

AS: 04:411



REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD
PATENTE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 139

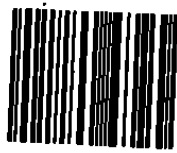
Radicacion : 00065992 00000000

Fecha (AMD): 2000-09-01 17:30:13

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social



00 65992

CITANTE

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Inglaterra

Departamento o Estado

Ciudad

Londres

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Roger John Butlin, Elizabeth Janet Pease, Michael

Howard Block, Jeremy Nicholas Burrows, Thorsten Nowak

Dirección y Domicilio

Macclesfield, Cheshire, Reino Unido (Respectivamente)

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención COMPUESTOS QUIMICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País UK

(32) Fecha 99-09-04

(31) No. Solicitud 9920814.2

UK

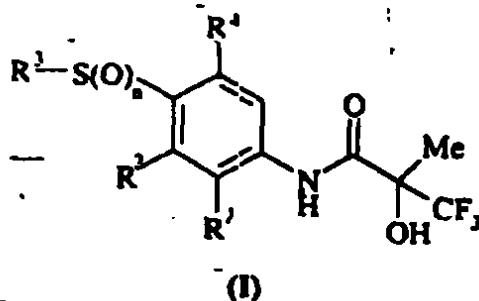
00-03-21

0006641.5

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar un compuesto de fórmula (I):



donde:

N es 1 o 2;

R1 es cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

R2 es como se definió aquí;

R3 es como se definió aquí; y

R4 es hidrógeno o fluoro;

O una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in vivo de lo mismo viene descrito.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No. 52.020)

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

Traducción oficial

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para resumen o para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms

☐
☐
☒
☐
☐
☒
☐
☒
☒
☐
☐
☐

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

FIRMA DEL APODERADO

CC-170.322 de Btá

Septiembre 01, 2000

CPB/hsr.
IP. No. 1003 del C.S.J.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00015992 00000000 Folios: 139
Fecha (HH): 2000-08-01 17:20:13
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENCIA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 32,020
FECHA AGOSTO 18 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No	PAGO	Vr PAGO
RAMIRO CASTRO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2797746	2,978,000 00	

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL :	608,000 00

BON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

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

COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención hace referencia a los compuestos que elevan la actividad del piruvato de deshidrogenasa (PDH), los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que las contienen como ingrediente activo, los métodos para el tratamiento de estados de la enfermedad que se relacionan con una actividad reducida de PDH, para su uso como medicamentos y para su uso en la fabricación de medicamentos para ser usados en la elevación de la actividad de PDH en animales de sangre caliente tales como los seres humanos, en especial en el tratamiento de la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica y la isquemia del miocardio en animales de sangre caliente tales como los humanos, más específicamente para su uso en la fabricación de medicamentos para ser usados en el tratamiento de la diabetes mellitus en animales de sangre caliente tales como los seres humanos.

Dentro de los tejidos el trifosfato de adenosina (ATP) suministra la energía para la síntesis de las moléculas complejas y, en el músculo, para su contracción. El ATP es generado a partir de la descomposición de los substratos ricos en energía tales como la glucosa o los ácidos grasos de cadena libre. En los tejidos de oxidación tales como el músculo la mayor parte del ATP es generado a partir del acetil CoA el cual ingresa al ciclo de ácido cítrico, por lo tanto el suministro de acetil CoA es un determinante crítico de la producción del ATP en los tejidos oxidativos. El Acetil CoA es producido bien sea mediante la β -oxidación de los ácidos grasos o como un resultado del metabolismo de la glucosa por parte del conducto glucolítico. La enzima reguladora clave en controlar la tasa de formación del acetil CoA a partir de la glucosa es el PDH el cual cataliza la oxidación

del piruvato para convertirlo a acetil CoA y en dióxido de carbono con una reducción concomitante del Dinucleótido de Nicotinamida Adenina (NAD) hasta la forma reducida del NADH.

En estados de enfermedad tales como el del diabético no insulino dependiente (NIDDM por sus siglas en Inglés) y el diabético insulino dependiente (IDDM por sus siglas en Inglés), la oxidación de lípidos se ve incrementada con una reducción concomitante en la utilización de glucosa, la cual contribuye a la hiperglicemia. La utilización reducida de glucosa tanto en la IDDM como en la NIDDM está relacionada con una reducción en la actividad PDH. En forma adicional, una consecuencia mayor de una actividad PDH reducida puede ser que un incremento en la concentración de piruvato resulta en una disponibilidad incrementada de lactar como un sustrato para la gluconeogenesis hepática. Y es razonable esperar que el incrementar la actividad de PDH pueda incrementar la tasa de oxidación de glucosa y por ende la utilización generalizada de glucosa, fuera de reducir la producción de glucosa hepática. Otro factor que contribuye a la diabetes mellitus es la incapacidad de secreción de insulina, la cual ha sido demostrada que está vinculada con una actividad PDH reducida en las células B-pancreáticas (en un modelo genético de un roedor de diabetes mellitus Zhou et al. (1996) Diabetes 45:580-586).

La oxidación de la glucosa es capaz de arrojar más moléculas de ATP por mol de oxígeno que la oxidación de los ácidos grasos. Bajo condiciones dónde la demanda de energía pueda exceder el suministro de energía, tal como acontece en la isquemia del miocardio, la claudicación intermitente, la isquemia cerebral y la reperusión, (Zaidan *et al.* , 1998; J. Neurochem. 70; 233-241), el cambiar el equilibrio de la utilización del sustrato a favor del metabolismo de la glucosa mediante la elevación de la actividad del PDH puede esperarse que logre mejorar la habilidad para mantener unos niveles de ATP y por ende funcionar.

Un agente que sea capaz de elevar la actividad del PDH también se puede esperar de éste que sea capaz de ser beneficioso en el tratamiento de las condiciones en donde un exceso de ácido láctico en circulación es manifiesto tal como ocurren en algunos casos de sepsis.

El agente ácido dicloroacético (DCA) el cual incrementa la actividad de PDH después de una administración aguda del mismo en animales, (Vary et al. ,1988; Circ. Shock,24:3-18), ha logrado demostrar que posee los efectos esperados en la reducción de la glicemia, (stacpoole *et al.* , 1978; N. Engl. J. Med. 298:526-530), y como terapia para la isquemia del miocardio (Bersin y Stacpoole 1997; American Heart Journal (Journal Americano del Corazón), 134; 841-855) y en la acidemia láctica, (Stacpoole et al. , 1983; N. Engl. J. Med. 309:390-396).

El PDH es un complejo multienzimático intramitocondrial que está compuesto de varias copias múltiples de subunidades que incluyen a tres actividades enzimáticas E1,E2 y E3, que son requeridas para la culminación de la conversión del piruvato a acetil CoA (Patel y Roche 1990; FASEB J., 4:3224-3233). El E1 cataliza la remoción no reversible de CO₂ a partir del piruvato; El E2 forma el acetil CoA y el E3 reduce el NAD a la forma NADH. Hay dos actividades de enzimas adicionales que están asociadas con el complejo: una cinasa específica la cual es capaz de fosforilar el E1 en tres residuos de serinas y una fosfatasa específica que está asociada flojamente y la cual revierte fosforilación. La fosforilación de tan solo uno de estos residuos de serina convierte al E1 en inactivo. La proporción de la forma PDH en su estado activo (desfosforilizado) viene determinado mediante un equilibrio entre la actividad de la cinasa y la fosfatasa. La actividad de la cinasa puede ser regulada *in vivo* mediante las concentraciones relativas de substratos metabólicos tales como

7
4. ~~DO~~

NAD/NADH, CoA y el adenin difosfato (ADP)/ATP al igual que mediante la disponibilidad del piruvato mismo.

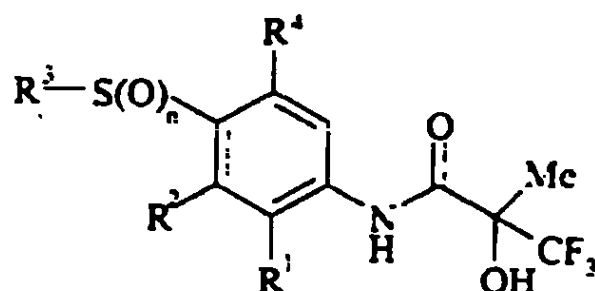
Las Publicaciones de Patentes Europeas Números 617010 y 524781 describen los compuestos que están en la capacidad de relajar el músculo suave de la vejiga y que pueden ser empleados en el tratamiento de la incontinencia acelerada. Hemos hallado que los compuestos de al presente invención son muy buenos en elevar la actividad PDH, una propiedad que no está revelada en ninguna parte de las patentes Europeas EP 0617010 y EP 524781.

La presente invención está fundamentada en el descubrimiento sorprendente que ciertos compuestos elevan la actividad PDH, una propiedad de valor en el tratamiento de estados de enfermedad que están relacionados con la utilización de glucosa tales como la diabetes mellitus, la obesidad, (Curto *et al.*, 1997; Int. J. Obes. 21:1137-1142), y en la acidemia láctica. En forma adicional se puede esperar que los compuestos puedan ser de utilidad en enfermedades dónde el suministro de substratos ricos en energía hacia los tejidos sea limitativo tales como acontece en la enfermedad vascular periférica; (incluyendo la claudicación intermitente), la falla cardíaca y ciertas miopatías cardíacas, debilidad muscular, hiperlipidemias y arteriosclerosis (Stacpoole *et al.*, 1978; N. Engl. J. Med. 298:526-530). Un compuesto que activa el PDH también puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD por sus siglas en Inglés) (J Neural Transm (1998) 105, 855-870).

4

K

Conforme a esto la presente invención suministra un compuesto de la fórmula (I)



en la cual:

n es 1 o 2;

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

R2 es seleccionado a partir de uno de los siguientes grupos:

- i) halo, nitro, hidroxilo, amino o ciano;
- ii) -X1-R5 donde x1 es un ligamento directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR6-, -CO-, -CONR6-, -NR6CO-, -NR6SO₂- o NR6CONR7-; donde R6 y R7 son en forma independiente hidrógeno o C1-4 alquil sustituido en forma opcional con un A o más; y R5 es seleccionado a partir del C1-6 alquil sustituido en forma opcional con uno o más A, C3-7 cicloalquil sustituido de forma opcional con uno o más A, C3-7 cicloalkil, C1-6 alkyl sustituido en forma opcional con uno o más A, C2-6 alquénil sustituido opcionalmente con uno o más A, C2-6 alquínil sustituido en forma opcional con uno o más A, el fenil es sustituido en forma opcional con uno o más D, fenil, C1-6 alquil sustituido en forma opcional con uno o más D, el anillo heteroaril sustituido opcionalmente sobre un anillo de carbono por uno o más D o (anillo heteroaril) C1-6 alquil sustituido en forma opcional sobre un anillo de carbono con uno o más D; en la cual dicho anillo heteroaril es un carbono vinculado a un anillo de 6 miembros que contiene átomos de nitrógeno 1-2 o un carbono vinculado a un anillo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados en forma independiente a partir del O, N y S; y en donde si el ya

mencionado anillo de 5 miembros de heteroaril contiene a una sección media de -NH- que el nitrógeno puede ser sustituido en forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G;

- iii) un nitrógeno vinculado a un grupo heterocíclico de 4-8 miembros es sustituido en forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en la cual si el citado grupo heterocíclico contiene a una sección media de -NH- que el nitrógeno pueda ser sustituido de manera opcional con un grupo seleccionado a partir de G;

R3 es un alquil sustituido en forma opcional con uno o más A, c3-7 cicloalquil de manera opcional sustituido con uno o más A, fenil sustituido optativamente con uno o más D, un carbono vinculado a un anillo heteroaril de 6 miembros que contiene unos átomos 1-2 nitrógeno sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D, o un carbono vinculado a un anillo heteroaril de 5 miembros que contiene unos heteroátomos 1-3 seleccionados en forma independiente a partir del O, N y S sustituidos en forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si el mencionado anillo heteroaril de 5 miembros contiene una sección media -NH- que el nitrógeno puede ser sustituido en forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G.

El A es seleccionado a partir del hidroxil, amino, halo, carboxi, N-(C1-4alquil)amino, N,N-di (C1-4alquil)amino, carbamoíl y C1-6alkoxy;

D es seleccionada a partir de:

- i)-Xa-Rc dónde Xa es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -NrdCO-, -NRdCONRe-, -NRd- o -CONRd-; en el cual Rd y Re son en forma independiente hidrógeno o C1-4alkyl sustituido en forma opcional con uno o más hidroxil o C1-4 alcoxil; y Rc es seleccionado a partir del hidrógeno o C1-6alkil opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil o C1-4 alcoxil;
- ii) un Het de 4-8 miembros el cual es sustituido en forma opcional sobre un anillo de carbono con uno o más grupos que son seleccionados a partir del

hidroxi,halo,C1-4alkoxy, C1-4alkyl o ciano y en el cual si el ya mencionado Het de 4-8 miembros contiene a una sección media de -NH- que el nitrógeno pueda ser sustituido de manera opcional con un grupo seleccionado a partir de G; iii)Xa-C1-6alquil-Xb-Rc donde Xa y Rc están definidas aquí arriba y Xb es -S-, -SO- o -SO₂-; iv) ciano o halo; y v)-Xc-Rf donde Xc es -C(O)- o SO₂- y Rf es un nitrógeno enlazado con un grupo heterocíclico de 4-8 miembros sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más grupos seleccionados a partir del hidroxi,halo,C1-4alcoxi, C1-4alquil o ciano y donde si el mencionado grupo heterocíclico contiene a una sección media de -NH- que el nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G;

G es seleccionado a partir del C1-5 alquil sustituido de forma opcional con uno o más A, C1-6 alcanoil sustituido alternativamente con uno o más A, C1-6 alquilsulfonil sustituido de forma opcional con uno o más A, C1-6 alcoxicarbonil de forma opcional sustituido con uno o más A, carbamoil, N-(C1-6alquil) carbamoil sustituido de forma opcional con uno o más A, N-(C1-6 alquil)₂carbamoil sustituido de forma opcional con uno o más A y benzoil sustituido de forma opcional con uno o más A; y

R4 es hidrógeno o fluoro;

O una sal que sea aceptada en el ámbito farmacéutico o un éster hidrolizable del mismo *in vivo*.

En esta especificación el término "alquil" incluye tanto a la cadena recta como a la ramificada de los grupos alquil pero las referencias a los grupos alquil individuales tales como el "propil" son específicos únicamente para la versión en cadena recta. Por ejemplo, "C1-6alquil" incluye C1-4alquil, C2-4alquil, propil, isopropil y t-butil. No obstante, las referencias efectuadas a grupos alquil individuales tales como "propil" son específicos únicamente para la versión en cadena recta y las referencias a los grupos alquil de cadena ramificada tales como el "isopropil" son

11
T2

específicos únicamente para la versión en cadena ramificada. El término "halo" hace referencia al flúor, cloro, bromo e yodo.

Los valores adecuados para "un anillo de carbono de 6 enlaces que contienen átomos de nitrógeno 1-2" es piridilo. En otro aspecto de la invención de forma preferencial "un carbono enlazado con un anillo heteroaril de 6 miembros que contiene átomos de nitrógeno 1-2" es piridalizínilo.

Los valores adecuados para "un anillo heteroaril de 5 miembros con enlaces de carbono que contienen heteroátomos 1-3" incluye el pirrolil, furil, tienil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil y triazolil.

Un "nitrógeno enlazado a un grupo heterocíclico de 4-8 miembros" es un anillo monocíclico que contiene 4-8 átomos parcialmente saturado o sin saturar de los cuales a lo sumo uno de ellos es un átomo de nitrógeno con la opción de 1-3 heteroátomos seleccionados adicionalmente y de forma independiente del O, N y S en los cuales un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado de forma opcional por un $-C(O)-$ y un anillo de nitrógeno y/o un átomo de azufre puede ser oxidado para que forme el óxido de $-N$ y/o los óxidos S. Se podrá apreciar que en la formación de este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no es dividido en cuatro partes, i.e. un compuesto neutro es formado. Los valores adecuados para "el grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. Los valores más adecuados para "el grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el azetidínilo, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. Los valores más adecuados para "el grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el azetidínilo, morfolino, piperidilo,

12
7

piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. De forma preferente un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo u homopiperazinilo. De forma más preferente un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es un azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo u homopiperazinilo. Los valores adicionales más adecuados para el "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. Preferiblemente un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es morfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo u homopiperazinilo. Más preferible sería un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, pirrolinilo u homopiperazinilo. En especial Rf como un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidinilo. En especial cuando R2 es un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es un tiomorfolino. En otro aspecto de la presente invención, en especial cuando R2 es un "grupo heterociclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" este es un tiomorfolino, piperazinilo, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino o morfolino.

Un "grupo heterociclico de 4-6 miembros con enlaces de nitrógeno" es un anillo monociclico, parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-6 átomos de los cuales a lo sumo uno de estos es un átomo de nitrógeno

13
~~14~~

con 1-3 heteroátomos adicionales y opcionales que son seleccionados en forma independiente a partir de O, N y S en el cual un grupo $-CH_2$ puede ser reemplazado de forma opcional por un anillo de nitrógeno y por un $-C(O)-$ y/o átomo de azufre que puede ser oxidado a su opción para que forme el óxido-N y los óxidos $-S$. Se podrá observar que en la formación de este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no es dividido en cuatro partes, i.e. se forma un compuesto neutro. Los valores adecuados para un "grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el azetidino, morfolino, piperidilo, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino, pirrolo, pirazolo, pirazolino, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino y triazolo. De forma preferente un "grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino, pirrolo, pirazolo, pirazolino, imidazolo, imidazolidino, pirazolidino y triazolo. De forma preferente un "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros enlazado al nitrógeno" es morfolino, piperidilo, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino o pirrolino. Un "grupo heterocíclico de 6 miembros" es un anillo monocíclico, parcialmente saturado o no saturado, que contiene 6 átomos de los cuales a lo sumo uno es un átomo de nitrógeno con 1-3 heteroátomos adicionales que son seleccionados de manera independiente a partir del $=$, N y S en donde un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado de manera optativa por un anillo de nitrógeno y un $-C(O)-$ y/o un átomo de azufre puede ser oxidado de forma opcional para que forme el óxido-N y o los óxidos S. Se podrá apreciar que en la formación de este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no es dividido en cuatro partes, i.e. un compuesto neutro es formado. Los valores que son adecuados para un "grupo heterocíclico de 6 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen al morfolino, piperidilo, piperazino, tiomorfolino.

