agregó hierro (324 mg) y ácido clorhídrico conc (3 gotas) adicionalmente a una suspensión del residuo en agua (0.25 ml) y etanol (1 ml). La mezcla se revolvió durante 3 horas a 75°C. Después de que la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó NaHCO₃ saturado (10 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron. El material volátil se retiró por evaporación para dar una espuma. Esto se purificó por cromatografía en gel de sílice, se lixivió con MeOH al 4% en DCM para dar el compuesto del título como una espuma (250 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 6.31 (s, 2), 7.60 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.96 (m, 3H), 9.73 (brs, 1H), m/z 492.37.

Ejemplo 53**(R)-N-[4-[2-aminopyrid-6-ilosulfonilo]-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se revolvió (R)-N-[4-[2-nitropiridilo]-6-sulfonilo-2,3,diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 60) (220 mg, 0.45 mmol) y se calentó a 75°C durante 1 hora con polvo de hierro (272 mg), etanol (0.3 ml), agua (0.11 ml) y 1 gota de HCl conc. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura de la habitación, y la mezcla se convirtió en básica con solución Na₂CO₃ saturada. Se agregó EtOAc y la mezcla se filtró a través de una cama de célite y se lavó completamente con EtOAc/agua. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, vertida en una columna Chem Elut se lixivió con EtOAc. La purificación se logró con una columna Mega Bond Elut y solvente graduado EtOAc/hexano al 10-80% para rendir el compuesto del título (115 mg) como una espuma blanca. NMR: 1.6 (s, 3H), 6.4 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.9 (t, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.3 (q, 2H), 9.9 (s, 1H); m/z: 456.30.

45A
448**Ejemplo 54****(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoilofenilosulfonil]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó cloruro de oxalilo (0.07 ml) y 2 gotas de DMF a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxifenilosulfonil]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 51) (260 mg) en DCM (15 ml). La mezcla se revolvió durante 16 horas a temperatura ambiente. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en DCM (15 ml). Se agregó dietiloamina en etanol (5.6M, 0.6 ml) y la solución se revolvió durante 16 horas a temperatura ambiente. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (324 mg) como un sólido. NMR: 1.58 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); m/z 522.24.

Preparación de materiales de arranque

Los materiales de arranque para los Ejemplos anteriores o bien se encuentran disponibles comercialmente o se preparan prontamente mediante métodos estándar partiendo de materiales conocidos. Por ejemplo las reacciones a continuación son ilustraciones mas no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de arranque usados en las reacciones anteriores.

Método 1**(R)-N-(2,3-dicloro-4-etilosulfonilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó cloruro de oxalilo (0.75 ml) a una suspensión revuelta de ácido (R)-(+)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 22) (1.37 g) en DCM (10 ml) que contenía DMF (1 gota). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas y se agregó entonces a una solución de 4-etilosulfanilo-2,3-dicloanilina (Método 7) (1.92 g) y 2,6-difenilpiridina (2.0 g) en DCM (50 ml). La mezcla se revolvió durante 3 horas a temperatura de la habitación, el material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía lixiviando con EtOAc / isohexano al 0-20% para dar el compuesto del título (2.12 g) como un sólido.

453
449**Métodos 2-5**

Siguiendo el procedimiento del Método 1 salvo que se usó 2,6-di-t-butilopiridina en lugar de 2,6-difenilopiridina y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuesto	NMR	m/z	SM
2	(R)-N-(2-cloro-3-fluoro-4-[4-fluorofenilosulfanilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida		410	Método 16
3	(R)-N-[3-nitro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	(CDCl ₃) 1.77 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H)	311	Método 8
4	(R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 9.8 (s, 1H)	426	Método 42
5	(R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfanilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.85 (s, 1H).	463	Método 18

Método 6**Acido 2,3-Dicloro-4-etilosulfanilobenzóico**

Una solución enfriada de hipoclorito de sodio (120 ml de una solución con cloruro disponible al 4%) se agregó a una solución de 4-etilosulfanilo-2,3-dicloroacetofenona (10.0 g, preparada como se describió en la Solicitud de Patente Europea EP 0 197 247) en dioxane (80 ml). La mezcla de la reacción se dejó revolver a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó lentamente a 80°C más de 30 minutos y el calentamiento se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura de la habitación y se agregó ácido clorhídrico acuoso (100 ml de una solución de 2M) y el sólido resultante se recolectó y se secó. Este sólido se volvió a disolver en DCM (200 ml) y Metanol (20 ml), se lavó con hidróxido de sodio (10% w/v, 300 ml) y la fase acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2M, 300 ml). El precipitado se recolectó y se secó para dar

el compuesto del título (5.4 g) como un sólido. NMR: 1.28 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); m/z: 249.