Un "Het de 4-8 miembros" es un anillo monocíclico parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-8 átomos que incluyen 1-4 heteroátomos seleccionados en forma independiente a partir del O, N y S, los cuales pueden ser enlazados con carbono o nitrógeno, en el cual un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado de manera opcional por un $-C(O)-$ y un anillo de nitrógeno y/o átomo de azufre puede ser oxidado de forma opcional para que forme el óxido N y o los óxidos S. Los valores adecuados para el "Het de 4-8 miembros" son los de morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isitiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, o, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolil, 4-piridona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, el óxido N de piridina y el óxido N de quinolina.

Un "Het de 5 o 6 miembros" es un anillo monocíclico parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-8 átomos incluyendo 1-4 heteroátomos seleccionados en forma independiente a partir del O, N y el S, el cual puede ser un enlace de carbono o de nitrógeno, en el cual un grupo $-CH_2-$ puede de manera opcional ser reemplazado por un $-C(O)-$ y un anillo de nitrógeno y/o de átomo de azufre puede ser oxidado de manera opcional para formar el óxido-N y o los óxidos S. Los valores adecuados para un "Het de 5 o 6 miembros" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolil, tienil, tiadiazil, piperazinil, tiazolidinil, pirrolidinil, tiomorfolino, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolil, 4-piridona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, óxido de N piridina y óxido de N quinolina.

Ejemplos de "C1-6 alcóxicarbonilo" incluyen al metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Ejemplos de "C1-

6 alcoxi" incluyen al C1-4 alcoxi, metoxi, etoxi y el propoxi. Ejemplos del "C1-4 alquilsulfinilo" incluyen al metilsulfinilo y al etilsulfinilo. Los ejemplos de "C1-6 alquilsulfonilo" incluyen el C1-4 alquilsulfonil, mesil y el etilsulfonil. Ejemplos de "C1-6 alcanoil" incluyen al C1-4 alcanoil, propionil y el acetil. Los ejemplos del "C3-7 cicloalquil" son el ciclopropil y el ciclohexil. Los ejemplos del "C2-6 alquenil" son el vinilo, el alil y el 1-propenilo. Ejemplos del "C2-6 alquini" son el etinil, 1-propinilo y el 2-propinilo. Los ejemplos del "N-(C1-6 alquil)carbamoil" son el metilaminocarbonilo y el etilaminocarbonil. Los ejemplos del "N-(C1-6alquil)2 carbamoil" son el dimetilaminocarbonilo y el metiletilaminocarbonil. Los ejemplos del "N-(C1-4alquil)amino" incluyen el metilamino y etilamino. Los ejemplos del "N-(C1-4alquil)2 amino" incluyen el di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y el N-etil-N-metilamino. Ejemplos del "fenilC1-6 alquil" incluyen el fenilC1-4alquil, benzil y fenetil. Los ejemplos del "C3-7cicloalquilC1-6alquil" incluyen el ciclopropilmetil, el ciclopentiletil y el 2-ciclohexilpropil. Los ejemplos del "(anillo heteroaril) C1-6 alquil" incluyen el piridilmetil, piraziniletil y el imidazolilpropil.

De conformidad con un aspecto adicional d ela presente invención existe ya suministrado un compuesto de fórmula (I) (tal como se describió anteriormente) en la cual:

n es 1 o 2;

R1 es cloro, fluoro, bromo, metil, o metoxi

R2 es seleccionado a partir de uno de los siguientes tres (3) grupos:

- i) halo, nitro, hidroxil, amino o ciano;
- ii) -X1-R5 en el cual X1 es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO2-, NR&, -CO-, -CONR6-, -NR6CO-, -NR6SO2- o NR6CONR7-; donde

R6 y R7 son en forma independiente hidrógeno o C1-4alquil el cual se sustituye de forma opcional con uno o más de A; y el R5 se selecciona a partir del C1-6 alquil el cual de manera opcional es sustituido con uno o más de A, C3-7cicloalquil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el C2-6 alquenil es sustituido de forma opcional con uno o más de A, C 2-6 alquinil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el fenil de forma opcional se sustituye con uno o más de D, un carbono enlazado a un anillo heteroaril de 6 miembros que contiene unos átomos 1-2 de nitrógeno es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono que está enlazado a un anillo heteroaril de 5 miembros el cual contiene los heteroátomos 1-3 que han sido seleccionados en forma independiente a partir de O,N y S opcionalmente sustituidos sobre un anillo de carbono por uno o más D y en los cuales si el citado anillo heteroaril de 5 miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G;

- iii) un grupo heterocíclico de 4-8 miembros enlazado al nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene a una sección media -NH- ese nitrógeno puede de formas opcional ser sustituido con un grupo seleccionado a partir de G;

El R3 es un alquil C1-6 que se sustituye de forma opcional con uno o más A, C3-7cicloalquil sustituido de manera opcional con uno o más A, el fenil de forma opcional se sustituye con uno o más D, un anillo heteroaril de 6 miembros con enlaces de carbono que contiene átomos de nitrógeno 1-2 es sustituido de forma opcional sobre un

17

anillo de carbono por uno o más D, o un anillo heteroaril de 5 miembros con enlaces de carbono que contienen 1-3 heteroátomos que son seleccionados de forma independiente a partir de O, N y S los cuales se sustituyen de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho anillo heteroaril de 5 miembros contiene una sección media de -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionando de G;

A es seleccionado a partir del hidróxido, amino, halo, carboxi y C1-6 alcoxi; D es seleccionado a partir de:

- i)-Xa-Rc en el cual Xa es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, NRdSO₂-, -NRdCO-, -NRdCONRe-, -NRd- o -CONRd; en el cual Rd y Re son de forma independiente hidrógeno o C1-4 alquilo el cual es sustituido de forma opcional con uno o más hidróxido o C1-4 alcoxi; y Rc se selecciona a partir del hidrógeno o del C1-6 alquilo de forma opcional sustituido con uno o más de hidróxido o el C1-4 alcoxi;
- ii) un Het de 4-8 miembros el cual es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono con uno o más grupos que son seleccionados a partir del hidróxido, halo, C1-4 alcoxi, C1-4 alquilo o del ciano y en el cual si dicho Het de 4-8 miembros contiene a una sección media de -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G;
- iii)-Xa-C1-6 alquilo-Xb-Rc donde Xa y Rc se encuentren definidos tal como lo hicimos anteriormente y Xb es -S-, -SO- o -SO₂-; y
- iv) ciano o halo;

G es seleccionando a partir del C1-6 alquilo el cual se puede sustituir de forma opcional con uno o más A, C1-6 alcanoilo es sustituido de manera opcional con uno o más A, C1-6 alquilsulfonilo es sustituido de manera opcional con uno o más de A, C1-6 alcóxicarbonilo es sustituido de forma opcional con uno o más de A, carbamoilo, N-(C1-

6alquil)carbamoil es sustituido de forma opcional con uno o más A, el N-(C1-6alquil)2carbamoil es sustituido de forma opcional con uno o más A y el benzoil se sustituye de manera opcional con uno o más A; y

R4 es hidrógeno o fluoro;

O una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable de lo mismo.

Conforme a un aspecto adicional de esta invención se suministra un compuesto de fórmula (I) (tal como se reseñó anteriormente) en la cual:

n es 1 o 2

R1 es cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

R2 es seleccionado a partir de uno de los siguientes tres (3) grupos;

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

ii) -X1-R5 donde X1 es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₆-, -CO-, -CONR₆-, -NR₆CO-, -NR₆SO₂- o NR₆CONR₇-; donde R₆ y R₇ son de manera independiente hidrógeno o C1-4 alquil los cuales son sustituidos de forma opcional con uno o más A, el C3-7 cicloalquil es sustituido con uno o más de A, el C2-6 alquénil es sustituido de forma opcional con uno o más A, el C2-6 alquínil es sustituido de forma opcional con uno o más A, el fenil se sustituye de forma opcional con uno o más D, un anillo heteroaril de 6 miembros con enlaces de carbono que contenga átomos 1-2 de nitrógeno se sustituye de forma opcional sobre un anillo de carbón por uno o más D o un anillo heteroaril de 5 miembros y enlace de carbono que contiene unos heteroátomos 1-3 seleccionados independientemente del O, N y S se sustituyen de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho anillo heteroaril de 5

2019

miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado de G;

iii) un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado de G;

R3 es C1-5alquil sustituido de manera opcional con uno o más de A, el C3-7cicloalquil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D, un anillo heteroaril de 6 miembros con enlace de carbono que contiene átomos de nitrógeno 1-2 que son sustituidos de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más de D, o por un anillo heteroaril de cinco miembros enlazado a un carbono que contiene una serie de heteroátomos 1-3 seleccionados independientemente a partir de O, N y S que son sustituidos de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y dentro del cual si el mencionado anillo heteroaril de 5 miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado de G;

A es seleccionado a partir del hidroxilo, el amino, el halo, el carboxi, el N- (C1-4alquil)amino, N,N-di-(C1-4alquil)amino y C1-6 alcoxilo;

D es seleccionado a partir de:

i) -Xa-Rc en donde Xa es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -NRdSO₂-, NRdCO-, -NRdCONRe-, -NRd-, o -CONRd-; en donde Rd y Re son de forma independiente hidrógeno o C1-4alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más hidroxilo o C1-4 alcoxilo; y Re es seleccionado a partir del hidrógeno o del C1-6alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más hidroxilo o C1-4 alcoxilo;

ii) un Het de 4-8 miembros el cual es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono con uno más grupos que son seleccionados a partir del hidroxilo, halo, C1-4alcoxi, C1-4alquil o ciano y en el cual si el mencionado Het de 4-8 miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede estar sustituido de manera opcional con un grupo seleccionado de G;

iii)-Xa-C1-6alquil-Xb-Rc dónde Xa y Rc están definidos como se definieron aquí arriba y Xb es -S-, -SO-, o -SO₂-; iv) ciano o halo; y

v) -Xc-Rf en dónde Xc es -C(O)- o -SO₂- y Rf es un nitrógeno enlazado a un grupo heterocíclico de 4-8 miembros el cual es sustituido de manera opcional sobre un anillo de carbón por uno o más grupos seleccionados a partir del hidroxilo, halo, C1-4 alcoxi, C1-4alquil o ciano y en dónde dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G;

G es seleccionado a partir del C1-6alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más de A, el C1-6alcanoil es sustituido de manera opcional con uno o más A, C1-6alquilsulforil el cual es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el C1-6alcoxicarbonil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el carbamoil es sustituido opcionalmente con uno o más de A y el benzoil es sustituido de forma opcional con uno o más de A; y

R4 es hidrógeno o fluoro;

O es una sal aceptable a nivel farmacéutico o es un éster *in vivo* hidrolizable de lo mismo.

Los valores preferidos de R1, R2, R3 y R4 son como sigue. Tales valores pueden ser usados dónde sean adecuados con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas aquí anteriormente o aquí adelante.

En un aspecto de la invención n es preferiblemente 1.

En otro aspecto de la invención n es preferiblemente 2.

R1 preferiblemente es cloro, fluoro o bromo.

Más preferiblemente R1 es cloro o fluoro.

En especial R1 es cloro.

En otro aspecto de la invención, R1 es preferiblemente metil, cloro, fluoro o bromo.

En otro aspecto de la invención, R1 es más preferiblemente metil, cloro o fluoro. En otro aspecto de la invención, R1 es particularmente metil o cloro.

Dónde R2 es seleccionado a partir del grupo i):

De forma preferente i) es halo o hidroxí.

Más preferiblemente el grupo i) es halo.

En especial el grupo i) es cloro o fluoro.

Más específicamente el grupo i) es cloro.

En otro aspecto de la invención, dónde R2 es seleccionado a partir del grupo i):

Preferiblemente el grupo i) es nitro, halo, amino o hidroxí.

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

En particular el grupo i) es nitro, bromo, yodo, cloro o fluoro.

Dónde R2 es seleccionado a partir de ii):

De forma preferente en el grupo ii) X1 es $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, NR_6- o NR_6CO- ; preferentemente R6 es hidrógeno; y preferiblemente R5 es seleccionado a partir del C1-6alquil el cual es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D o un anillo heteroaril de 6 miembros con enlaces de carbono que contienen átomos de nitrógeno 1-2 los cuales están sustituidos de manera opcional sobre un anillo de carbono por uno o más de D.

De forma más preferente en el grupo ii) X1 es $-S-$, $-SO-$, SO_2- , o NR_6CO ; más preferiblemente el R6 es un hidrógeno; y más preferiblemente el R5 es seleccionado a partir del C1-4 alquil el cual es

sustituido de forma opcional con uno o más de A, el fenil opcionalmente es sustituido con un o más de D o con un carbono enlazado con piridilo el cual es sustituido de manera opcional sobre un anillo de carbono por uno o más de D.

En especial en el grupo ii) X1 es -S- o -NR6CO-; en especial el R6 es hidrógeno; y particularmente el R5 es seleccionado a partir del metil que es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el etil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D o con un carbono enlazado el piridilo es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más de D. En otro aspecto de la invención, dónde R2 es seleccionado a partir del grupo ii):

Preferiblemente en el grupo ii) X1 es -S-, -SO-, -SO2-, -NR6- o NR6CO-; preferiblemente el R6 es hidrógeno; y preferiblemente el R5 es seleccionado a partir del C1-6 alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más de A o el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D.

Más preferencialmente en el grupo ii) X1 es -S-, -So-, -SO2- o NR6CO-; más preferiblemente R6 es hidrógeno; y más preferiblemente R5 es seleccionado a partir de C1-4 alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más A o el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de A o el fenil es sustituido de forma opcional con uno o más de D.

Particularmente en el grupo ii) X1 es -S- o NR6CO-; en particular el R6 es hidrógeno; y en especial el R5 es seleccionado a partir del metil el cual es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el etil es sustituido de manera opcional con uno o más de A o el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D.

En otro aspecto de la invención, dónde R2 es seleccionado a partir del grupo ii):

Preferiblemente en el grupo ii) X1 es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR₆- o -NR₆CO-; preferiblemente el R₆ es hidrógeno; y preferentemente el R₅ es seleccionado a partir del C1-6 alquil el cual es sustituido de manera opcional con uno o más de A, el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D o el fenil C1-6 alquil es sustituido de forma opcional con uno o más de D.

Más preferentemente en el grupo ii) X1 es -O-, -S-, -SO-, SO₂- o -NR₆CO-; de manera preferente el R₆ es hidrógeno; y más preferiblemente el R₅ es seleccionado a partir del C1-4 alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más de A, el fenil es sustituido de manera opcional con uno o más de D o el fenil C1-4 alquil es sustituido de manera opcional con uno o más D.

Dónde R₂ es seleccionado a partir del grupo iii):

Preferiblemente el grupo iii) es un grupo heterocíclico de 5 o de 6 miembros con enlaces de nitrógeno el cual es sustituido de forma optativa sobre un anillo de carbono por uno o más de D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser optativamente sustituido con un grupo seleccionado de G.

De forma más preferente el grupo iii) es un grupo heterocíclico de 6 miembros con enlaces de nitrógeno el cual es optativamente sustituido sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene una sección de la mitad o media tipo -NH- ese nitrógeno puede de manera opcional ser sustituido con un grupo seleccionado de G.

En particular el grupo iii) es morfolino el cual es de manera optativa sustituido sobre un anillo de carbono por uno o más D, piperidina-1-il el cual es sustituido de manera optativa sobre un anillo de carbono por uno o más D o piperazina-1-il el cual es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y de manera optativa este es sustituido sobre la sección media del -NH- por un grupo seleccionado de G.

En otro aspecto de la invención, dónde R2 es seleccionado a partir del grupo iii):

En particular el grupo iii) es morfolino y este es sustituido de forma optativa sobre un anillo de carbono por uno o más D, el tiomorfolino es sustituido de forma optativa sobre un anillo de carbono por uno o más de D, la piperidina-1-il- es sustituida de forma opcional sobre un anillo de carbono por una o más D o la piperazina-1-il es sustituida de forma optativa sobre un anillo de carbono por una o más D y de forma optativa esta es sustituida sobre la sección media de -NH- por parte de un grupo seleccionado de G.

De forma más específica el grupo iii) es tiomorfolino.

En otro aspecto de la invención, dónde el R2 es seleccionado a partir del grupo iii):

En especial el grupo iii) es morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino o piperazina-1-il el cual es sustituido de forma opcional sobre la sección media de -NH- por un grupo seleccionado de G.

De forma preferente A es hidroxí, amino, halo, carboxi y metoxi.

De forma más preferencial A es un hidroxí.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente A es un hidroxí, amino, dimetilamino, halo, carboxi y metoxi.

En otro aspecto de la invención, más preferentemente A es hidroxí, metoxi y dimetilamino.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente A es hidroxí, amino, dimetilamino, halo, carboxi, metoxi y carbamoil.