Método 7

2,3-Dicloro-4-etilosulfaniloanilina

Se calentó una suspensión revuelta de ácido 2,3-dicloro-4-etilosulfanilobenzóico (Método 6) (2.71 g) en-*t*-butanol (70 ml) y trietiloamina (1.6 ml) a 60°C. Se agregó difenilofosforilo azide (2.5 ml) por goteo y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla de la reacción a temperatura de la habitación y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó EtAOc (150 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (2 x 100 ml) y luego se secó. El material volátil se retiró por evaporación para dejar una mezcla 1:1 de 2,3-dicloro-4-etilosulfaniloanilina y el *t*-butilouretano (2.51 g). Se agregó TFA (6 ml) por goteo a este material y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó hidróxido de sodio (20% w/v) para ajustar el pH a 10-11 y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 250 ml). Se secaron los extractos y el material volátil se retiró por evaporación, y el residuo se purificó por cromatografía lixiviando con EtAc/isohexano 10-50% para dar el compuesto del título (1.9 g) como un aceite. NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H); m/z: 220.

Métodos 8-9

Siguiendo el procedimiento del Método 7 y usando el material de arranque apropiado se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuestos	NMR	M/z	SM
8	2-Cloro-3-nitroanilina	(CDCl ₃) 4.41 (brs, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H)	171	ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico
9	2-Cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxianilina	1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H)	234	ácido 2-cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxibenzóico (EP 0 195 247)

Método 10

(R)-N-(3-acetamido-2-cloro-4-[4-fluorofenilosulfanilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó una solución de cloruro (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilsiloxy)-2-metilopropanoilo (preparada de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilopropiónico (Método 22) tal como se describió en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (1.179 g) en DCM (10 ml) por goteo a una suspensión revuelta y enfriada con hielo de 3-acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)anilina (Método 15) (1.315 g) en DCM (20 ml) y trietiloamina (1.72). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó más trietilamina (0.8 ml) seguida de cloruro (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilsililoloxo)-2-metilopropanoilo (0.6 g), en DCM (5 ml). Después de 6 horas adicionales la mezcla se concentró por evaporación. Se agregó metanol (50 ml) y 2M HCl acuoso (5 ml), la mezcla se revolvió durante la noche, y luego se diluyó con agua (20 ml). El Metanol se retiró por evaporación y se agregó 2M HCl acuoso (30 ml). La mezcla se extrajo entonces con éter (2 x 80 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y luego se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de Biotagen (40 g de sílice), lixiviando con EtOAc/isohexano al 50% para dar el compuesto del título (1.104 g) como una espuma. NMR: 1.6 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 9.76 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H); m/z: 449.

Método 11

Siguiendo el procedimiento del Método 10 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuestos	NMR	m/z	SM
11	(R)-N-[4-metilosulfanilo-3-fluoro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	(CDCl ₃) 1.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.89 (brs, 1H)	330	Método 17

Método 12

3-acetamida-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenceno

Se agregó 4-fluorobencenotiol (0.128 ml) por goteo a una suspensión revuelta de hidruro de sodio (0.049 g de una dispersión en aceite mineral al 60%) en THF (3 ml). La mezcla se revolvió durante 30 minutos luego se agregó por goteo a una solución de 3-acetamido-2-amino-4-fluoronitrobenceno (0.233 g) en THF (2 ml) revuelta y enfriada (-65°C) la. La mezcla se revolvió luego durante 3 horas a -65°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), luego agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 25

452

ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), y luego se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó en una columna Mega Bond Elut de gel de sílice lixiviando con EtOAc/isohexano al 0-40% para dar el compuesto del título. Cromatografía en un cartucho de Biotagen (40 g de sílice), lixiviando con EtOAc/isohexano al 40% para dar el compuesto del título (0.193 g) como un sólido. NMR: 2.14 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H); m/z: 339.

Métodos 13-14

Siguiendo el procedimiento del Método 12 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuesto	NMR	m/z	SM
13	2-amino-3-fluoro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenzono	5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H)	282 (M ⁺)	2-amino-3,4-difluoronitrobenzene
14	2-fluoro-3-(4-carboxyfenilosulfanilo)-6-nitroanilina	6.00 (dd, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H).	307	2,3-difluoro-6-nitroanilina

Método 15

3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)anilina

Se revolió una mezcla de 3-acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenzono (Método 12) (0.1 g), hexahidrato de cloruro férrico (0.238 g) y polvo de cinc (0.192 g) en DMF (1 ml) y agua (1 ml) y se calentó (baño de aceite 100°C) durante 1 hora luego se enfrió. Se agregó agua (15 ml) y la mezcla se basificó a un pH de 11 con solución acuosa saturada de carbonato sódico (3 ml) luego se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, luego se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se dejó bajo alto vacío (2 mm Hg) durante la noche para dar el compuesto del título (0.087 g) como un sólido. NMR: 1.95 (s, 3H), 5.72 (brs, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H), 9.54 (brs, 1H); m/z: 309.

Métodos 16-18

Siguiendo el procedimiento del Método 15 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuesto	NMR	M/z	SM
--------	-----------	-----	-----	----

459
453

16	2-cloro-3-fluoro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)-anilina	6.15 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H)	270	Método 19
17	3-Fluoro-4-metilosulfanilo-2-cloroanilina	(CDCl ₃) 2.37 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)	191 (M ⁺)	Método 20
18	2-cloro-3-fluoro-4-(4-N,N-dimetilcarbamoilofenilo-sulfanilo)anilina	2.95 (d, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (d, 2H).	323	Método 64

Método 19**2-cloro-3-fluoro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenceno**

Se agregó 2-amino-3-fluor-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenceno (Método 13) (0.846 g) por porciones en un lapso de 5 minutos a una mezcla revuelta y calentada (baño de aceite 65°C) de t-butilonitrilo (0.59 ml) y cloruro cúprico (0.484 g) en acetonitrilo (12 ml). El calentamiento se continuó por una hora luego la mezcla se dejó enfriar y se filtró. Se agregó éter (60 ml) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 20% (2 x 60 ml) luego se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de Biotage (40 g de sílice). lixiviando con EtOAc/isohexano al 0-40% para dar el compuesto del título. Cromatografía en un cartucho de Biotagen (40 g de sílice), lixiviando con EtOAc/isohexano al 5% para dar el compuesto del título (0.574 g) como un sólido. NMR: 6.96 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.91 (d, 1H); MS (EI): 302 (M+H)⁺.

Métodos 20-21

Siguiendo el procedimiento del Método 19 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuesto	NMR	m/z	SM
17	3-Fluoro-4-metilosulfanilo-2-cloronitrobenceno	(CDCl ₃) 2.55 (s, 3H), 7.14-7.19(m, 1H) 7.78(d, 1H),	221 (M ⁺)	Método 23
18	2-cloro-3-Fluoro-4-(4-carboxifenilosulfanilo) nitrobenceno	7.35 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.90-8.00(m, 3H),	327	Método 14

Método 22**Acido (R+)-(+)-2-Hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanóico**

El compuesto del título se resolvió de acuerdo al método de resolución descrito en la Solicitud de Patente Europea N° EP 524781 (descrito para la preparación del ácido (S)-(-)) salvo que se usó (1S,2R)-norefedrina en lugar de (1R,2S)-norefedrina o (S)-(-)-1-feniloetilamina. El análisis NMR del ácido en presencia de @-(+)-1-feniloetiloamina dio una pureza enantiomérica de >98%; NMR (CDCl₃): 1.27 (s, 3H) para el enantiómero (R)-, 1.21 (s, 3H para el enantiómero (S)-.

Método 23

2-Flúor-3-metilosulfanilo-6-nitroanilina

A una solución revuelta de 2,3-diflúor-6-nitroanilina (13.3 g) en DMF bajo argón se agregó tiolato de metano de sodio (5.7 g). La mezcla de la reacción se dejó revolver a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó EtOAc (500 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (6 x 500 ml) y se secó el material volátil se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (14.9 g) como un sólido amarillo. NMR (CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 6.09 (brs, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 7.92 (d, 1H); m/z(EI+):202 (M+).

Método 24

(R)-N-[4-etilosulfanilo-3-flúor-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se calentó una solución de (R)-N-[4-metilosulfinilo-3-flúor-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 2) (5.41 g) en anhídrido trifluoroacético (65 ml) bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se volvió a disolver en metanol (32 ml), trietiloamina (32 ml) y se agregó yoduro de etilo (2.2 ml). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo por 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el material volátil se retiró por evaporación. El residuo se dividió entre EtOAc (150 ml), y salmuera (100 ml), se separó la fase orgánica, se secó y el material volátil se retiró por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de punto de fusión lixiviando con EtOAc al 10-20% isohexano para dar el compuesto del título (2.16 g) como un sólido amarillo. NMR CDCl₃: 1.27 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 3.55 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.92 (s, 1H); m/z: 344.

454
455**Método 25****(R)-N-[4-Etilosulfonilo-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

A una solución revuelta de (R)-N-[4-mercapto-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida a (Método 26) (5.85 g) en THF anhidro (40 ml) bajo argón se agregó metóxido de sodio (0.44 ml) seguido de yoduro de etilo (0.65 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se dejó revolviendo toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (200 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de punto de fusión lixiviando con EtOAc al 5-30%/isohexano para dar el compuesto del título (2.08 g) como un sólido amarillo pálido. NMR CDCl₃: 1.36(t, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.92-2.99 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.34 (d, 1H) 8.89 (s, 1H); m/z: 452.