Dónde D es seleccionada a partir del grupo i):

De forma preferencial Xa dentro del grupo i) es -S-, -SO-, SO₂-, -NRd-, -NRd CONRe- o- CONRd-; de forma preferente el Rd es un hidrógeno o el C1-4 alquil es sustituido de forma optativa con uno o más de hidroxí; y de forma preferencial el Rc es seleccionado a partir del

hidrógeno o el C1-6alquil es sustituido de manera opcional con uno o más hidroxí.

DE forma más preferente Xa dentro del grupo i) es -S-, -SO-, -SO₂-, -NRd- o -CONRd-; más preferible sería que el Rd fuera hidrógeno, metil o etil sustituido de forma optativa con el hidroxí; y más preferible sería el Rc sea seleccionado del hidrógeno o el C1-4alquil sea sustituido de forma optativa con uno o más hidroxí.

Más preferible sería Xa en el grupo i) es -SO-, -SO₂-, -NRd- o -CONRd-; más preferible que el Rd es hidrógeno, metil o etil de forma opcional sustituido con hidroxí; y más preferible el Rc esté seleccionado del hidrógeno, metil o etil para que sea sustituido de forma optativa con el hidroxí.

En otro aspecto de la invención, dónde D esté seleccionado del grupo i):

De forma preferente Xa en el grupo i) es -SO-, -SO₂-, -NRd- o -CONRd-; de forma preferente Rd es hidrógeno, metil o etil el cual está sustituido de forma optativa con hidroxí; y más preferente es que Rc esté seleccionando del hidrógeno, metil, etil o butil optativamente sustituido con hidroxí. Dónde D está seleccionada del grupo ii):

Preferiblemente el grupo ii) es un Het de 5 o 6 miembros el cual es sustituido de forma optativa sobre un anillo de carbono con uno o más grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, C1-4alcoxi, C1-4alquil o ciano y en el cual si dicho Het de 5 o de 6 miembros contiene una sección media o de la mitad tipo -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma optativa con un grupo seleccionado de G.

De forma más preferente el grupo ii) es un Het de 5 o de 6 miembros el cual es sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono con uno o más grupos seleccionados a partir de hidroxí, halo, metil, etil, metoxi, etoxi o ciano y en el cual si dicho Het de 5 o de 6 miembros contiene una sección media tipo -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado a partir de G.

En especial el grupo ii) es morfolino, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo el cual es sustituido de forma optativa sobre la sección media del -NH- por un grupo seleccionado a partir de G.

Dónde D es seleccionada a partir del grupo iii):

De forma preferente el grupo iii) es -Xa-C2-4alquil-Xb-Rc en el cual Xa y Rc son tal como se encuentran definidas anteriormente y Xb es preferiblemente -SO- o -SO2-.

Dónde D es seleccionada a partir del grupo iv):

De forma preferente el grupo iv) es ciano, fluoro o cloro.

Más preferiblemente el grupo iv) es fluoro o cloro.

En otro aspecto de la invención, dónde D es seleccionada a partir del grupo iv):

De forma preferente el grupo iv) es fluoro.

Dónde D es seleccionada del grupo v):

De forma preferencial Xc es -C(O)- y Rf es un grupo heterocíclico con 4-6 miembros y enlaces de nitrógeno que son sustituidos por hidroxilo.

Más preferencialmente Xc es -C(O)- y Rf es azetidínilo, morfolino o pirrodínilo (en forma optativa es sustituido por hidroxilo).

En particular Xc es -C(O)- y Rf es azetidínilo, morfolino o 3-hidroxipirrolidinilo. De forma preferente G es C1-6 alcanilo el cual es sustituido de manera opcional con uno o más A o C1-6alquil el cual es sustituido de manera optativa por uno o más A.

Más preferiblemente G es C1-4alcanoil el cual es sustituido de manera optativa u opcional con uno o más A o C1-4alquil el cual es sustituido de forma optativa por uno o más A.

En particular G es acetil o C2-4alquil sustituido por uno o más A.

De forma más específica G es acetil.

De forma preferente el R2 es cloro, fluoro, metiltio, acetilamino, hidroxilo, C1-4alquilsulfinilo (de forma opcional este es sustituido con hidroxilo), el C1-4alquilsulfonilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo),

fenilsulfonil [de manera optativa es sustituido con halo, amino, *N*-(C1-4alquilo)2carbamoil (optativamente sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma opcional sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)amino (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)2amino (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfonil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), el C1-4alquilosulfonil (de forma optativa es sustituido con hidroxil)), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazina-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-il, 4-(3-hidroxipropil)-piperazina-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazina-1-il], piridilsulfonil [de forma optativa es sustituido con halo, amino, *N*-(C1-4alquilo)2amino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)2carbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), *N*-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfonil (de forma optativa sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfonil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazina-1-il, 4-metilpiperazina-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil) piperazina-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazina-1-il], *N*-(C1-4alquilo)amino (de forma optativa sustituido con hidroxil), morfolino, 4-acetilpiperazina-1-il, 4-metilpiperazina-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il.

De forma más preferible R2 es cloro, fluoro, metiltio, acetilamino, hidroxil, metilsulfonil, etilsulfonil (de forma optativa es sustituido con hidroxil), mesil, etilsulfonil (de forma optativa este es sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoil, *N,N*- dietilcarbamoil, *N,N*-dietilcarbamoil (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), *N*-metil- *N*-etilcarbamoil (de forma opcional este es sustituido con hidroxil), *N*-metilcarbamoil, *N*-etilcarbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino (de forma optativa es sustituido con hidroxil), *N,N*-dietilamino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), *N*-metil-*N*-etilamino (de

forma opcional es sustituido con hidroxil), metilsulfonil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)-piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], piridilsulfonilo [de forma optativa es sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilcarbamoil (de forma optativa es sustituido con hidroxil), N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (de forma optativa es sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilamino (de forma optativa u opcional es sustituido con hidroxil), el metilsulfinil, etilsulfinilo (sustituido de manera optativa con hidroxil), metilamino, etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), mesil, etilsulfonilo (de forma optativa sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], metilamino, etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il.

En particular R2 es cloro, fluoro, metiltio, acetilamino o hidroxil. En otro aspecto de la invención, de forma preferible el R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metiltio, acetilamino, hidroxil, C1-4alquilsulfanilo (de forma opcional sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo (de forma opcional sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfonilo (de forma optativa este es sustituido con hidroxil), N-(C1-4alquil)amino (de forma opcional este es sustituido con hidroxil, metoxi o dimetilamino), fenilsulfonilo [de forma o de manera optativa es sustituido con hidroxil, metoxi o dimetilamino), fenilsulfonil [el cual es sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoil (sustituido de manera opcional con hidroxil), N-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma

optativa sustituido con hidroxil), N-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), N-(C1-4 alquilo)2amino (es sustituido de forma opcional con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo (sustituido de manera optativa con hidroxil), C1-4alquilosulfonilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], piridilsulfonil [sustituido de forma opcional con halo,amino,N-(C1-4alquilo)2 amino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), N-(C1-4alquilo)2carbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), N-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxil), N-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional es sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo (de manera optativa sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfonilo (de forma opcional es sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], N-(C1-4 alquilo)amino (de forma optativa sustituido con hidroxil), morfolino. 4-acetilpiperazin-1-il. 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], tiomorfolino, fenilsulfanilo (de manera opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoil) o fenilsulfinilo (de forma opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoil).

En un aspecto adicional de la invención y de forma preferible el R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, hidroxil, amino, metiltio, acetilamino, C1-4alquilosulfanilo (de manera optativa este es sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo, C1-4alquilosulfonilo, N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de forma opcional con hidroxil, metoxil o dimetilamino), tiomorfolino, fenilsulfanilo (de manera optativa sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoil) o fenilsulfinilo (de forma opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoil).

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente el R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metiltio, acetilamino, hidroxil, metilsulfanilo, etilsulfanilo (sustituido de forma opcional con hidroxil), metilsulfinilo, etilsulfinilo (de forma optativa sustituido con hidroxil), mesil, etilsulfonil (de forma optativa sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino (de forma opcional es sustituido con hidroxil, metoxil o dimetilamino), fenilsulfonilo [de forma optativa es sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil (de forma opcional sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilcarbamoil (de forma optativa sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino (de manera optativa es sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (de forma optativa es sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), metilsulfinilo, etilsulfinilo (de manera opcional sustituido con hidroxil), mesil, etilsulfonilo (de forma opcional sustituido con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il] piridilsulfonil (de forma opcional sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, (sustituido de forma opcional con hidroxil), N-metil-N-etilcarbamoil (de forma opcional sustituido con hidroxil), N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil (de forma opcional sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (de forma optativa sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), metilsulfinilo, etilsulfinilo (sustituido de forma opcional con hidroxil), metilamino, etilamino (sustituido de forma optativa con hidroxil), mesil, etilsulfonil (sustituido de forma opcional con hidroxil). 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], metilamino, etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, 4-

231

metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il], tiomorfolino o fenilsulfanilo [de forma opcional sustituido con hidroxil], N-metil-N-etilcarbamoil (de forma optativa sustituido con hidroxil).

En otro aspecto de la invención, en especial R2 es fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, amino, hidroxil, metiltio, etilsulfinil, mesil, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-dimetilaminoetilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroxietilsulfanilo, acetilamino, 4-N,N-dimetilcarbamoilfenilsulfanil, 4-N,N-dimetilcarbamoilfenilsulfinil o tiomorfolino.

En otro aspecto de la invención, preferentemente R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metoxil, acetilamino, hidroxil, C1-4alquilosulfanilo (de forma optativa sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo, C1-4alquilosulfonilo, N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de forma optativa con hidroxil, metoxil, dimetilamino o carbamoil), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil, fenilsulfanil (de forma optativa sustituida con N-(C1-4alquilo)2carbamoil) o fenilsulfinilo (de forma opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoil).

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente el R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metoxil, acetilamino, hidroxil, metiltio, 2-hidroxietiltio, metilsulfinilo, mesil, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, carbamoilometilamino, 2-dimetilaminoetilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil, 4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfanil o 4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfinilo.

En otro aspecto de la invención, en particular el R2 es metiltio, morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, 1-oxotiomorfolino o 1,1-dioxotiomorfolino.

En un aspecto adicional de la invención más preferiblemente R2 es amino, 2-hidroxiethylamino o 2-metoxiethylamino.

En un aspecto adicional de la invención el R2 es más preferiblemente fluoro o cloro.

De forma preferente el R3 es C1-6alquilo de forma opcional este es sustituido con uno o más de A, el fenil de forma opcional se sustituye con uno o más D o un anillo heteroaril de 6 miembros con enlaces de carbono que contiene átomos 1-2 de nitrógeno se sustituye de forma optativa sobre un anillo de carbono por uno o más D.

De forma más preferible R3 es C1-4alquilo que se sustituye de forma opcional con un o más de A, el fenil se sustituye de manera optativa con uno o más de D o un piridilo con enlace de carbono se sustituye de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más de D.

En especial R3 es metil sustituido de forma opcional con uno o más de A, el etil se sustituye de forma optativa con uno o más A, el fenil se sustituye de manera optativa con uno o más D o un piridilo con enlace de carbono se sustituye de forma optativa sobre un anillo de carbono por uno o más D.

De manera particular R3 es metil, el etil se sustituye de forma opcional con A, el fenil se sustituye de forma opcional con uno o más de D o un piridilo con enlace de carbono se sustituye de forma optativa sobre un anillo de carbono por un o más D.

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención R3 es preferiblemente C1-4alquilo que se sustituye de forma opcional con uno o más hidroxil, fenil [sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoilo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxil), N-(C1-4alquilo)carbamoilo (el cual se sustituye de forma opcional con

hidroxi), N-(C1-4alquilo)amino (el cual se sustituye con hidroxi), N-(C1-4alquilo)2amino (el cual se sustituye de forma opcional con hidroxi), C1-4alquilosulfinilo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), C1-4alquilosulfonilo (el cual se sustituye de manera opcional con hidroxi), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il, 4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxi-propil)piperazin-1-il], un piridilo con enlace de carbono [sustituido de forma opcional con halo, amino,

N-(C1-4alquilo)2amino (el cual se sustituye de forma opcional con hidroxi), N-(C1-4alquilo)2carbamoilo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), N-(C1-4alquilo)carbamoilo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), N-(C1-4alquilo)amino

(el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), C1-4alquilosulfinilo (de forma opcional es sustituido con hidroxi), el C1-4alquilosulfonilo (es sustituido de forma opcional con hidroxi), el 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il,

4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxi-propil)piperazin-1-il]

De manera particular el R3 es metil,etil que es sustituido de manera optativa con hidroxi, fenil [sustituido de forma optativa con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (de forma opcional sustituido con hidroxi), el N-metil-N-etilcarbamoilo (el cual es sustituido de manera optativa con hidroxi), el N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (el cual es sustituido de manera opcional con hidroxi), metilamino, etilamino (sustituido de forma optativa con hidroxi), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (sustituido de forma optativa con hidroxi), el metilsulfinilo, etilsulfinilo (sustituido de forma opcional con hidroxi), mesil, etilsulfonil (sustituido de forma opcional con hidroxi), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il,

4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-y] o el piridilo con enlace de carbono [el cual es sustituido de forma opcional con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), N,N-metil-N-etilcarbamoilo (sustituido de forma opcional con hidroxil), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), metilamino, etilamino (sustituido de manera opcional con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (sustituido de manera opcional con hidroxil), N-metil-N-etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxil), mesil, etilsulfonilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il].

Más especialmente R3 es metil, etil, sustituido de forma opcional con hidroxil, o fenil (sustituido de forma opcional con halo).

Especialmente preferido que el R3 sea etil o 4-fluorofenil.

Por ende, en otro aspecto de la invención preferiblemente el R3 es C1-4alquilo (de forma opcional este será sustituido con uno o más hidroxil), fenil [sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), N-(C1-4alquilo)carbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de manera optativa con hidroxil), N-(C1-4alquilo)2amino (sustituido de forma opcional con hidroxil), C1-4alquilosulfonilo (sustituido de manera optativa con hidroxil), C1-4alquilosulfonilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il, 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il, azetidilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma opcional sustituido con hidroxil)], o piridilo con enlaces de carbono

32) 35

[sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), N-(C1-4alquilo)2carbamoilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), N-(C1-4alquilo)carbamoilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C1-4alquilosulfinilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il].

Por ende, en un aspecto adicional de la invención el R3 preferiblemente es C1-4alquilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), fenil [sustituido de forma opcional con halo, N-(C1-4alquilo)2carbamoilo, N-(C1-4alquilo)carbamoilo, N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C1-4alquilosulfonilo, azetidinilcarbonil, morfolinocarbonilo o pirrodinilcarbonil (sustituido de manera opcional con hidroxilo)], o piridilo con enlaces de carbono [de forma opcional sustituido con amino].

En particular el R3 es metil, etil (de forma opcional sustituido con hidroxilo), butil (de forma opcional sustituido con hidroxilo), fenil [de forma opcional sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (de forma optativa sustituido con hidroxilo), metilamino, etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxilo), N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino (de forma opcional sustituido con hidroxilo), N-metil-N-etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), metilsulfinil, etilsulfinil (sustituido de forma opcional con hidroxilo), mesil, etilsulfonil (sustituido de forma optativa con hidroxilo), 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il, 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il, azetidinilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma optativa está sustituido con hidroxilo)] o piridilo con enlace de carbono [sustituido de forma optativa con

halo,amino,N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (sustituido de forma optativa con hidrox), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (de forma optativa sustituido con hidrox), metilamino. Etilamino (de forma optativa sustituido con hidrox), N,N-dimetilamino,N,N-dietilamino (de forma opcional sustituido con hidrox); N-metil-N-etilamino (de forma opcional sustituido con hidrox), metilsulfinil,etilsulfinilo (de forma optativa sustituido con hidrox),mesil,etilsulfonil (de forma optativa sustituido con hidrox), 4-acetilpiperazin-1-il,4-metilpiperazin-1-il, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il].

De forma más particular R3 es metil, etil, 2-hidroxietil,2-hidroxibutil,4-fluorofenil, 4-mesilfenil, 4-(2-hidroxietilamino)fenil, 4-(N-metilcarbamoilo)fenil,4-(N-metilcarbamoilo)fenil, 4-(N-etilcarbamoilo)fenil, 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil, 4-(N-metil-N-etilcarbamoilo)fenil, 4-(azetilcarbonil)fenil, 4-(morfolinocarbonil)fenil, 4-(3-hidroxipirrolidinilcarbonil)fenil o 6-aminopirid-2-il.

En otro aspecto de la invención particularmente R3 es metil, etil (de forma optativa este es sustituido con hidrox), isopropil, butil (de forma optativa sustituido con hidrox), fenil [de forma optativa sustituido con halo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etiletilcarbamoilo,etilamino (sustituido de forma opcional con hidrox), mesil,azetidilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma optativa sustituido con hidrox)] o con piridil enlazado con carbono [de forma opcional sustituido con amino].

En otro aspecto de la invención más específicamente R3 es metil, etil,2-hidroxietil,isopropil, 2-hidroxibutil, 4-fluorofenil, 4-(2hidroxietilamino)fenil, 4-mesilfenil, 4-(N.N-dimetilcarbamoilo)fenil,4-(N-etilcarbamoilo)fenil,4-(N-metil-Netilcarbamoilo)fenil, 4-(N-metilcarbamoilo)fenil,

4-(azetildinilcarbonil)fenil, 4-(morfolinocarbonil)fenil,
4-(3-hidroxipirrolidinilcarbonil)fenil o 2-aminopirid-6-il.

En otro aspecto de la invención más específica y preferiblemente R3 es metil,etil o isopropil.

En un aspecto adicional de la invención más específicamente preferible que R3 sea 4-(N-metilcarbamoilo)fenil o 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil.

En un aspecto adicional de la invención especial y preferiblemente R3 es 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil.