Método 26**(R)-N-[4-mercapto-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

A una solución revuelta de trifenilfosfina (6.41 g) en DCM (35 ml) y DMF (0.30 ml) enfriada a 0°C se agregó una solución de (R)-N-[4-clorosulfonilo-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 27) (4.0) en DCM (40 ml). Se dejó revolver la solución de la mezcla a temperatura ambiente por 45 minutos. La fase orgánica se secó y el material volátil se retiró por evaporación. Se agregó éter (70 ml) y la suspensión se filtró. El filtrado se evaporó para dar el tior (5.85 g) como una espuma marrón. M/z: 424.

Método 27**(R)-N-[4-clorosulfonilo-3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se agregó (R)-N-[3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 28) (4.92 g) por porciones a ácido clorosulfónico (18 ml) a 0°C. La mezcla de la reacción se calentó hasta alcanzar 80°C durante 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (200 g). La mezcla se extrajo en DCM (2 x 250 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (4.8 g) como

una goma marrón. NMR (CDCl₃): 1.78 (s, 3H), 3.59 (s, 1H); 8.23 (d, 1H), 8.74 (d, 1H) 9.53 (s, 1H); m/z: 490.

Método 28

(R)-N-[3-yodo-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución enfriada de (R)-N-[3-amino-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 29) (12.5 g) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y agua (70 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (3.15 g) en agua (70 ml) por goteo. Se dejó revolver la mezcla de la reacción por 10 minutos y por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó una solución de yoduro de potasio (22.2 g) en agua (70 ml) cautelosamente y la mezcla se calentó a 100°C durante 2.5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de punto de fusión lixiviando con EtOAc 5-20%/isohexano para dar el compuesto del título (13.5 g) como una crema sólida. NMR (CDCl₃): 1.76 (s, 3H), 3.63 (s, 1H); 7.05 (t, 1H), 7.68 (d, 1H) 8.36 (d, 1H), 8.97 (brs, 1H); m/z: 392

Método 29

(R)-N-[3-amino-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución revuelta de (R)-N-[3-nitro-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 3) (14.3 g) en EtOAc (250 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno se le agregó paladio al 10% sobre carbono (1.6 g). La mezcla de la reacción se dejó revolviendo toda la noche a temperatura de la habitación; la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el material volátil se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (13 g) como un sólido marrón. NMR (CDCl₃): 1.75 (s, 3H), 4.00 (s, 1H); 4.10 (brs, 2H), 6.61 (d, 1H) 7.08 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.77 (brs, 1H); m/z: 281

Método 30

(R)-N-[4-metilosulfanilo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se disolvió (R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (método 4) (5.17 g), 12.08 mmol) en DMA (30 ml) y se calentó a 155°C durante 6 horas revolviendo bajo argón con tiolato de metano de sodio (1.1 g,

1.3 eq), y cloruro de cobre (670 mg). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura de la habitación y se refrescó agregando EtOAc y agua que producen una suspensión inorgánica. La mezcla de la reacción se filtró luego a través de un lecho de celite y se lavó completamente con EtOAc / agua. La capa orgánica se lavó con agua seguida por salmuera, se secó y se evaporó hasta alcanzar la sequedad. El residuo se cromatografió en una columna Mega Bond Elut lixiviando con un solvente graduado EtOAc/hexano al 2-30%. Los fragmentos apropiados se combinaron y se evaporaron hasta alcanzar la sequedad dando un sólido purpúreo. El sólido se trituró con 10% Et₂O/Hexano que retiró el color para rendir el compuesto del título como un sólido crema (2.97 g). NMR: 1.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); m/z: 346.2.

Método 31

(R)-N-[4-(2-hidroxibutylsulfanilo)-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó metóxido de sodio (0.075 g) a una solución revuelta de (R)-N-[2,3-dicloro-4-tiofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 32) (0.44 g) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente por 5 horas y se agregó 1,2-epoxibutano (0.11 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (150 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (100 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó en una columna de sílice Mega Bond Elut de 20 g lixiviando EtOAc al 1-40%/isohexano para dar el compuesto del título (0.259 g) como un sólido anaranjado. NMR: 0.88 (t, 3H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 9.79 (brs, 1H), m/z: 404.

Método 32

(R)-N-[2,3-dicloro-4-tiofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó tiol de trisopropilosilano (2.0 ml) a una suspensión revuelta de hidruro de sodio (0.37 g, 60% dispersión de aceite mineral) en THF anhidro (30 ml) se enfrió a 0° C bajo argón. Después de 20 minutos a esta temperatura la mezcla de la reacción se agregó a una suspensión revuelta de (R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 4) (4.0 g) y tetrakis(trifenilofosfina)paladio(0) (0.86 g) en tolueno anhidro (40 ml). La mezcla se

calentó a 85°C por 5 horas y se agregó DMF (10 ml) para obtener una solución clara. Se continuó el calentamiento durante 17 horas más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (3 x 100ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de punto de fusión lixiviando EtOAc al 1-50%/isohexano para dar el compuesto del título (0.448 g) como un sólido anaranjado. NMR: 1.58 (s, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 9.80 (s, 1H); m/z: 332.

Método 33

(R)-N-[2,3-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfanilo]fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Referencia, Patente del Reino Unido, GB, 2041369 A. Del 29 de enero de 1979. Se trató (R)-N-[2,3-dicloro-4-tiocianatofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (método 34) (0.5 g) como una solución en DMF con una solución de sulfito de sodio (403 mg) en agua (2ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se trató entonces con una solución de N,N-dimetilcarbamoilo-4-yodobenceno (0.455 g) en DMF (5 ml), seguido por óxido cúprico (0.121 mg). La reacción se calentó a 150°C durante 4.5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de la reacción se refrescó con agua (100 ml), y se agregó DCM (100 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron. El material volátil se retiró por evaporación, y el producto se purificó por cromatografía usando una columna Mega Bond Elut (20 g de sílice) lixiviando con un sistema solvente graduable de DCM y metanol (0-5%) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco. (0.53g) 80%. NMR: 1.60 (s, 3H), 2.95 (d, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z: 479.

Método 34

(R)-N-[2,3-dicloro-4-tiocianatofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se trató ácido (R)-(+)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanoico (Método 22) (1 g), como una suspensión en DCM con DMF anhidro (1 gota). Se agregó cloruro de Oxalilo (1.15 ml) por goteo como una solución en DCM por un periodo de 15 minutos. La mezcla se dejó revolver toda la noche bajo una atmósfera de argón. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml). Esta solución se usó para tratar una solución de 2,3-dicloro-4-tiocianatoanilina (Método

465
459

35) (1.37 g) y di-*t*-butilopiridina (1.55 ml) en DCM por adición durante 15 minutos. La reacción se dejó revolver toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna Mega Bond Elut (20 g de sílice), para rendir el compuesto del título como un sólido blanco. 1.08 g (48%). NMR: 1.65 (s, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 1.65 (s, 3H); m/z: 357.

Método 35

2-3-Dicloro-4-tiocianatoanilina

Referencia; Patente de los Estados Unidos, 4,913,728 del 3 de Abril de 1990. A una solución fría (0-5°C) de 2-3-dicloroanilina (2 g) y tiocianato de sodio (3 g) en metanol (30 ml) se agregó una solución de bromo (2g) en metanol (10 ml) saturada con bromuro de sodio. La solución se dejó revolviendo por 1 hora. La mezcla de la reacción se vertió en agua (200 ml) y se neutralizó con carbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 8. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (2.38 g) 88%. NMR: 6.35 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H); m/z (EI+): 218.

Métodos 42-44

Siguiendo el procedimiento de Método 41 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos.

Método	Compuesto	NMR	M/z
42 ¹	2,3-dicloro-4-iodoaniline	5.8 (s, 2H), 6.6 (d 1H), 7.5 (d, 1H)	286
43	4-yodo-3-cloro-2-metiloamine	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	266
44	4-yodo-3-bromo-2-metiloamine	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	311 (M ⁺)

Método 45

(R)-N-(2-metilo-3-fluoro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoilofenilo]sulfanilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se combinó 4-[N,N-dimetilcarbamoilo]tiofenol (Método 46) (751 mg) (R)-N-(2-metilo-3-fluoro-4-yodo-fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 38) (1.433 g) y Cu₂O (250 mg) en DMF (10 ml). La mezcla se revolvió durante 4.5 horas

a 150°C bajo Argón. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (100 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de celite, antes de retirar todo el material volátil por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía lixiviando con 1-5% metanol en DCM para dar el compuesto del título (1.02 g) NMR: 1.60 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (brs, 6H), 7.20 (d, 2H), 7.37 (m, 4H), 9.81 (brs, 1H); m/z 443.32.

Método 46

4-[N,N-dimetilcarbamoilo]tiofenol

Se agregó Pentóxido Di-fosforoso (923 mg) a una solución de ácido 4-mercaptobenzóico (2000 mg) en DMF (10 ml). La mezcla se revolvió durante dieciséis horas a 150°C bajo argón. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo (150 ml). La solución se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, lixiviada con metanol en diclorometano al 2.5% para dar dos muestras. Una muestra que contenía una mezcla de tiol y disulfito se purificó por cromatografía en gel de sílice, lixiviada con 1-2.5% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (760 mg) como un sólido. NMR: 2.94 (s, 6H), 5.63 (s, 1H), 7.30 (m, 4H); m/z 179.91.