En un aspecto de la invención, de forma preferente R4 es hidrógeno.
En otro aspecto de la invención, R4 es preferentemente fluoro.

En el centro quiral $-C(OH)(Me)(CF_3)$, la configuración R- es generalmente la estereoquímica preferida.

Por ende en otro aspecto de la invención, existe un compuesto dado de la fórmula (I) tal como se reseñó anteriormente en el cual:

N es 1 o 2

R1 es metil,cloro o fluoro;

R2 es cloro,fluoro,bromo,yodo, nitro,amino,metoxi,acetilamino,hidroxi,C1-4alquilosulfanil (de forma opcional sustituido con hidroxi), C1-4alquilosulfinil,

C1-4alquilosulfonil, N-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional sustituido con hidroxi,metoxi,dimetilamino o carbamoilo); morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il,tiomorfolino,

1-oxotiomorfolino,1,1-dioxotiomorfolino,benzilamino,fenoxi,fenilsulfanil (de forma optativa sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoilo) o fenilsulfinil (de forma opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoilo);

R3 es metil,etil (sustituido de forma optativa con hidroxi),isopropil,butil (sustituido de forma optativa con hidroxi), fenil [sustituido de forma opcional con halo, N,N-dimetilcarbamoil,

N-metil-N-etilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etilamino (sustituido de forma opcional con hidrox), mesil, azetidinilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma opcional con hidrox)] o piridil con enlace de carbono [sustituido de forma opcional con amino];y

R4 es hidrógeno;

O una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolisable del mismo.

Por ende otro aspecto de la invención, existe suministrado un compuesto de la fórmula (I) tal como se reseñó aquí arriba en el cual:

n es 2;

R1 es cloro

R2 es metiltio,morfolino,4-acetilpiperazin-1-il, 1-oxotiomorfolino o 1,1-dioxotiomorfolino;

R3 es metil,etil o isopropil;

R4 es hidrógeno;

O una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolisable de lo mismo.

Un compuesto preferible de la invención es cualquiera de los Ejemplos o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable del mismo.

Más compuestos preferidos de la invención son los Ejemplos 7,8,22,23,24,28,48,64,69,70,74,75 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son los Ejemplos 32,35 y 61 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolizable del mismo.

En un aspecto adicional de la invención más compuestos preferidos de la invención son Ejemplos 17,18 y 58 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolizable del mismo.

Aspectos preferidos de la invención son aquellos en los cuales se relaciona al compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Dentro de la presente invención se debe entender que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de la fórmula dentro de esta especificación tan solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas. Se tiene que entender que la invención incluye cualquier forma tautomerica que eleve la actividad PDH y no se debe limitar meramente a cualquier forma tautomerica utilizada dentro de los dibujos de la fórmula. Los dibujos de la fórmula dentro de esta especificación pueden sólo representar una de las posibles formas tautoméricas y se debe entender que la especificación incluye a todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos dibujados y no solo de aquellas formas que han sido posible ser dibujadas y mostradas gráficamente dentro de esta.

Será muy apreciado por aquellas personas con destrezas en el arte que ciertos compuestos de la fórmula (I) contienen a uno o más carbonos sustituidos de manera asimétrica y/o átomos de azufre, y pueden existir respectivamente en, y estar aislados como enantioméricamente puros, una mezcla de diastereoisómeros o como un compañero de carrera. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se tiene que entender que la presente invención abarca cualquier mezcla de diastereoisómeros racémicos, ópticamente activos, enantioméricamente puros, bien sean de forma polimórfica o estereoisomérica, o combinaciones de estas, cuyas formas poseen las propiedades que son útiles en la elevación de la actividad PDH, la cual es bien conocida en el arte de como preparar formas activas a nivel óptico (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante las técnicas de recristalización, mediante la síntesis a partir de materiales de arranque ópticamente activos, mediante la síntesis quirál, por resolución enzimática, (por ejemplo WO 9738124), mediante la

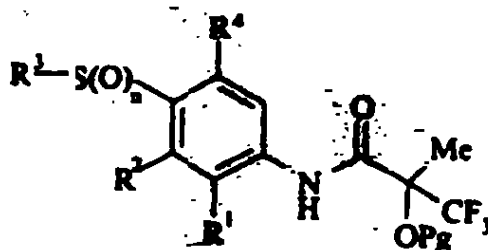
biotransformación, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y como determinar la eficacia para la elevación de la actividad PDH por las pruebas o los "tests" convencionales que aparecen descritos más adelante.

También se tiene que entender que ciertos compuestos de la fórmula (I) y las sales de estos pueden existir en formas solubles y no solubles tales como, por ejemplo, las formas hidratadas. Se tiene que entender que la invención abarca todas esas formas solubles las cuales elevan la actividad PDH.

Un compuesto de la fórmula (I), o una sal de la misma, y otros compuestos de la invención (tal como se encuentran aquí definidos) pueden ser preparados por cualquier proceso que se sepa sea aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos incluyen, verbigracia, aquellos que aparecen ilustrados en las Solicitudes de Patentes Europeas, Publicaciones Números 0524781, 0617010, 0625516, y en GB 2278054, WO 9323358 y WO9738124.

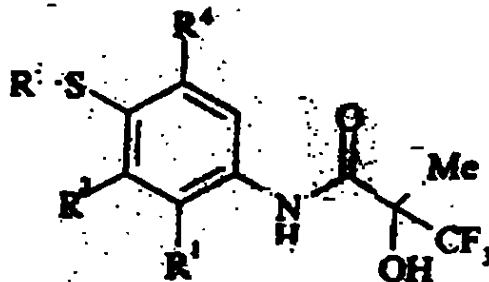
Otro aspecto de la presente invención suministra un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolizable del mismo, cuyo proceso (en el cual los grupos variables vienen definidos para la fórmula (I) a no ser que venga mencionado de forma contraria) y está comprendido para:

(a) desproteger a un compuesto protegido de la fórmula (II):

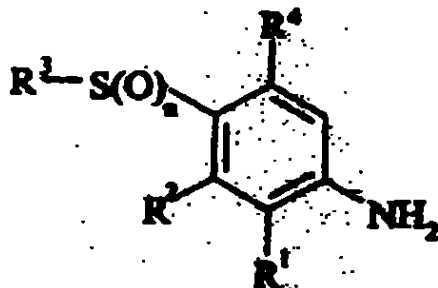


dónde Pg es un grupo protector de alcohol;

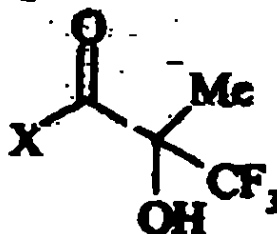
(b) oxidación de un compuesto de la fórmula (III):



(c) compuestos de acoplamiento de la fórmula (IV):



con un ácido de la fórmula (V):



En el cual X es OH;

(d) el acoplamiento de una anilina de fórmula (IV) con un derivativo del ácido activado de la fórmula (V); y de ahí en adelante si es necesario:

i) convirtiendo un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);

i) convirtiendo un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);

ii) removiendo cualquiera de los grupos protectores; o

iii) formando una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo*.

Los valores adecuados para Pg son un grupo benzil, un grupo silil (por ejemplo un grupo trialquilsilil o un grupo alquilodifenilsilil) o un grupo protector acetil.

Dónde la fórmula (V) es un ácido derivativo activado, los valores adecuados para X incluyen el halo (por ejemplo cloro o bromo), anhídridos, ariloxis (por ejemplo 4-nitrofenoxi o pentafluorofenoxi) o imidazol-1-il.

Las condiciones específicas de las anteriores reacciones son como sigue:

Proceso a)

Los ejemplos de los reactivos adecuados para desproteger el alcohol de fórmula (II) son:

1) cuando Pg es benzil:

(i) hidrógeno en la presencia de paladio (catalizador de carbono, i.e. hidrogenolisis; o

(ii) bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno;

2) cuando Pg es un grupo protector de sililo:

(i) fluoruro de tetrabutilamonio; o

(ii) ácido hidrofúorico acuoso;

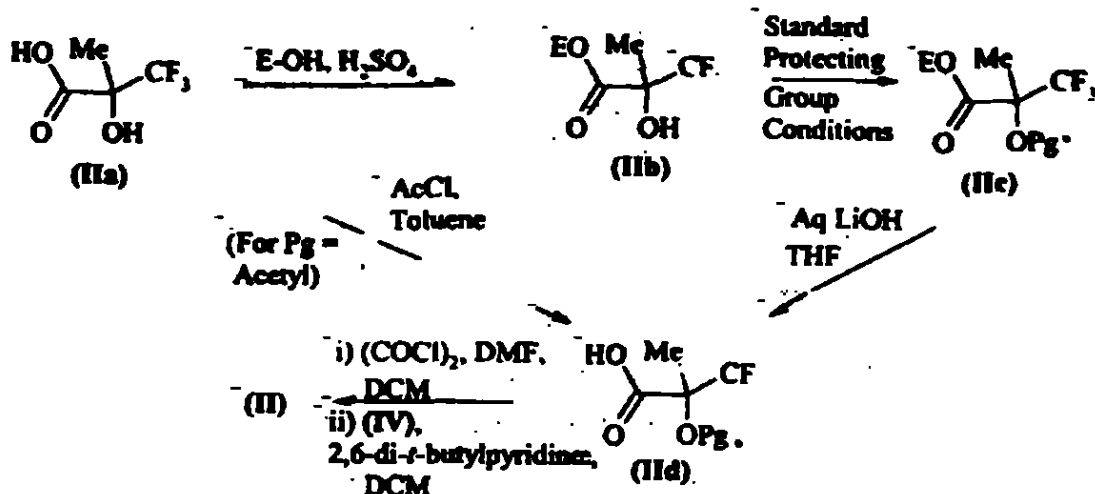
3) cuando Pg es acetil:

i) base ligeramente acuosa por ejemplo el hidróxido de litio; o

ii) amonía o amina tales como la dimetilamina.

La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como lo es el EtOH, MeOH, acetonitrilo o DMSO y puede ser llevada a cabo de forma conveniente a una temperatura en el rango de -40 hasta 100°C.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser preparados de conformidad al siguiente esquema:



Scheme 1

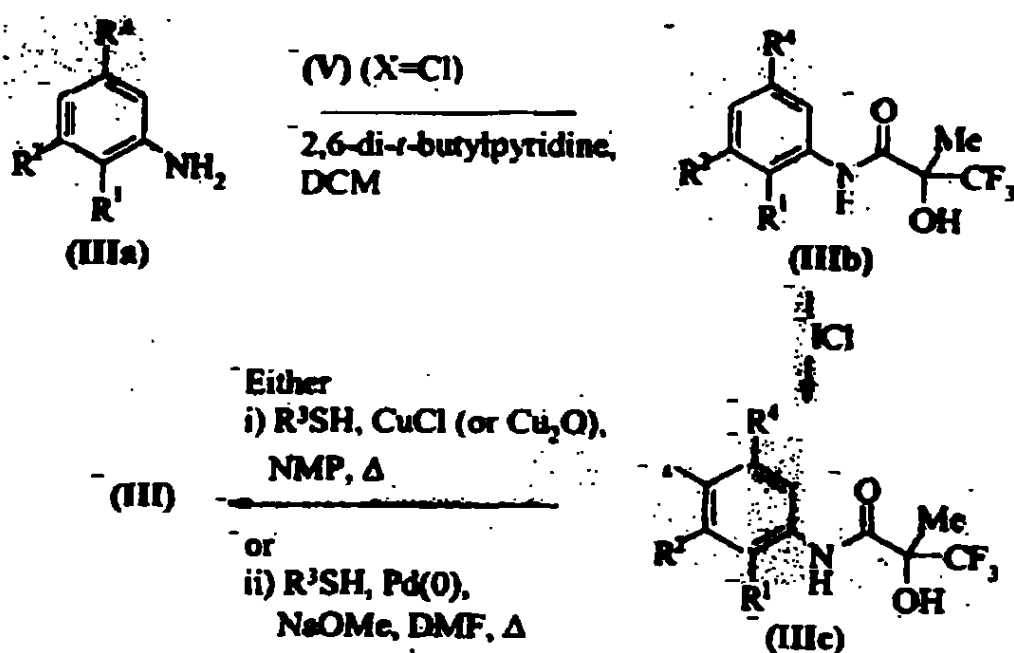
E es un grupo protector carboxi. Los valores adecuados para E incluyen el C1-6alquilo, tal como el metil y el etil.

Los compuestos de la fórmula (IIa) son compuestos que están disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura especializada, o estos son preparados mediante procesos estándar conocidos en el arte. La síntesis de compuestos de fórmula (IV) está descrita a continuación.

Proceso b)

Los agentes oxidantes incluyen el permanganato de potasio, OXONE, periodato de sodio, *tert*-butil hidroperóxido (como solución en el tolueno), perácidos (tales como por ejemplo el 3-ácido cloroperoxibenzoico), el peróxido de hidrógeno, TPAP (tetrapropilamonio perrutenato) o oxígeno. La reacción puede ser llevada a cabo dentro de un solvente adecuado tal como el éter, DCM, MeOH, EtOH, agua, ácido acético, o combinaciones de dos o más de estos solventes. La reacción puede ser llevada a cabo de forma más conveniente a una temperatura que este en el rango de -40 hasta los 100°C.

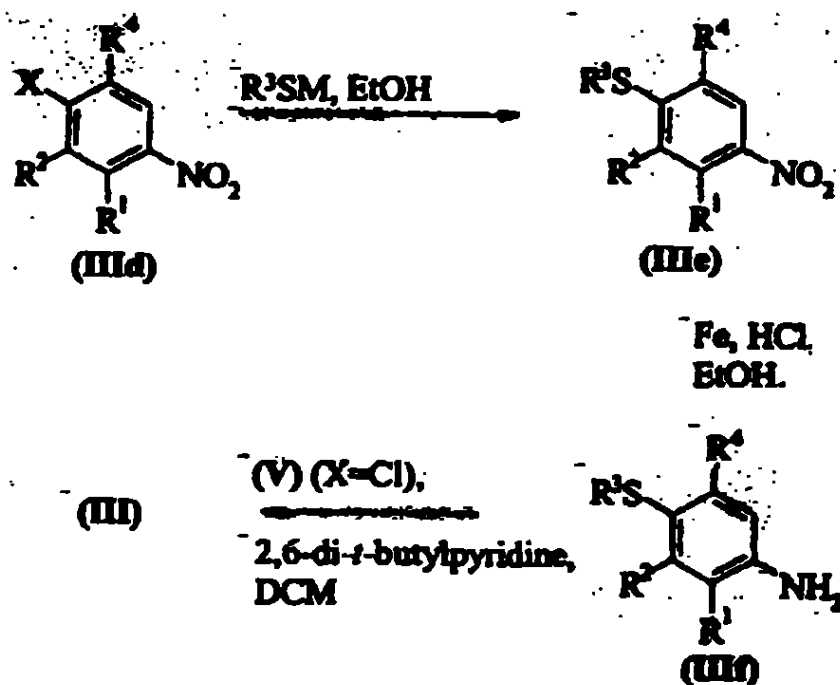
Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser preparados de conformidad a los siguientes esquemas:



Scheme 2

Esquema 2

El lector con destreza podrá apreciar que el orden de los pasos 1 y 2 en el Esquema 2 pueden ser revertido.



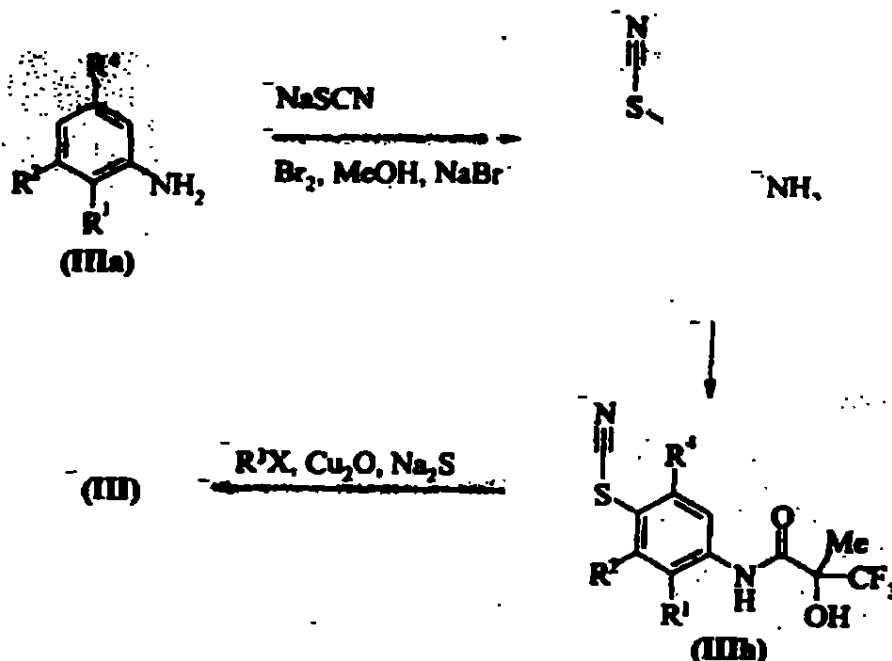
Scheme 3

16
45

Esquema 3

En el cual M es un metal alcalino. Los valores adecuados para M incluyen el litio, el sodio o el potasio.

X está abandonando el grupo, los valores adecuados para X incluyen el halo, el mesil y el tosíl.



Scheme 4

Esquema 4

X es un grupo que está de salida, los valores adecuados para X incluyen halo, mesil y tosíl.