Método 47

(R)-N-[4-(2-hidroxietilosulfanilo)2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó (R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (método 4) (1.22 g) a una solución desoxigenada de 2-mercaptoetanol (0.26 ml), metóxido de sodio (0.20 g) y cobre (I) cloruro (0.11 g) en quinolina (3 ml) y piridina (1 ml). La mezcla se calentó a 190°C bajo argón durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura de la habitación se agregó EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (10% v/v, 2 x 250 ml), salmuera (200 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna Mega Bond Elut 50 g de gel de sílice lixiviando con EtOAc/isohexano al 5-50% para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado. NMR: 1.59 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.78 (brs, 1H); m/z: 376.

461

Método 48

(R)-N-[4-ethylsulfonilo-3-(4-carboxifenilosulfanilo)-2-clorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

El compuesto del título se preparó por el procedimiento del Ejemplo 39 salvo que se usó ácido 4-mercaptobenzóico (1.5 eq) y metóxido de sodio en lugar de tiolato de metano de sodio en un rendimiento de 77% como una espuma marrón. NMR: 1.13 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.49-3.56 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H), 12.9 (brs, 1H); m/z: 510.

Métodos 49-51

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos:

Método	Compuesto	NMR	M/z	SM
49	(R)-N-(2-metilo-3-cloro-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	5.8 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)	464	Método 52
50	(R)-N-(2-metilo-3-bromo-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	510	Método 53
51	(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	495	Método 54

Método 52

(R)-N-(2-metilo-3-cloro-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó ácido 4-mercaptobenzóico (308 mg) a una suspensión de óxido de Cobre (I), (93 mg) y (R)-N-(2-metilo-3-cloro-4-yodo-fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 39) (530 mg) en DMF (5 ml). La mezcla se calentó bajo argón a 150°C durante 4.5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente se agregó EtOAc (100 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de celite, antes de retirar todo el material volátil por evaporación. El residuo se purificó

462

PHM 00-008

58

por cromatografía, lixiviando con metanol al 5-10% en DCM para dar el compuesto del título (504 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.51 (brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 9.94 (s, 1H), 13.00 (brs, 1H); m/z: 432.23.

Métodos 53-54

Siguiendo el procedimiento del Método 52 un usando los materiales de arranque apropiados se elaboraron los siguientes compuestos:

Método	Compuesto	NMR	M/r	SM
53	(R)-N-(2-metilo-3-bromo-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.45 (brs, 1H), 7.91 (m, 2H), 9.91 (brs, 1H), 12.92 (brs, 1H)	476	Método 40
54	(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxifenilosulfonilo]fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (d, 1H)	463	Método 57

Método 55

(R)-N-[4-(4-carboxifenilosulfonilo)-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se suspendió (R)-N-[4-(4-carboxifenilosulfanilo)-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (método 56) (3.83 g, 8.45 mmol) revolviendo en ácido acético glacial (55 ml). Se agregó peróxido de hidrógeno (19 ml). La mezcla se calentó revolviendo a 95°C durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura de la habitación. La mezcla se evaporó hasta secarse para rendir el compuesto del título (3.97 g) como un sólido crema. NMR: 1.6 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H); m/z: 484.

Método 56

(R)-N-[4-(4-carboxifenilosulfanilo)-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se calentó (R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 4) (4.58 g, 10.7 mmol) en DMF (30 ml) revolviendo bajo argón durante 4 horas con ácido 4-mercaptobenzóico (2.31 g, 14.98 mmol) y

469 463

óxido de cobre (765 mg) y se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura de la habitación. Se agregó EtOAc y agua, y la mezcla de la reacción se filtró a través de un lecho de celite, y se lavó con EtOAc/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó y se evaporó hasta secarse. El sólido resultante se purificó usando una columna Mega Bond Elut, lixiviando con un solvente graduado de EtOAc/isohexano al 5-50% para dar el compuesto del título (4.0 g) como un sólido rosa pálido. NMR: 1.6 (s, 3H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 9.9 (s, 1H), 13.0 (s, 1H); m/z: 452

Método 57

(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-iodofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó 2M ácido clorhídrico (2.5 ml) a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-iodofenilo)-2-trimetilosililooxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 58) (1150 mg) en metanol (25 ml) y la mezcla de la reacción se revolvió durante 4 horas a temperatura ambiente. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se dividió entre EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (75 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación para dar el compuesto del título (943 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); m/z: 437.19.

Método 58

(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-iodofenilo)-2-trimetilosilyloxy-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó 4-yodo-3-nitro-2-cloroanilina (Método 59) (1269 mg) y 2,6-di-*t*-butilolpiridina (1.5 ml) a una solución de cloruro de (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilosiloxy)-2-metilopropanoilo (preparado de ácido (R)-(+)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanoico (Método 22) como se describió en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (6 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se revolvió durante 3 días a temperatura ambiente. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía lixiviando con EtOAc al 10% en hexano para dar el compuesto del título (1160 mg). NMR: 0.27 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.72 (brs, 1H); m/z: 509.2.

470
464**Método 59****4-yodo-3-nitro-2-cloroaniline**

Se agregó Monocloruro de yodo (1.25 ml) a una solución de 3-nitro-2-cloroaniline (4265 mg) en ácido acético glacial (40 ml). La mezcla se revolvió durante cuatro horas a 70°C. Después de dejar enfriar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó una solución de sulfito de sodio saturada, (100 ml). La solución se extrajo con EtOAc (200 ml), el material volátil se retiró por evaporación y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (150 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), salmuera (75 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía lixiviando con EtOAc al 5-15% en hexano para dar una mezcla del compuesto del título y del material de arranque (1.933 g) (relación 1:1.75). Se agregó monocloruro de yodo (0.28 ml) a una solución de la mezcla (1919) mg) en ácido acético glacial (10 ml). La mezcla se revolvió durante cuatro horas a 70°C. Después de dejar enfriar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de sulfito de sodio (50 ml). La solución se extrajo con EtOAc (100 ml), el material volátil se retiró por evaporación y el residuo se fragmentó entre EtOAc (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía lixiviando con EtOAc al 5-15% en hexano para dar el compuesto del título (1286) como un sólido. NMR: 6.19 (s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H); m/z 297.19.

Método 60**(R)-N-[4-{2-Nitropirid-6-ilosulfonilo}-2,3-diclorofenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida**

Se tomó (R)-N-[2,3-Dicloro-4-(clorosulfonilo)fenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (2g, 5 mmol) Método 62) con sulfito de sodio (1.25 g y carbonato de hidrógeno de sodio (1.05 g) en agua (10 ml) y la reacción se revolvió a 75°C por 1 hora. La solución se evaporó hasta secarse dando un sólido blanco. A esto se agregó 2-cloro-6-nitropiridina (Método 61 (713 mg) y DMF (15 ml). La mezcla se calentó revolviendo hasta 75°C durante 4 horas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura de la habitación. El residuo se fragmentó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y los materiales volátiles se retiraron bajo vacío.

La purificación se logró con una columna Mega Bond Elut y solvente graduado EtOAc/hexano 0-40%. Esto rindió el compuesto del título (250 mg) como una espuma amarilla pálida. NMR: 1.6 (s, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.6 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 9.4 (s, 1H); m/z: 486.24.

Método 61

2-Cloro-5-nitropiridina

Se revolvió cloruro de cobre (II) (5.8 g) y t-butilonitrito (6.1 ml) en THF (150 ml) bajo argón y se calentó a 65°C. A esto se agregó 2-amino-6-nitropiridina por porciones (Shurko, O.P., Mamaev, V.P., Chem Heterocycl Comp, 26, 1990, 1 47-52) 5g, 36 mmol). Esta reacción se revolvió a 65°C por 1 hora y luego se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura de la habitación. Se agregó EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con 2M HCl, agua y se secó. Los materiales volátiles se retiraron bajo vacío, dejando un sólido anaranjado pegajoso. El sólido se trituró con hexano y se filtró, rindiendo el compuesto del título (3.4 g) como un sólido marrón/naranja. NMR: 7.8 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (s, 1H).

Método 62

(R)-N-{2,3-Dicloro-4-(clorosulfonilo)fenilo}-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó (R)-N-{2,3-Diclorofenilo}-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 63) (5.0 g, 16.6 mmol) en porciones a ácido clorosulfónico enfriado (0°C) (5.3 ml, 81 mmol) en un lapso de 15 minutos y luego la mezcla se calentó a 85°C por 4.5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se vertió lentamente en una mezcla de agua-hielo revuelta (60 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml), el diclorometano se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre sílice con acetato de etilo al 20% en hexano como lixiviante para dar el compuesto del título como un sólido (3.0 g, 7.5 mmol) NMR (CDCl₃): 1.8 (s, 3H), 3.4 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.65 (d, 1H) y 9.55 (bs, 1H); m/z 400.