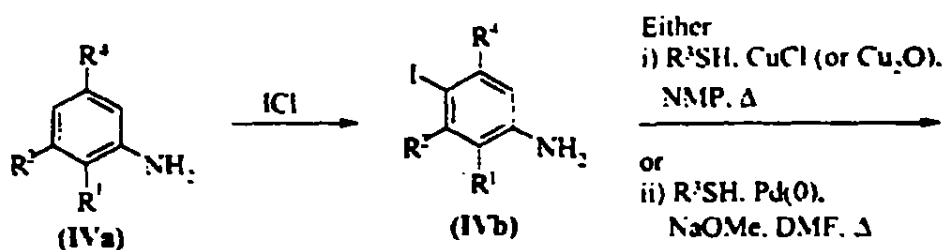
Los compuestos de la fórmula (IIIa) y (IIId) están comercialmente disponibles como compuestos, o son conocidos en la literatura, o ellos son preparados mediante procesos estándar o convencionales que se conoce en el arte.

Proceso c)

La reacción puede ser llevada a cabo en la presencia de un reactivo acoplante adecuado. Los reactivos de acoplamiento tipo peptida convencionales que se concocen en el arte pueden ser empleados como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo las condiciones tales

como las descritas anteriormente para el acoplamiento de (IIId) y (IV), o por ejemplo para el dicitclohexil-carbodiimida, de forma optativa bajo la presencia de un catalizador tal como el dimetilaminopiridina o 4-pirrodinopiridina, de forma opcional en la presencia de una base por ejemplo la trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquilo*-piridinas (tales como 2,6-liridina o 2,6-di-tert-butilpiridina) o 2,6-difenilpiridina. Los solventes adecuados incluyen el DMA,DCM, benceno, THF, y DMF. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de forma conveniente a una temperatura en el rango de -40 hasta 40°C.

Los compuestos de la fórmula (IV) están comercialmente disponibles como compuestos, o son conocidos dentro de la literatura, o bien son preparados mediante procesos convencioanles conocidos en el oficio, por ejemplo ellos pueden ser preparados mediante la oxidación de compuestos de la fórmula (III_f) (con la anilina protegida con un grupo protector adecuado) bajo condiciones estándar de oxidación, verbigracia con el peróxido de hidrógeno o el ácido meta-cloroperoxibenzoico (seguido mediante protección), o ellos pueden ser preparados de conformidad al siguiente esquema:



Esquema 5

Los compuestos de fórmula (Iva) y (V) están disponibles en el mercado en la forma de compuestos, o son conocidos dentro de la literatura, o son preparados mediante procesos convencionales conocidos en el arte u oficio.

43
47

Si el ácido resuelto de la fórmula (V) es requerido este puede ser preparado por cualquiera de los métodos conocidos para la preparación de formas activas a nivel óptico (por ejemplo, mediante la recristalización de la sal quiral {por ejemplo WO9738124}, mediante la resolución enzimática o mediante la separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Verbigracia si un ácido resuelto (R)-(+) es requerido este puede ser preparado por el método del Esquema 2 que aparece en la Solicitud de patente Mundial (WPA por sus siglas en Inglés) Número WO 9738124 para la preparación del ácido (S)-(-), i.e. usando el método de resolución clásico que está descrito en la Publicación # EP0524781 de Solicitudes de Patente Europeas, también para la preparación del ácido (S)-(-), excepto que (1S,2R)-norefedrina puede ser empleada en lugar de (S)-(-)-1-feniletilamina. El ácido quiral también puede ser preparado mediante el uso del método de resolución enzimático que aparece descrito en la publicación Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10, 679.

Proceso d)

Este acoplamiento puede ser logrado de forma optativa bajo la presencia de una base por ejemplo del trietilamina, piridina, 2,6-di-*alquilo*-piridinas (tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*tert*-butilpiridina) o 2,6-difenilpiridina. Los solventes adecuados incluyen el DMA, DCM, benceno, THF, y DMF. La reacción de acoplamiento puede ser llevada a cabo a una temperatura en el rango de -40 hasta los 40°C.

Si no se consigue en el mercado, los materiales de arranque necesarios para los procedimientos tales como el que está descrito anteriormente puede hacerse mediante procedimientos que son seleccionados a partir de técnicas de química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, y que son similares en sus estructuras, o técnicas que son análogas a las del procedimiento descrito anteriormente o a los procedimientos que están descritos en los ejemplos.

44
45
48

Por ejemplo, se podrá observar que ciertos constituyentes aromáticos opcionales en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante reacciones estándar de sustitución aromática o pueden ser generados mediante modificaciones hechas al grupo funcional convencional o mediante interconversiones bien sea con antelación a o inmediatamente después de los procesos que han sido mencionados anteriormente, y como tales están incluidos en el proceso de aspecto de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, verbigracia, la introducción de un sustituto por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de los sustitutos, la alquilación de los sustitutos y la oxidación de los sustitutos. Los reactivos y las condiciones de la reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el oficio de la química. Ejemplos específicos de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro que emplea el ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acil, por ejemplo, un acilhalido y un ácido de Lewis (tal como lo es el tricloruro de aluminio) bajo las condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halido alquilo y un ácido de Lewis (tal como el tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. 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 el tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación del alquiltio para con el alquilosulfinil o el alquilosulfonilo empleando, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno en ácido acético con calentamiento o con ácido 3-cloroperbenzoico. Ejemplos específicos de interconversiones del grupo funcional son por ejemplo las conversiones de una anilina a un halofenil mediante, por ejemplo, la diazotación bajo la presencia de haluro de cobre.

Se hace mención u observación que la mayor parte de los materiales de arranque para los métodos sintéticos tal como viene descritos aquí arriba

se pueden encontrar en el mercado y/o existe suficiente documentación dentro de la literatura científica, o se pueden hacer a partir de compuestos que están disponibles comercialmente usando adaptaciones de procesos que están documentados dentro de la literatura científica.

También se podrá observar que en ciertas reacciones que están mencionadas aquí pueda ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Las instancias en las cuales la protección se hace necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por parte de aquellos con destreza en el oficio. Por ende, si los reactivos incluyen los grupos tales como el amino, carboxil o hidroxil puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones que aparecen aquí mencionadas.

Un grupo protector adecuado para un amino o un grupo alquiloamino es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como el acetil, un grupo alcóxicarbonil, por ejemplo un metóxicarbonil, grupos etóxicarbonil o t-butoxicarbonil, un grupo arilmetóxicarbonil, por ejemplo el benzilóxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo el benzoil. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores varía necesariamente con el escogimiento del grupo protector. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acil tal como lo es un alcanoil o grupo alcóxicarbonil o un grupo aroil pueden ser removidos por ejemplo, mediante la hidrólisis con una base adecuada tal como lo es un álcali metal hidróxido, por ejemplo el litio o el hidróxido de sodio. De forma alterna un grupo acil tal como lo es el grupo

t-butoxicarbonil puede ser removido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado tal como, por ejemplo el ácido clorhídrico, el sulfúrico o el fosfórico o TFA y un grupo arilmetóxicarbonil tal como lo es el grupo benzilóxicarbonil que puede ser removido, por ejemplo, mediante la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como el paladio sobre el carbono, o mediante el tratamiento con un ácido de Lewis.

5/30

por ejemplo el boron tris (trifluoroacetato). Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo primario amino es, por ejemplo, un grupo ftáloil el cual puede ser removido mediante tratamiento con una alquiloamina, por ejemplo la dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como el acetil, un grupo aroil, por ejemplo el benzoil, o un grupo arilmetil, por ejemplo el benzil. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores variará de forma necesaria con la selección que se haga del grupo protector. Por ende, por ejemplo, un grupo acil tal como un alcanoil o un grupo aroil puede ser removido, verbigracia, mediante la hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcali, por ejemplo el litio o el hidróxido de sodio. De forma alterna un grupo arilmetil tal como un grupo benzil puede ser removido, por ejemplo, mediante la hidrogenación en la presencia de un catalizador tal como lo es un paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, verbigracia, un grupo esterificante, por ejemplo un metil o un grupo etil el cual puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como la de un hidróxido de sodio, o por ejemplo la de un grupo t-butil el cual puede ser removido, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido, por ejemplo, mediante la hidrogenación sobre un catalizador tal como el paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando las técnicas convencionales que son bien conocidas en el arte químico.

En los casos donde los compuestos de la fórmula (I) son lo suficientemente básicos o ácidos para poder formar un ácido estable o sales básicas, la administración del compuesto como una sal puede ser adecuado, y las sales que son aceptables a nivel farmacéutico pueden estar hechas por los métodos convencionales tales como los que están descritos

251

en seguida. Los ejemplos de sales que son aceptables a nivel farmacéutico son las sales de adición de ácido orgánico que se forman con los ácidos los cuales forman un anión aceptable a nivel fisiológico, verbigracia, el tosilato, el metanesulfonato, acetato, tartrato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -ketoglutarato, y α -glicerofosfato. Las sales inorgánicas adecuadas también pueden ser formadas tales como el sulfato, nitrato e hidrocloruro.

Las sales que son aceptables a nivel farmacéutico pueden obtenerse usando procedimientos estándar que son bien conocidos en el arte, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto lo suficientemente básico de la fórmula (I) (o su éster) con un ácido adecuado que sufrague un anión aceptable a nivel fisiológico. También es posible con la mayor parte de los compuestos de la invención para hacer un metal alcali de forma respectiva. (e.g. sodio, potasio, o litio) o metal alcalino terro (e.g. calcio) sal mediante el tratamiento hecho a un compuesto de fórmula (I) (y en algunos casos el éster) con un equivalente de un metal alcali o de un hidróxido de metal alcalino térreo o alcóxido (e.g. el etóxido o el metóxido) en medio acuoso seguido por las técnicas de purificación convencional.

Los compuestos de la fórmula (I) puede ser administrado en la forma de una prodroga la cual se descompone dentro del cuerpo humano o del cuerpo del animal para producir un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de prodrogas incluyen los ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Un éster *in vivo* hidrolizable de un compuesto de la fórmula (I) que contiene a un carboxi o a un grupo hidroxil es, por ejemplo, un éster aceptable a nivel farmacéutico el cual es hidrolizado en el cuerpo del ser humano o en el del animal para producir el ácido padre o alcohol.

Los ésteres hidrolizables *in vivo* que son adecuados para un compuesto de la fórmula (I) que contiene a un grupo carboxi incluye los ésteres C1-6alcóximetil por ejemplo el metóximetil, -

Los éteres C1-6alquinoximetil por ejemplo el pivaloioximetil, ésteres ftalidil, ésteres C3-8cicloalcoxycarboniloxiC1-6alquilo por ejemplo el 1-ciclohexilcarboniloxietil; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetil por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil;y

Los ésteres C1-6alcoxycarboniloxietil por ejemplo el 1-metoxycarboniloxietil y puede ser formado en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Los ésteres hidrolizables *in vivo* adecuados de un compuesto de la fórmula (I) que contienen a un grupo hidroxil incluye los ésteres inorgánicos tales como los ésteres fosfato y los éteres α -aciloxialquilo.

Ejemplos de éteres α -aciloxialquilo incluye al acetoximetoxi y al 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Otro éster hidrolizable *in vivo* que forma grupos para el hidroxil incluye el alcanoil,benzoil, fenilacetil y benzoil sustituido y el fenilacetil, alcoxycarbonil (para producir ésteres de carbonato de álcali),dialquilocarbamóilo y

N-(dialquilolaminoetil)-N-alquilocarabamoílo (para producir carbamatos), dialquiloaminoacetil y carboxiacetil. Los ejemplos de substituyentes para el benzoil incluyen el morfolino y piperazino enlazado a partir de un átomo con anillo de nitrógeno vía un grupo metileno a la posición 3-4 del anillo benzoil.

Las prodrogas divisibles *in vivo* de los compuestos de fórmula (I) también incluyen a las amidas hidrolisables de los compuestos de la fórmula (I) que contienen a un grupo carboxi, por ejemplo, un N-C1-6alquilo o N-di-C1-6alquilo amida tal como el N-metil, N-etil, N-propil, N-dimetil, N-etil, N-metil o N-dietil amida.

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

(a) La elevación *in vitro* de la actividad PDH

Este ensayo determina la habilidad de un compuesto de prueba para elevar la actividad PDH. La codificación del cDNA de la cinasa puede ser obtenida mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR por sus siglas en Inglés) y la clonación subsiguiente. Esta puede ser expresada dentro de un sistema de expresión adecuada para obtener la polipeptida con la actividad PDH de la cinasa. Verbigracia la PDHkinasell (rPDHKII) de la rata obtenida mediante la recombinación de proteína en Escherichia coli (E. Coli), fue hallada por exhibir una actividad PDh cinasa.

En el caso del rPDHKII (número de acceso Genbank U10357) un fragmento de 1.3 kb codificando la proteína fue aislado por el PCR a partir del cDNA del hígado de rata y clonado dentro de un vector (por ejemplo pQE32-QuiaGen Ltd.). El construido recombinante fue transformado en E.coli (por ejemplo M15pRep4-QuiaGen Limited). Los clones recombinantes fueron identificados, el DNA plasmida fue aislado y sometido a un análisis de secuencia de DNA. Un clon que tenía la secuencia ácida nucleica fue seleccionado para el trabajo de expresión. Los detalles de los métodos para el ensamble de las moléculas recombinantes de DNA y la expresión de las proteínas recombinantes en los sistemas bacteriales puede ser hallada en los textos estándar por ejemplo en Sambrook et al, 1989, Molecular Cloning - A Laboratory manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Otras cinasas PDH conocidas para uso en pruebas o ensayos, puede ser clonada y expresada de manera similar.

Para la expresión de la actividad rPDHKII, los rastros de las células M15pRep4 del E. Coli fueron transformadas con el vector pQE32 que contiene rPDHKII cDNA. Este vector incorpora una marquilla 6-His sobre la proteína en su N-terminus. Se cultivó E. Coli hasta que llegaron a una densidad optica de 0.6 (600 nM) y la expresión de la proteína fue inducida mediante la adición de 10uM isopropiltio-B-galactosidasa. Las células fueron cultivadas durante 18 horas a 18°C y cosechadas mediante

centrifugación. La pasta celular resuspendida fue lisada mediante la homogenización y el material no soluble fue removido por centrifugación a 24000xg por una 1 hora. La proteína 6-His marcada fue removida del supernatante usando una resina de ácido quelante nitriloacética (Ni-NTA:Quiagen Ltd.) matriz (Quiagen) la cual fue lavada con 20 mM tris (hidroximetil)aminometano-cloruro de hidrógeno, 20mM imidazole, 0.5 M de cloruro de sodio pH 8.0, con antelación a su elución de proteína ligada usando un buffer que contiene 20mM tris (hidroximetil)aminometano-cloruro de hidrógeno, 200mM imidazole, 0.15 M cloruro de sodio pH 8.0. Las fracciones eluidas que contenían a esta proteína 6-His fueron recogidas o recolectadas y almacenadas en alícuotas a -80°C en 10% de glicerol.

Cada cultivo nuevo de acervo de enzimas fue sometido a titulación en el ensayo o prueba para determinar una concentración otorgando aproximadamente el 90% de inhibición de PDH en las condiciones de la prueba o del ensayo. Para un cultivo típico, el acervo de enzimas fue diluido a 7.5ug/ml.

Para poner a prueba la actividad de los compuestos novedosos, los compuestos fueron diluidos con 10% de DMSO y 10ul transferidos a pozos individuales de 96 platos pozo de prueba. Los pozos de control contenían 20ul 10% DMSO en vez de compuesto. 40ul de buffer que contenía 50mM de buffer de fosfato de potasio con pH 7.0, 10mM de glucol etileno (B-aminoetil éter)-N,N- ácido tetracético (EGTA), 1mM benzamida, 1mM fluoruro de fenilmetilsulfonil (PMSF), 0.3mM cetona clorometil tosil-L-lisina (TLCK), 2mM ditiotreitól (DYY), el recombinante rPDHKII y los compuestos fueron incubados en la presencia de cinasa PDH a temperatura ambiente durante 45 minutos. Con el fin de determinar la tasa máxima de la reacción PDH una segunda serie de pozos de control fueron incluidos los cuales contenían 10% DMSO en vez de compuesto y omitiendo el rPDHKII. La actividad de la cinasa PDH fue entonces iniciada mediante la adición de 5 microM ATP, 2mM de cloruro de magnesio y 0.04 U/ml PDH

(corazón de porcino PDH Sigma P7032) en un volumen total de 50ul y placas incubadas a temperatura ambiente por unos 45 minutos más. La actividad residual del PDH fue entonces terminada mediante la adición de sustratos (2.5mM coenzima A, 2.5mM tiamina pirofosfato (cocaborxilasa), 2.5mM de piruvato de sodio, 6mM NAD en un volumen total de 80ul y las placas fueron incubadas por 90 minutos a temperatura ambiente. La producción de NAD (NADH) reducido fue establecido mediante densidad óptica medida a 340nm usando un espectrofotometro de lectura de placa. El ED₅₀ para un compuesto de prueba fue determinado de la manera usual usando resultados a partir de 12 concentraciones del compuesto.

(b) La elevación *in vitro* de actividad PDH en células primarias aisladas

Esta prueba o ensayo determina la habilidad de los compuestos para estimular la oxidación de piruvato en los hepatocitos primarios de las ratas. Los hepatocitos fueron aislados mediante el procedimiento de digestión de colagenasa en dos pasos que aparece descrito por Seglen (Methods Cell Biology (1976)13,29-33) y colocado en seis (6) placas cultivo tipo pozo (Falcon Primaria) a 600000 células viables por pozo dentro de un Medio Modificado Eagles de Dulbecco (DMEM, Gibco BRL) con un contenido 10% suero de feto de ternera (FCS), 10% penicilina /estreptomicina (Gibco BRL) y 10% de amino acidos no esenciales (NEAA, Gibco BRL). Luego de 4 horas de incubación a 37°C en 5%CO₂, el medio fue reemplazado con un Medio Mínimo Esencial (MEM, Gibco BRL) con un contenido NEAA y penicilina/estreptomicina como se indicó anteriormente en adición a 10nM de dexametasona y 10nM de insulina.

Las siguientes células día fueron lavadas con solución salina con buffer de fosfato (PBS) y el medio fue reemplazado con 1ml de solución de Krebs con buffer HEPES (25mM HEPES, 0.15M cloruro de sodio, 25mM de carbonato sódico-hidrógeno, 5mM de cloruro de potasio, 2mM de cloruro de calcio, 1mM sulfato de magnesio, 1mM fosfato potásico de hidrógeno) que contiene el compuesto a ser ensayado a la concentración

requerida en 0.1%DMSO. Los pozos de control contenían únicamente 0.1%DMSO y una respuesta máxima fue determinada usando un tratamiento de 10 μ M de un compuesto activo conocido. Luego de un período de preincubación de 40 minutos a 37°C en 5%CO₂, las células fueron pulsadas con piruvato de sodio hasta una concentración final de 0.5mM (que contenían ¹⁴C piruvato de sodio (producto Amersham CFA85) 0.18Ci/mole) por 12 minutos. El medio fue luego removido y transferido a un tubo el cual fue sellado en forma inmediata con un bung que contenía un pozo central suspendido. El absorbente dentro del pozo central fue saturado con 50%feniletilamina, y CO₂ e el medio liberado mediante la adición de 0.2 μ l 60% (w/v)ácido perclórico (PCA). El ¹⁴CO₂ liberado que se encontraba atrapado en el absorbente fue determinado mediante el conteo líquido de centellos. El ED50 para un compuesto de prueba fue determinado de la manera usual usando los resultados tomados de 7 concentraciones del compuesto.

(b) La elevación *in vivo* de la actividad PDH

La capacidad de los compuestos para incrementar la actividad de PDH en los tejidos pertinentes de las ratas puede ser medido usando el test descrito aquí adelante. Típicamente un aumento en la proporción de PDH en su forma activa, no fosforilada puede ser detectada en el músculo, el corazón, el hígado y en el tejido adiposo luego de tan solo una administración de un compuesto activo. Esto puede hacer que conduzca a una disminución en la glucosa de la sangre después de la administración reiterada del compuesto. Verbigracia una sola administración del DCA, un compuesto que es conocido por ser capaz de activar el PDH mediante la inhibición de la cinasa PDH (Whitehouse, Cooper y Randle (1974) Biochem. J. 141,761-774) 150 mg/kg, de forma intraperitoneal, hizo aumentar la proporción de PDH en su forma activa (Vary et al.(1988) Circ. Shock 24,3-18) y después de la administración reiterativa resultó en una disminución importante en la

glucosa del plasma (Evans y Stacpoole (1982) Biochemistry. Pharmacol. 31,1295-1300).

Los grupos de ratas (rango de peso 140-180g) son tratadas con una sola dosis o con dosis múltiples del compuesto de interés mediante alimentación por sonda oral en un vehículo adecuado. Un grupo de control de ratas es tratado únicamente con vehículo. En un momento fijo después de la administración final del compuesto los animales son anestesiados terminalmente, los tejidos son removidos y congelados dentro de nitrógeno líquido. Para la determinación de la actividad PDH, muestras de músculo son interrumpidas bajo nitrógeno líquido con antelación a su homogenización por una explosión de treinta segundos dentro de un homogenizador Polytron en 4 volúmenes de un buffer que contiene 40mM de fosfato de potasio pH 7.0, 5mM EDTA, 2mM DTT, 1% Triton X-100, 10mM de piruvato de sodio, 10 microM de cloruro de fenilmetilsulfonil (PMSF) y 2ug/ml cada uno de leupeptina, pepstaina A y aprotinina. Los extractos son centrifugados antes de ensayarlos. Una porción del extracto es tratado con fosfatasa PDH la cual es preparada a partir de corazones de cerdos mediante el método de Siess y Wieland (Eur. J. Biochem (1972) 26,96): 20ul extracto, 40ul de fosfatasa (1:20 dilución), en un volumen final de 125 microlitros que contienen 25mM de cloruro de magnesio, 1mM de cloruro de calcio. La actividad de la muestra no tratada es comparada con la actividad del extracto defosforilado que ha sido preparado de esa manera. La actividad PDH es ensayada por el método de Stansbie et al., (Biochemistry J. (1976) 154,225). Cincuenta (50) micro litros de extracto son incubados con 0.75mM NAD, 0.2mM CoA, 1.5mM de epirofosfatasa de etiamina (TPP) y 1.5mM de piruvato de sodio en la presencia de 20microgramos/mililitro p-(p-amino-fenilazo)ácido benzeno sulfónico (AABS) y 50 mU/ml de transferasa de arilamina (AAT) en un buffer conteniendo a 100mM tris(hidroximetil)aminometano, 0.5mM EDTA, 50mM de fluoruro de sodio, 5mM 2-mercaptoetanol y 1mM de

458

cloruro de magnesio pH7.8. El AAT se prepara a partir de hígados de palomas mediante el método de Tabor *et al.* (J. Biol. Chem. (1953) 204,127), la tasa de formación del acetyl CoA es determinada por la tasa de reducción de AABS la cual viene indicada por una reducción en la densidad óptica a 460nm.

Las muestras de hígado son preparadas por un método que en esencia es muy similar, excepto en que el piruvato de sodio es excluido del buffer de extracción y es adicionado a la incubación de fosfatasa a una concentración final de 5mM.

El tratamiento de un animal con un compuesto activo resulta en un incremento en la actividad del complejo PDH a nivel tisular o de los tejidos. Esto es indicado por un aumento en la cantidad de PDH activo (determinado por la actividad de extracto sin tratar como un porcentaje de la actividad total de PDH dentro del mismo extracto después de haberlo tratado con fosfatasa).

Según un aspecto adicional de la presente invención existe dado o suministrado una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como está definida aquí anteriormente o una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, en relación con un excipiente o transportador aceptable a nivel farmacéutico.

La composición puede venir en una forma que sea adecuada para su administración por vía oral, por ejemplo como una tableta o capsula, para su inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión) por ejemplo como una solución estéril, suspensión o emulsión, para su administración tópica por ejemplo en la forma de una pomada o crema o para su administración por el recto por ejemplo como un supositorio. A nivel general las anteriores composiciones pueden venir preparadas de una manera convencional usando los excipientes convencionales.

Las composiciones de la presente invención son presentadas de forma ventajosa en un formato de dosificación unitaria. El compuesto será administrado normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, i.e. aproximadamente 0.1-100mg/kg. Una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100mg/kg, de forma preferente 1-50 mg/kg es considerada y esta normalmente suministra una dosis efectiva a nivel terapéutico. Una dosis en formato unitario tal como lo es una tableta o cápsula usualmente contendrá, verbigracia 1-250mg de ingrediente activo.

Según un aspecto adicional de la presente invención existe suministrado un compuesto de la fórmula (I) o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de la misma tal como está definido aquí antes para su empleo en un método de tratamiento del cuerpo del ser humano o de un animal mediante terapia.

Hemos hallado que los compuestos de la presente invención elevan la actividad PDH y son por ende de interés debido a sus efectos reductores en la glucosa sanguínea.

Una característica adicional de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) y de las sales que son consideradas como aceptables a nivel farmacéutico o en ésteres hidrolisables *in vivo* del mismo para su uso como medicamento.

De forma conveniente este es un compuesto de la fórmula (I), o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo, para su uso como un medicamento para provocar una elevación de la actividad PDH en un animal de sangre caliente tal como en un ser humano.

De forma particular este es un compuesto de la fórmula (I), o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo, para su uso como un medicamento para tratar la diabetes mellitus en un animal de sangre caliente.

61
60

En otro aspecto de la invención, de manera particular este es un compuesto de la fórmula (I), o una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo, para su uso como un medicamento para tratar la diabetes mellitus, la enfermedad periférica vascular y la isquemia del miocardio en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional de la invención existe dado el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo en la fabricación de un medicamento para ser usado en la producción de una elevación de la actividad PDH en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional de la invención existe suministrado el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo en la fabricación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de la diabetes mellitus en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Por lo tanto según un aspecto adicional de la invención existe dado el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo en la fabricación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de la diabetes mellitus, la enfermedad periférica vascular y la isquemia del miocardio en un animal de sangre caliente tal como en un ser humano.

De conformidad con una característica adicional de la invención existe dado un método para la producción de una elevación de la actividad PDH en un animal de sangre caliente, tal como en un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo tal como se encuentra definido aquí con anterioridad.

62
61

Según una característica adicional de la invención existe dado un método de tratamiento de la diabetes mellitus en un animal de sangre caliente, tal como en un ser humano, en necesidad de dicho tipo de tratamiento el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad que sea efectiva de un compuesto de fórmula(I) o de una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* de lo mismo tal como se encuentra definido aquí anteriormente.

Según una característica adicional de la invención existe suministrado un método de tratamiento de la diabetes mellitus, de la enfermedad periférica vascular e isquemia del miocardio en un animal de sangre caliente, que este en necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolisable *in vivo* del mismo tal como se encuentra definido anteriormente.

Tal como se expresó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado de una enfermedad en particular necesariamente será muy variado dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que se este tratando. De forma preferente una dosis diaria dentro del rango de 1-50mg/kg es empleada. No obstante la dosis diaria necesariamente será variada dependiendo del huésped que se esté tratando, la vía particular de administración, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. De forma respectiva la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que esté tratando a cualquier paciente en particular.

La elevación de la actividad de PDH que está aquí descrita puede ser aplicada como una única terapia o puede involucrar, en adición al tema de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Tal tipo de tratamiento en conjunto puede ser logrado por vía de la administración simultanea, -secuencial o separada de los componentes

individuales del tratamiento. Verbigracia en el tratamiento de la diabetes mellitus la quimoterapia puede incluir a las siguientes categorías principales de tratamiento:

- i) insulina;
- ii) agentes secretadores de insulina que estén diseñados para estimular la secreción de insulina (por ejemplo, el glibenclamida, tolbutamida, otras sulfonilureas);
- iii) los agentes hipoglicemiantes tales como el metformin, tiazolidinediones;
- iv) los agentes diseñados para disminuir la absorción de glucosa proveniente del intestino (por ejemplo acarbose);
- v) los agentes diseñados para tratar las complicaciones de la hiperglicemia prolongada;
- vi) otros agentes usados para tratar la acidemia láctica;
- vii) inhibidores de oxidación de ácidos grasos;
- viii) agentes reductores de lípidos;
- ix) los agentes usados para tratar la enfermedad cardíaca coronaria y la enfermedad vascular periférica tal como la aspirina, la pentoxifilina, cilostazol; y/o
- x) tiamina.

Tal como se indicó con anterioridad los compuestos definidos en la presente invención son de interés por su habilidad para elevar la actividad de PDH. Tales compuestos de la invención pueden por lo tanto ser útiles en un rango de estados de enfermedad incluyendo a la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica, (incluyendo la claudicación intermitente), la falla cardíaca y ciertas miopatías cardíacas, isquemia del miocardio, isquemia cerebral y reperfusión, debilidad muscular, hiperlipidemias, enfermedad de Alzheimer y/o aterosclerosis. De forma alterna tales compuestos de la invención pueden ser útiles en un rango de estados de enfermedades que incluyen la enfermedad periférica vascular, (incluyendo la claudicación intermitente), la falla cardíaca y ciertas

miopatías cardíacas, isquemia del miocardio, isquemia cerebral y reperfusión, debilidad muscular, hiperlipidemias, enfermedad de Alzheimer y/o aterosclerosis en especial la enfermedad periférica vascular y la isquemia del miocardio.

Adicionalmente a su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales que son aceptables a nivel farmacéutico son también unas herramientas farmacológicas útiles en el desarrollo y en la estandarización de sistemas de prueba in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de los elevadores de actividad PDH en animales de laboratorio tales como los gatos, perros, conejos, micos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda por nuevos agentes terapéuticos.

La invención será ahora ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los cuales, a no ser que se mencione algo diferente:

(i) las temperaturas están dadas en grados Centígrados (°C); las operaciones fueron efectuadas a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25°C y bajo una atmosfera de un gas inerte tal como lo es el argón;

(ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre un sulfato de magnesio anhidroso; la evaporación del solvente fue realizada usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 pascuales; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de bañado de hasta 60°C;

(iii) los medios de cromatografía significan el uso de la cromatografía flash sobre gel de silica; una capa delgada de cromatografía (TLC) fue colocada sobre unas placas de gel de silica; dónde se hace referencia a una columna de silica Mega Bond, esto quiere decir una columna que contiene 10 gramos o 20 gramos o 50g de silica del tamaño de una partícula de 40 micrones, la silica estando contenida dentro de una jeringa desechable de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenido a partir de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre comercial "Mega Bond Elut SI"; "Mega-Bond Elut" es una marca registrada; dónde se hace referencia a un

64

cartucho de Biotage se quiere indicar un cartucho que contiene silica KP-SIL ®, 60 Angstroms, tamaño de partícula 32-63 MM, suministrada por Biotage, una división de Dyax Corporation, ubicada en la dirección 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, Virginia 22902, EE.UU.;

(iv) dónde una columna Chem Elut sea mencionada, esto quiere decir un cartucho de extracción "Hydromatrix" para la adsorción de material acuoso, i.e. un tubo de propileno que contiene a un grado especial de flujo-calcinado, alta pureza, tierra inerte diatomaceaosa, pre-bufferada a un pH de 4.5 o 9.0, incorporando un material de filtración con separación de fase, usado de conformidad a las instrucciones de los fabricantes, obtenidas de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre de "Extube, Chem Elut"; "Extube" es una marca comercial registrada de la firma International Sorbent Technology Limited;

(v) dónde una columna de ISOLUTE es considerada como, que esto significa un cartucho de extracción de "intercambio de iones" para la adsorción de material básico o ácido, i.e. un tubo de polipropileno que contiene un grado especial de sorbente de intercambio de iones, alta pureza, superficiales a un pH7, incorporando un material de filtración de separación de fase, usado de conformidad a las instrucciones de los fabricantes, obtenido a partir de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre de "Extube, Chem Elut, ISOLUTE"; "Extube" es una marca comercial registrada de la firma International Sorbent Technology Limited;

(vi) a nivel general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC y los tiempos de reacción son únicamente suministrados para fines de ilustración;

(vii) los productos finales tuvieron un espectro de resonancia magnética nuclear (NMR) de protones y/o la información de espectro de masa;

(viii) los rendimientos son dados para fines ilustrativos únicamente y no son necesariamente aquellos que pueden ser obtenidos mediante el

desarrollo del proceso diligente; las preparaciones fueron repetidas si se requería de más material;

(ix) dónde estén dados, la información de NMR se da en la forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, suministrado o dado en partes por millón (ppm) con respecto a la tetrametilsilana (TMS) como un estándar interno, determinado a 300MHz usando sulfoxido dimetil perdeuterio (DMSO-d₆) como solvente a no ser que este indicado de manera contraria, otros solventes (dónde este indicado dentro del texto) incluyen al cloroformo deuterado -CDCl₃; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz; el Ar designa a un protón aromático cuando tal asignación sea efectuada;

(x) los símbolos químicos poseen sus significados usuales; las unidades y los símbolos del SI son usados;

(xi) las presiones reducidas se dan como presiones absolutas en pascales (Pa); las presiones elevadas están dadas como indicadores de presión en barras;

(xii) las proporciones de solvente están dados en volumen: términos de volumen (V/V);

(xiii) el espectro de masa (MS) se operó con una energía de electrones de 70 voltios de electrón en el modulo de la ionización química (CI) usando una prueba o medidor de exposición directa; dónde la ionización indicada estuvo afectada por el impacto de electrones (EI), el bombardeo rápido de átomos (FAB) o electrochorro (ESP); los valores para m/z están dados; a nivel general, únicamente los iones que indican la masa padre son reportados y a no ser que este mencionado de forma contraria el valor citado es (M-H);

(xiv) Oxone es una marca registrada de la firma E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc., y hace referencia al peroximonosulfato de potasio;

(xv) Las siguientes abreviaturas son empleadas:

Eter	dietil eter;
DMF	N,N-dimetilformamida;
DMA	N,N-dimetilacetamida;
TFA	ácido trifluoroacético;
NMP	N-metilpirrolidin-2-uno
SM	material de arranque;
DMSO	dimetilsulfoxido;
EtOAc	etil acetato;
MeOH	metanol;
EtOH	Etanol;
DCM	diclorometano; y
THF	tetrahidrofurano; y

(xvi) dónde la estereoquímica (R) o (S) sea citada al inicio de un nombre, a no ser que sea clarificado más detalladamente , se debe entender que la estereoquímica allí indicada hace referencia al centro $\text{-NH-C(O)-C}^*(\text{Me})(\text{CF}_3)(\text{OH})$ tal como está reseñado en la fórmula (I).

Ejemplo 1

(R)-N-(2,3-Dicloro-4-etilsulfinilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

t-Butil peróxido de hidrógeno (2.4 ml de una solución de 5.5M en decano) se adicionó a una solución de (R)-N-[2,3-dicloro-4-etilsulfanilfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 1) (0.23 g) y d-10-ácido camforsulfónico (0.018 g) en cloroformo (10 ml) y la mezcla fue revuelta o batida por 18 horas. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una columna Elut de gel de silica Mega Bond eluyendo con 0-50% EtOAc/isohexano para arrojar el compuesto del título (0.22 g) como un solido blanco. El NMR (CDCl_3 +1 gota de DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H), 1.71

67

(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);m/z:376.

Ejemplos 2-8

Al seguir el procedimiento del Ejemplo 1 y al usar los materiales de arranque adecuados los siguientes compuestos fueron fabricados .