Método 63

(R)-N-{2,3-Diclorofenilo}-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución revuelta de 2,3-dicloroanilina (6.85 g, 42.5 mmol) y piridina (5.1 ml, 75 mol) en diclorometano (100 ml) se agregó una solución de cloruro de S -3,3,3-

466

trifluor-2-trimetilsiloxi-2-metilopropanoilo (preparado de ácido (R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-metilopropiónico (Método 22) tal como se describe en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (12.2 g, 150 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas, se lavó con 1M de ácido clorhídrico, una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), se trató con 1M de ácido clorhídrico (25 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 18 horas. El metanol se evaporó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), los extractos de acetato de etilo se lavaron con una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio, salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice con diclorometano como lixiviante para dar el compuesto del título como un sólido (5.2 g., 17.3 mmol), NMR: 1.6 (s, 3H), 7.4 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 9.8 (s, 1H); m/z 300.

Método 64

2-Cloro-3-flúor-4-(4-N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfanilo)nitrobenceno

Se preparó el compuesto del título partiendo de 2-cloro-3-flúor-4-(4-carboxifenilo-sulfanilo)nitrobenceno (Método 21) mediante el procedimiento del Ejemplo 42. NMR: 2.95 (d, 6H), 7.20 (dd, 1H); 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 1H); m/z (ES⁺): 355 (M+H)⁺

Método 65

(R)-N-{2-Cloro-3-(4-carboxifenilosulfanilo)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo}-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se trató (R)-N-{2-Cloro-3-flúor-4-(4-N,N-dimetilcarbamoilo)fenilosulfonilo]fenilo}-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 15) con ácido 4-mercaptobenzóico de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 41 para rendir el compuesto del título como un sólido blanco. (0.39 g, 25%). NMR: 1.60 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.55-7.65 (m, 4H); 7.90-7.95 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 10.60 (s, 1H); m/z: 629.

Ejemplo 55

A continuación se ilustran las formas representativas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de la misma (llamado de ahora en adelante compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:-

(a): Tabla I	Mg/Tableta
Compuesto X	100
Lactosa Ph.Eur	182.75
Croscarmeloso sódico	12.0
Pasta de almidón de maíz (5% w/v paste)	2.25
Magnesio	3.0

(b): Tabla II	Mg/Tableta
Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur	223.75
Croscarmeloso sódico	6.0
Almidón de maíz	15.0
Polivinilopirrolidona	2.25
Estearato de Magnesio	3.0

(c): Tabla III	Mg/Tableta
Compuesto X	1.0
Lactosa Ph.Eur	93.25
Croscarmeloso sódico	4.0
Pasta de almidón de maíz (5% w/v paste)	0.75
Estearato de magnesio	1.0

(d): Cápsula	Mg/Tableta
Compuesto X	10
Lactosa Ph.Eur	488.5
Estearato de Magnesio	1.5

474
468

(e): Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto X	5.0% v/v
1M de solución de hidróxido de sodio	15.0% v/v
0.1M de ácido clorhídrico	(para ajustar el pH a 7.6)
Glicol de polietileno 400	4.5% W/v
Agua para la inyección	A 100%

(f): Inyección II	10 mg/ml
Compuesto X	1.0% w/v
Fosfato de sodio BP	3.6% w/v
0.1M de solución de hidróxido de sodio	15.0% v/v
Agua para la inyección	A 100%

(g) : Inyección III	(1mg/ml, amortiguado a pH6)
Compuesto X	0.1% w/v
Fosfato de sodio BP	2.26% w/v
Ácido cítrico	0.38% w/v
Glicol de polietileno 400	3.5% w/v
Agua para la inyección	A 100%

Nota

Las anteriores fórmulas se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden llevar un recubrimiento entérico por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de ftalato de acetato de celulosa

2do EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 475Radicación no 00-65992Concepto Técnico no 884Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art.26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26- h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art.26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art.26-J)
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

El título de la invención ha sido modificado, según folio 156
Se anexa nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio, folios
230-366, que reemplazan los originalmente presentados, nuevo
resumen folio 367. Se anexa nueva Tarjeta de propietarios
EXAMINADOR TÉCNICO folio 158, Tarjeta de archivo temático folio
202038 159 y Extracto para publicación folio 160 y
Artes finales folio 161

Bogotá D C, Abril 23/02

Folio 476

2020
Bogota DC

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a) o Representante

REFERENCIA	Radicación No	00-065992
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	1137
	Folios	001

Teniendo en cuenta 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 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía 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 40 de la misma Decisión

Cumplase
Dado en Bogota DC a los **29 MAR 2002**

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá DC El extracto de esta solicitud fue publicado en el numero **519** de la
Gaceta de Propiedad Industrial de fecha El término hábil señalado por la ley
expiró el y SI ___ NO ___ se presentaron oposiciones por parte de terceros

202027

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-65992

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE
PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 519, DE FECHA 29 DE
AGOSTO DE 2002, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 26 DE
NOVIEMBRE DE 2002

NOTA Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicacion
en la gaceta de Propiedad Industrial, debera solicitar y cancelar el examen de patentabilidad
so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Articulo
44 de la Decision
486/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI _____

NO _____