Ej e.	Compuesto	NMR	M7z	SM
2 ¹	(R) N-[4-metilsulfinil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidrxi-2-metil-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	Meth 12
3 ¹	(R)-N-[4-etilsulfinil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 27
4 ²	(R)-N-[4-etilsulfinil-3-yodo-2-clorfenil]-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 28
5 ¹	(R)-N-[4- metilsulfinil-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-triflouoropropanamida	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 33
6 ³	(R)-N-[2-cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-	1.61 (s, 3H), 2.83-3.02 (m, 6H), 3.38 (s, 3H),	461	Ex 72

	(metil-sulfonil)fenil [-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	4.19-4.28 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.95		
7 ⁴	(R)-N-[2-cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-etilsulfonil]fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.13 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 6H), 3.43-3.50 (q, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	475	Ex 65

8 ³	(R)-N-[2-cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.17-1.25 (m, 6h), 1.62 (s, 3H), 2.87 (brm, 6H), 3.71-3.80 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 9.95 (brs, 1H)	489	Ex 73

¹ El producto obtenido mediante adición de DCM al residuo después de la evaporación seguido por filtración.

² El producto era una mezcla de dos (2) diaestereoisómeros, el Ejemplo 4 es el diaestereoisómero menos polar.

³ El residuo fue purificado sobre un cartucho de sílica Biotage 8g eluyendo 3% MeOH/DCM.

⁴ El residuo fue purificado sobre un cartucho Biotage de sílica 8g eluyendo 10% MeOH/EtOAc.

Ejemplo 9

(R)-N-(2,3-Dicloro-4-etilsulfonilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El peróxido de hidrógeno (15 ml de un 30 wt. % solución en agua) fue adicionado a una solución (R)-N-[4-etilsulfanil-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 1) (1.88 g) en ácido glacial acético (26 ml) y la mezcla fue calentada a 95°C por 1.5 horas luego enfriada. EtOAc (200ml) fue adicionado y la mezcla fue lavada con una solución saturada y acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio (4X200 ml) y agua cargada de sal (250 ml) y luego fue secada. El material volátil fue removido mediante la evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía elucente con 0-50% EtOAc/isohexano para darle al título del compuesto (1.71 g) como un solido 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 10-26

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y usando los materiales de arranque adecuados se prepararon los siguientes compuestos:

Eje	Compuesto	NMR	m/z	SM
10	(R)-N-(3-acetamida-2-cloro-4-[4-fluorofenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-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), 9.9 (brs, 1H)	481	Meth 11
11	(R)-N-(2-cloro-3-fluoro-4-{4-fluorofenilsulfonil}fenil)-2-hidroxi-2-metil-	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)	442	Meth 2

7/30

	3,3,3-trifluoropropanamida			
12	(R)-N-[4-(2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida)-2,3-diclorfenil]-2-hidroxi-etil-sulfonil	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)	408	Ex 44
13	(R)-N-[4-(2-hidroxi-n-butyl-sulfonil)-2,3-diclorfenil]-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 34
14	(R)-N-(4-metil-3-fluoro-2-clorfenil)-2-hidroxi-2-metil-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
15	(R)-N-(4-etilsulfonil-3-fluoro-2-clorfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	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 27

16	(R)-N-(4-etilsulfonil-3-Yodo-2-clorfenil)-2-hidroxi-2-metil-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	Ex 4

72
71

17	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 36
18	(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoro propanamida	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
19	(R)-N-[2-metil-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-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)	422	Meth 43
20	(R)-N-(2-metil-3-cloro-4-[4-fluorofenil]sulfonilfenil)-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 44
21	(R)-N-(2-metil-3-fluoro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoilo-fenil]sulfonilfenil)-2-hidroxi-metil-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	Meth 52

73
72

22	(R)-N-[2-cloro-3-(1,1-dioxotiomorfolino)-4-(metilsulfonyl) fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3h), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.89-4.01 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	477	Ex 72
23	(R)-N-[2-cloro-3-(1,1-dioxotiomorfolino)-4-(etilsulfonyl)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 6H), 3.42-3.49 (q, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	491	Ex 65
24	(R)-N-[2-cloro-3-(1,1-dioxotiomorfolino)-4-(isopropilsulfonyl) fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.19-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 6H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	505	Ex 73
25	(R)-N-{2-fluoro-3-cloro-4[4-(N,N-dimetilcarbamoyl)fenilsulfonyl]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (s, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.2 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	495	Met 37

70 73

26	(R)-N-{2,3-difluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.55 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.80-7.95 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.10 (brs, 1H)	481 (M+H) ⁺	Meth 14
----	--	--	------------------------	---------

Ejemplo 27

(R)-N-(2-Cloro-4-etilsulfonil-3-hidroxifenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Siguiendo el procedimiento del Método 1 usando 2-cloro-4-etilsulfonil-3-hidroxiamilina (Método 9) como material de arranque el título compuesto fue obtenido (en 10% rendimiento) como un solido.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 28

(R)-N-[2-Cloro-4-etilsulfonil-3-metilsulfanilfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3- trifluoropropanamida

Tiolato de metano de sodio (0.16 g) fueron adicionados a una solución revuelta de (R)-N-[2,3-dicloro-4-etilsulfonilfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 9) (0.60 g) en DMA anhidroso (10 ml). La mezcla de reacción fue calentada bajo un reflujo durante 3 horas y luego más tiolato de metano de sodio (0.27 g) fueron agregados y el calentamiento se continuó por unas 18 horas más. Se dejo que la mezcla de reacción se enfriara, el EtOAc (150 ml) fueron adicionados, y la mezcla fue lavada con agua cargada de sal (4 X 100 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado sobre una columna Mega Bond Elut de gel de silica que elucidaba con 0-40%

71 74

EtOAc/isohexano para producir como resultado el título del compuesto (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.

Ejemplo 29

(R)-N-{3-Acetamido-2-cloro-4-[2-hidroxietilamino)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3,-trifluoropropanamida

(R)-N-{3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (683 mg) (Ejemplo 10), etanolamina (177 mg, 2 eq) y acetonitrilo (6 ml) fueron revueltos y calentados (85°C) bajo argón por 24 horas. El solvente fue removido y la goma residual fue redisuelta en MeOH (10ml) y vertida sobre la silica desactivada (5 g). Esta fue concentrada para brindar un polvo de libre flotación el cual fue transferido a la parte superior de una columna ISOLUTE (50 g silica). Esta fue cromatografiada, elucidando con MeOH/DCM para producir el compuesto del título (247 mg) en la forma de un sólido de color café. 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 (brs,1H), 7.44 (d,2H), 8.06 (d,1H), 8.29 (d,1H), 9.61 (brs,1H), 9.82 (brs,1H); m/z 524 (M+h)⁺.

Ejemplo 30

(R)-N-[2-Cloro-3-(2-hidroxietilamino)-4-(4-fluorofenilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3, trifluoropropanamida

Etanolamina (47 mg, 2.5 eq) fueron adicionados a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-fluoro-4-{4-fluorofenilsulfonil} fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 11) (135 mg) e NMP (1 ml) y la mezcla fue revuelta y calentada (baño de aceite 120°C) bajo argón por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y partida entre una solución

76
75

acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y éter (3 x 20 ml). Los extractos de éter combinado fueron lavados con agua (50 ml), secados y concentrados para producir una goma. El residuo fue disuelto en MeOF/DCM y cargado sobre sílice desactivada (1g). Fue luego concentrado para dar un polvo de libre flotación el cual fue esparcido sobre una columna ISOLUTE (10 g sílice) y cromatografiado eluciando con EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (50 mg) en la forma d euna goma. NMR:1.65 (s,3H), 3.2 (m,2H), 3.42 (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 (brs,1H); m/z:483.

Ejemplo 31

(R)-N-{2-Cloro-3-(2-hidroxietilamino)-4-[-(2-hidroxietilamino)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamide

El compuesto del título fue también aislado de la mezcla obtenida en el Ejemplo 30 como una espuma amarilla. NMR (400 MHz):1.6 (s,3H), 3.2 (m,4H), 3.52 (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 (brs,1H); m/z:524.

Ejemplos 32-39

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 30 y empleando los materiales de arranque adecuados se prepararon los siguientes compuestos:

Ej	Compuesto	NMR	M/z	SM
32	(R)-N-{2-cloro-3-(2-hidroxi-etilamino)-4[4-(N,N-dimetil-	1.60 (S, 3h), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.15 (m, 2H), 3.35-3.4	536	Ex 18

	carbamoil)fenilsulfonil] fenil}-2-hidroxi-2- metil-3,3,3- trifluoroprpanamida	(m, 2H), 4.9 (dd, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.60 (d,2H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 9.9 (s, 1H),		
33	(R)-N-{2-Cloro-3- (2,3- dihidroxi-propilamino)- 4-[4-(N,N- dimetilcarbamoil)fenil- sulfonil]fenil}-2- hidroxi-2-metil- trifluoropropanamida	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), 5.95-6.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H); 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.85 (s, 1H)	566	Ex 18
34	(R)-N-{2-Cloro-3-(2- dimetil- aminoetilamino)-4-[4- (N,N- dimetilcarbamoil)fenil- sulfonil]fenil}-2- hidroxi-2-metil-3,3,3- trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.22-3.25 (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 18
35	(R)-N-{2Cloro-3-(2- metoxi-etilamino)-4-[4- (N,N- dimetilcarbamoil)fenils ulfonil]fenil}-2- hidroxi-2-metil-3,3,3- trifluoropropanamida.	(CDCl ₃): 1.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.1 (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),	550	Ex 18

77

		8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)		
36	(R)-N-{2-Cloro-3-tiomorfolino-4-[4-(N,N-dimetil-carbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Ex 18
37	(R)-N-(2-metil-3-cloro-4-[4-(2-hidroxi-etilamino)fenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (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 20
38	(R)-N-{2-metil-3-(2-hidroxi-etilamino)-4-[4-(N,N-dimetil-carbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	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 21
39	(R)-N-{2-fluoro-3-(2-metoxi-etilamino)-4-[4-(N,N-dimetil-carbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 4H), 6.15 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.80 (s,	534	Ex 26

75 78

	trifluoropropanamida.	1H), 7.90 (d, 2H), 9.65 (brs, 1H)		
--	-----------------------	--------------------------------------	--	--

Ejemplo 40

(R) – N- [2-Cloro-3-fluoro-4-{4-fluorofenilsulfonil} fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 11) (222 mg) se hizo reaccionar con metiltiolato de sodio (62 mg) en NMP (2 ml) a 120°C bajo argón por 18 horas. La mezcla de reacción enfriada fue fraccionada entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y éter (40 ml), la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con más éter (2x40ml). Los extractos combinados de éter fueron lavados con agua (30ml), secados y concentrados para producir un sólido amarillo (242 mg) el cual era una mezcla de los tres (3) compuestos. El sólido fue revuelto y calentado (100°C) en ácido glacial acético (2 ml) y peróxido de hidrógeno (100 vol, 0.42 ml) bajo argón por 80 minutos. La mezcla de reacción fue fraccionada entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica fue lavada con agua (20 ml), secada y concentrada para producir una goma. El residuo fue disuelto en DCM y cargado sobre un cartucho de Biotage (40g de sílice), lavado con 50% EtOAc/isohexano para dar el compuesto del título (42 mg) en la forma de 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 (brs, 1H); m/z 502.

Ejemplos 41-42

Los otros compuestos aislados de la anterior mezcla son mostrados en la siguiente tabla:

Ej.	Compuesto	NMR (CDCl ₃ +una gpta DMSO; 500Mhz)	M/z	SM

41	(R)-N-[2-Cloro-3-fluoro-4-(4-mesilfenilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	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 (brs, 1H)	502	Ex 11
42	(R)-N-[2-Cloro-3-mesil-4-(4-mesilfenilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.89 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H)	562	Ex 11

Ejemplo 43

(R)-N-[4-Etilsulfonil-3-metilsulfonil-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución revuelta de (R) -N-[4-etilsulfonil-3-metilsulfonil-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 28) (0.636 g) en DCM se le agregó ácido meta-cloroperoxibenzoico (0.17 g). Después de 1 hora a temperatura ambiente una porción adicional de ácido meta-cloroperoxibenzoico (0.14 g) fue adicionada y se siguió con la agitación a temperatura ambiente por 16 horas. Se adicionó ácido meta-cloroperoxibenzoico (0.08 g) de más y luego de 30 minutos se adicionó una solución (50 ml) de carbonato de hidrógeno de sodio. La capa orgánica fue separada, secada y se removió el material volátil mediante evaporación. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut (20 g) lavándola con 10-80% EtOAc/isohexano para dar el compuesto del título (0.55 g) como una espuma blanca. NMR:1.19 (t,3H), 1.62 (s, 3H), 3.14(s,3H), 3.52-

77 8/80

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 44-48

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 y empleando los materiales de arranque adecuados se hicieron los siguientes compuestos.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
44	(R)-N-[2,3-dicloro-4-(2, hidroxietilsulfinil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(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 54
45	(R)-N-{2-Cloro-4-etilsulfonil-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoyl)fenilsulfinil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Ex 51
46	(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoyl)fenilsulfinil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-	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	479	Meth 5

281

	trifluoropropanamida	(d, 1H), 9.95 (s, 1H)		
47	(R)-N-[2,3-dicloro-4-mesil-fenil]-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 33

Ejemplo 48

(R)-N-(4-Mesil-3-metilsulfanil-2clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3,-trifluoropropanamida

El tiolato metano de sodio (48 mg) fue adicionado a una solución desoxigenada de (R)- N-[4-mesil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamide (Ejemplo 14) (0.20 g) en NMP anhidroso (1 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 120°C bajo argón durante toda la noche. Se agregó más cantidad de tiolato de metano (50 g) y se continuó con el calentamiento por 2 horas y se permitió que la mezcla se enfriara durante al noche a temperatura ambiente. El cloruro de amonio saturado (50 ml) fue agregado y la mezcla fue extraída dentro del éter (4 x 50 ml). Los extractos de éter fueron combinados, lavado con agua cargada de sal (50 ml) y secados. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre un cartucho Biotage de gel de sílice de 8g lavado con 3:7 EtOAc/isohexano para producir 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 49

(R)-N-[4-Etilsulfinil-3-metilsulfanil-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El compuesto del título fue preparado a partir de (R)-N-[etilsulfinil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 3) (0.223 g) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 48 para

2382

producir el compuesto del título como un sólido blanco (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.

Ejemplo 50

(R)-N-{2-Cloro-3-(2-hidroxietiltio)-4-[N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Al (R)- N-{2-cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 18)(600 mg), como una solución en NMP (5ml), se le agregó 2-hidroxietanetiol (0.1 ml) y metóxido de sodio (0.65 g), y la mezcla de reacción fue calentada a 120°C durante toda la noche bajo una atmósfera de argón. La solución fue diluida con agua cargada de sal saturada y extraída con éter (3 x 30 ml). Los extractos de éter fueron combinados y secados. El material volátil fue removido mediante evaporación y purificado por cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut (20 g sílice) lavándola con hexano/EtOAc para que arrojará el compuesto del

Título como un sólido blanco (60mg,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 51

(R)-N-{4-Etilsulfonil-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfanil]-2-clorofenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución agitada de (R)-N-[4-etilsulfonil-3-(4-carboxifenilsulfanil)-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 59) (0.64 g) en DCM (20 ml) y DMF (3

gotas) se les agregó cloruro de oxalil (0.25 ml). La mezcla de la reacción se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche. El material volátil fue evaporado y los residuos fueron redissueltos en DCM (20 ml) y la dimetilamina (1 ml, 5.6 M solución EtOH) fue adicionada. Se permitió que la mezcla se agitara durante la noche a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó HCl (2M, 50 ml) y la fase orgánica fue separada, secada y el material volátil fue removido por evaporación. Los residuos fueron purificados mediante cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut (50 g sílice) con 1-3% MeOH/DCM para producirle al compuesto del título una especie de espuma café (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 52-60

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 y usando los materiales de arranque adecuados se hicieron los siguientes compuestos.

Ej.	Compuesto	NMR	M/z	SM
52	(R)-N-{2-Cloro-3-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil-sulfanil]-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 76
53 ¹	(R)-N-{2-metil-3-cloro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-	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),	491	Meth 60

81/84

	trifluoro propanamida.	10.01 (brs, 1H)		
54	(R)-N-{2-metil-3-bromo-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoro propanamida.	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 61
55 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(N-etilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 66
56 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(N-etil-N-metilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 66
57 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il-carbonil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 66
58 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(N-metilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-	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 66

	hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.			
59 ²	(R)-N-{2.3-dicloro-4-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil-sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 66
60 ²	R)-N-{2.3-dicloro-4-[4-(morfolinocarbonil)fenil-sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-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	Meth 66

1 Resultó un aceite después de efectuar la cromatografía. Este fue disuelto en EtOAc y lavado con agua, con una solución de agua bien cargada de sal y secada. El material volátil fue removido por evaporación y los residuos fueron triturados con éter.

2 Los residuos fueron cromatografiados usando solventes graduados de EtOAc/hexano.

Ejemplo 61

(R)-N-{2Cloro-3-amino-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil]sulfonilfenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregaron hierro (324 mg) y ácido hidroclico concentrado (1 gota) a una suspensión de (R)-N-{2-cloro-3-nitro-4-[N,N-dimetilcarbamoilo)fenil]sulfonilfenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 63) (305 mg) en agua (0.25 ml) y EtOH (1ml). La mezcla fue agitada por 1.5 horas a 75°C y se le permitió enfriar a

82/86

temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ saturado (10 ml) y la solución fue extractada con EtOAc (100 ml). Los extractos fueron lavados con agua bien cargada de sal (40 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación. La reacción no había llegado a su culminación, así que hierro adicional (324 mg) y concentrado de ácido hidroclicórico (3 gotas) fueron agregados a una suspensión de los residuos en agua (0.25 ml) y EtOH (1 ml). La mezcla fue agitada durante 3 horas a 75°C. Después de haber dejado enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el NaHCO₃ saturado (10 ml) fue adicionado y la solución fue extractada con EtOAc (100 ml). Los extractos fueron lavados con agua de mar o salmuera (40 ml) y secados. El material volátil fue removido mediante la evaporación para producir una espuma. Esta fue purificada mediante cromatografía sobre una gel de sílice, lavado con 4% MeOH en DCM para producir 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.

Ejemplo 62

(R)-N-[4-{2-Aminopirid-6-ilsulfonil}-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[4-{2-Nitropiridil}-6-sulfonil-2,3,diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 71) (220 mg,0.45 mmol) fue agitado y calentado a 75°C por 1 hora con polvo de hierro (272 mg), EtOH (0.3 ml), agua (0.11 ml) y una gota de concentrado de HCl. La mezcla de reacción fue dejada que enfriara a temperatura ambiente, y la mezcla se hizo básica con una solución saturada de Na₂CO₃. Se adicionó EtOAc y la mezcla fue filtrada a través de un lecho de tierra de diatomeas y lavada a fondo con agua/ EtOAc. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera, vertidas sobre una columna Chem Elut y lavadas con EtOAc. La purificación se logró con una columna Mega Bond Elut y con un solvente graduado 10-80% EtOAc/hexano para que arrojara el compuesto del título

87

(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.

Ejemplo 63

(R)-N-(2-Cloro-3-nitro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoylfenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El cloruro de oxalil (0.07 ml) y DMF (2 gotas) fueron adicionados a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxilfenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (método 62) (260 mg) en DCM (15 ml). La mezcla fue agitada por 16 horas a temperatura ambiente. El material volátil fue removido por evaporación y los residuos fueron disueltos en DCM (15 ml). La dimetilamina en EtOH (5.6M, 0.6 ml) fue agregada y la solución fue agitada por 16 horas a temperatura ambiente. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue fraccionado entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 ml) y secada. El material volátil fue removido por evaporación para producir 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.

Ejemplo 64

(R)-N-[2-Cloro-(3-acetilpiperazin-1-il)-1-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[2-Cloro-3-fluoro-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 15; 2.0 g) fue adicionado a una solución de 1-acetilpiperazina (2.0 g, 3eq) en NMP anhidroso (3 ml) bajo argón y las mezclas fueron agitadas y calentadas a 147°C por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y fraccionada entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml) y éter (4 x 200 ml). Los extractos de

éter combinados fueron lavados con salmuera (200 ml), secados y concentrados para producir una goma. Los residuos fueron purificados por cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut (50 g) lavandose con 0-4% MeOH/DCM para darle título al compuesto (0.895 g) como una espuma blanca. NMR: 1.14 (t,3H), 1.61 (s,3H), 2.05 (s,3H), 2.75-2.82 (m,1H), 2.94 (brn,2H), 3.25-3.44 (m,3H), 3.47-3.56 (q,2H), 3.85 (d,1H), 4.39 (d,1H), 7.94 (d,1H),8.07 (brs,1H),8.26 (d,1H),9.94 (brs,1H); m/z:484.

Ejemplos 65-76

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64 y usando los materiales de arranque adecuados los siguientes compuestos fueron fabricados..

65 ¹	(R)-N-{2-cloro-3-tiomorfolino-4-(etilsulfonil)fenil[-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.67.3.71 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	459
66 ^{2,3}	(R)-N-{2-cloro-3-(2-hdroxi-etilamino)4-etilsulfonil)fenil-2hidroxi-2metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.10 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 5.97 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.06 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H)	417
67 ^{4,5}	(R)-N-[2-cloro-3-benzilamino-4-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(CDC1 ₃) 1.07 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.64-2.71 (q, 2H), 3.72 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 6.02 (t, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)	463
68 ^{6,7}	(R)-N-[2-cloro-3-	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.36-	430

2089

	(carbamoil-metilamino)-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	3.41 (q, 2H), 4.08 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.06 (brs, 1H), 9.88 (brs, 1H)	
69 ^{8.9}	(R)-N-[2-cloro-3-(1-(4-acetil)piperazinil)-4-(metilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.98 (brm, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.54 (m, 3H), 3.85 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	470
70 ^{3.8}	(R)-N-[2-cloro-3-morfolino-4-(metilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.61 (s, 3H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	429
71 ^{8.10.11}	(R)-N-[2-cloro-3-(2-metoxi-etilamino)-4-(metilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.61 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 4H), 5.88 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H)	417
72 ^{8.12}	(R)-N-[2-cloro-3-tiomorfolino-4-mesilfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	445

87/90

73 ^{12,13}	(R)-N-[2-cloro-3-tiomorfolino-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.17-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H) 3.61-3.71 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H)	473
74 ^{13,14}	(R)-N-[2-cloro-3-(4-acetil-piperazin-1-il)-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.17-1.24 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.94 (brm, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	498
75 ^{3,13}	(R)-N-[2-cloro-3-morfolino-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.16-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H) 3.54-3.67 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	457
76 ^{10,11,13}	(R)-N-[2-Cloro-3-(2-metoxietilamino)-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3,-trifluoropropanávide	1.15-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 4H), 4.06-4.12 (m, 1H), 5.98 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H),	445

88 92 91

- ¹. Los residuos fueron cromatografiados usando 0-50% EtOAc/isoheaxano como eluyente
- ². Etalonamina (1.5 eq) fue usada a 120°C por 3 horas
- ³. Los residuos se purificaron sobre un cartucho de sílice Biotage 8g eluyendolo con 1:1 tOAc/isoheaxano
- ⁴. Benzilamina (1.5 eq) fue usada a 110°C por 3 horas
- ⁵. Los residuos se purificaron usando 0-40%EtOAc/isoheaxano como eluyente.
- ⁶.El hidrocloreuro de glicinamida (3 eq) y la trietilamina (3 eq) fueron usados a 120°C por 24 horas
- ⁷.Los residuos se purificaron sobre un cartucho Biotage de sílice 8 g eluyendolo con EtOAc
- ⁸. Material de Arranque: Ejemplo 14
- ⁹. Después de la cromatografía el residuo fue filtrado a partir de EtOAc caliente
- ¹⁰. La metoxietilamina (1.5 eq) fue usada a 120°C por 3 horas
- ¹¹.Los residuos se purificaron sobre un cartucho Biotage de sílice 8 g eluyendo 40% EtOAc/isoheaxano
- ¹².Los residuos se purificaron usando 0-50% EtOAc/isoheaxano como eluyente
- ¹³.Material de arranque: Ejemplo 80
- ¹⁴. Después de cromatografía el residuo fue recrystalizado a partir del MeOH

Ejemplo 27

(R)-N-[2-Cloro-3-fenoxi-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

43
92

(R)-N-[2-Cloro-3-fluoro-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 15; 0.308 g) se adicionaron a una suspensión agitada de fenol (0.150 g) y carbonato anhidroso de potasio (0.20 g) en DMF anhidroso (2 ml). La mezcla de reacción fue llevada al calor hasta los 150°C bajo argon por 17 horas y se le dejo enfriar a temperatura ambiente. EtoAc (50 ml) fueron adicionados y la fase organica fue lavada con salmuera (4x 50 ml), separada, el material secado y volátil fue removido por evaporación. El residuo fue purificado sobre un cartucho Biotage d esílice de 8 gramos eluyendo 40% EtOAc/isoheaxano para producir el compuesto del título (0.073 g) como una espuma de color amarillo palido. NMR (CDCl₃):1.18 (t,3H), 1.69 (s,3H),3.23-3.30 (q,2H), 3.48 (s,1H), 6.78 (d,2H), 7.02 (t,1H),7.24(t,2H), 7.97 (d,1H), 8.50 (d,1H),9.24 (brs,1H); m/z:450.

Ejemplo 78

(R)-N-[2-Cloro-3-metoxi-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El compuesto del título fue preparado a partir del 2-cloro-3-metoxi-4-etilsulfonilarina (Metodo 10) de conformidad con el procedimeitno descrito en el Método 11 en 19% d erendimiento como un solido blanco.NMR (CDCl₃):1.15(t,3H), 1.71 (s,3H), 3.27-3.34 (q,2H),3.57 (s,1H), 3.98 (s,3H), 7.81 (d, 1H), 8.36 (d,1H), 9.24 (s,1H); m/z:388.

Ejemplo 79

(R)- N-[2-Cloro-3metilsulfanil-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El tiolato de metano de sodio (0.309 g) fue adicionado a una solución agitada de (2R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 80;0.862 g) en 1-metil-2-pirrilidinona (3 ml). La mezcla de la reacción fue llevada al calor a

128°C por 20 horas. La mezcla de reacción se le permitió enfriarse, se le adicionó EtOAc (100 ml), y la mezcla fue lavada con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación para dejar un aceite. Este fue disuelto en éter (100 ml) y lavado con salmuera (50 ml). El material volátil fue removido mediante evaporación para dejar una espuma que fue recristalizada a partir del EtOAc/hexano para darle al compuesto del título (0.495 g) como un sólido. NMR: 1.20 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.39 (d, 1H); m/z 418.

Ejemplo 80

(2R)-N-[2-Cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El peróxido de hidrógeno (100 vols., 20 ml) se adicionó a una solución de (2R)-N-[2-cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Metodo 80; 1.21 g) en ácido glacial acético (20 ml) y la mezcla fue agitada por 4 horas y media a 100°C. Se le dejó enfriar a temperatura ambiente y el material volátil se removió mediante evaporación. La parte residual se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó y el material volátil se removió por evaporación para producir el compuesto del título (1.196 g) como un sólido. NMR: 1.20 (d, 6H), 1.60 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); m/z 390.

Ejemplo 81

(R)-N-{2-Cloro-3-metilsulfanil-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoylo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Una mezcla de (R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoylo)fenilsulfonilo]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (ejemplo 18; 300 mg, 0.6 mmol), tiolato de metano de

sodio (135 mg) en DMA (5 ml) fue agitado durante la noche a 100°C, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y fue fraccionada entre agua/EtOAc. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y secadas haciendo verter hacia debajo de una columna Chem Elut y eluyendo con EtOAc. Al dejar quieto 110 mg de cristales incoloros en forma de agujas del compuesto del título fueron formados y filtrados hacia fuera y lavados con hexano. NMR: 1.6 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H); m/z 523.

Ejemplo 82

(R)-N-{2-Cloro-3-metilsulfanil-4-[N-metil-N-etilcarbamoilo]fenil-sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)- N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-metil-N-etilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 83; 290 mg, 0.57 mmol) se hizo reaccionar con tiolato de metano de sodio (1.5 mmol) de conformidad a 1 procedimiento del Ejemplo 81. El residuo fue purificado por cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut eluyendo con 00% EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (220 mg) como un sólido blanco. NMR: 1.1 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.9 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z 537.

Ejemplo 83

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[(N-metil-N-etilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Una mezcla de (R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[N-metil-N-etilcarbamoilo]fenilsulfanil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-

3,3,3.trifluoropropanamida (Método 85; 370 mg, 0.77 mmol), ácido glacial acético (5 ml) y peróxido de hidrógeno (1.8 ml) fue agitado a 95°C por 3 horas y se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. La solución fue extractada con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera y luego vertida dentro de una columna Chem Elut y luego eluido con EtOAc para producir el compuesto del título (400 mg) como un sólido blanco. NMR: 1.2 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (t, 1H), 8.2 (d, 1H); m/z 509.

Ejemplo 84

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-etilcarbamoilo) fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-etilcarbamoilo)fenilsulfanil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (método 86; 90 mg), ácido glacial acético (1.3 ml) y solución de peróxido de hidrógeno (0.45 ml) fue calentada con agitación a 95°C por 3 horas. La mezcla de la reacción se le dejó enfriar a temperatura ambiente, y fue extractada con EtOAc. Las capas orgánicas fueron lavadas con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada y lavada con agua luego secada al hacerla verter sobre una columna Chem Elut y eluyéndola con EtOAc. La solución resultante fue evaporada para su secado y los residuos fueron purificados mediante cromatografía sobre una columna Bond Elut eluyendo con 20-70% EtOAc/hexano para dar como resultado el compuesto del título (80 mg) como un sólido blanco. NMR: 1.1 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 8.1 (m, 6H), 8.7 (s, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z 495.

Preparación de los Materiales de Arranque

Los materiales de arranque para los Ejemplos anteriores se consiguen bien sea a nivel comercial o se pueden preparar de forma facil por los metodos estándar usando materiales conocidos. Verbigracia la ssiguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de alunos de los materiales de arranque usados en las anteriros reacciones.

Método 1

(R)-N-(2,3-Dicloro-4-etilsulfanilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El cloruro de oxadil (0.75 ml) fue adicioando a una suspensión agitada de (R)-(+)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3,-ácido trifluoropropanoico (Método 25) (1.37 g) en DCM (10ml) que contienen DMF (1 gota). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas y fue luego adicionada a una solución de 4-etilsulfanil-2,3-dicloroanilina (Método 7) (1.92 g) y 2,6-difenilpiridina (2.0 g) en DCM (50 ml). La mezcla fue agitada por 3 horas a temperatura ambiente, el material volatil fue removido mediante evaporación y los residuos se purificaron por cormatografia eluyente con 0-20% EtOAc/isohexano para producir del compuesto del título (2.12 g) como un solido. 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.

Métodos 2-5

Siguiendo el procedimeinto del método 1 excepto en que 2,6-di-t-butilpiridino fue usado en lugar de 2,6-difenilpiridina y usando los materiales de arranque adecuados se hicieron los siguienets compuestos.

M	Compuesto	NMR	M/z	SM
2	(R)-N-(2-Cloro-3-		410	Met

4792

	Fluoro-4-{4- Fluorofenilsulfanil} fenil)-2-Hidroxi-2-metil- 3,3,3- trifluoropropanamida			19
3	(R)-N-[3-Nitro-2- Clorofenil]-2-hidroxi-2- metil-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	Met 8
4	(R)-N-[4-Iodo-2,3- diclorofenil]-2-hidroxi- 2-metil-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	Met 49
5	(R)-N-[2-Cloro-3- Fluoro-4-{4-(N,N- dimetilcarbamoil)fenilsu lfanil} fenil]-2-Hidroxi- 2-metil-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	Meth 21

Método 6

2,3-Dicloro-4-ácido etilsulfanilbenzoico

Una solución enfriada de hipoclorito de sodio (120 ml de una solución con 4% de cloruro disponible) se agregó a una solución de 4-etilsulfanil-2,3-dicloroacetofenona (10.0g, preparada de la manera descrita en la Solicitud de Patente Europea EP 0 195 247) en dioxano (80 ml). La mezcla de la reacción se le dejó agitarse a temperatura ambiente por 15 minutos y luego fue calentada lentamente a 80°C durante 30 minutos y el

98

calentamiento fue mantenido a esta temperatura por 1 hora. La mezcla de la reacción se le permitió enfriar a temperatura ambiente y se agregó ácido acuoso hidroclico (100 ml de una solución 2M) y el sólido resultante fue recogido y secado. Este sólido fue redisoluto en DCM (200 ml) y MeOH (20 ml), lavado con hidróxido de sodio (10% w/v, 300 ml) y la fase acuosa fue separada y acidificada con ácido acuoso hidroclico (2M, 300 ml). El precipitado fue recogido y secado para producir 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-etilsulfanilamina

Una suspensión agitada de 2,3-dicloro-4-ácido etilsulfanilbenzoico (Método 6) (2.71 g) en t-butanol (70 ml) y trietilamina (1.6 ml) fue calentado a 60°C. Se adicionó difenilfosforil azida (2.5 ml) en forma de gotas y la mezcla fue llevada al calor a 90°C por cuatro (4) horas. La mezcla de la reacción se le permitió enfriarse y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (150 ml) y la fase orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (2 X 100 ml) y luego fue secada. El material volátil fue removido mediante evaporación para dejar una mezcla 1:1 de 2,3-dicloro-4-etilsulfanilamina y el t-butiluretano (2.51 g). TFA (6 ml) fueron agregados en la forma de gotas a este material y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó hidróxido de sodio (20% w/v) para ajustar el pH a 10-11 y la mezcla fue extraída con EtOAc (4 x 250 ml). Los extractos fueron secados, material volátil fue removido por evaporación, y el residuo fue purificado por cromatografía eluyéndolo con 10-50% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (1.9 g) en la forma de un aceite. NMR

(CDCl₃):1.26 (t,3H), 2.85 (q,2H), 4.2 (s,2H), 6.65 (d,1H), 7.21 (d,1H), 7.21 (d,1H); m/z:220.

Métodos 8-10

Siguiendo el procedimiento del Método 7 y usando los materiales de arranque adecuados se fabricaron los siguientes compuestos.

	Compuesto	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	2-Cloro-3-ácido nitrobenzónico
9	2-Cloro-4-Etilsulfonil-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	2-cloro-4-etilsulfonil-3-ácido hidroxibenzoico (EP 0 195 247)
10	2-Cloro-3-metoxi-4-etil-sulfonil-anilina	1.02 (t, 3H), 3.19-3.29 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (brs, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)	248	2-Cloro-3-metoxi-4-ácido etil-sulfonil benzoico (EP 0 195 247)

Método 11

(R)-N-(3-Acetamido-2-Cloro-4-{4-fluorofenilsulfanil}fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Una solución de (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilsiloxi)-2-cloruro de metilpropanoil (preparado a partir de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-ácido

metilpropionico (Método 25) tal como se encuentra detallado en J. Med. Chem.,1999, 42, 2741-2746) (1.179 g) en DCM (10 ml) fueron adicionados en forma de gotas a una suspensión agitada y enfriada con hielo de 3-acetamido-2-cloro-4-(4-fluorfenilsulfanil)anilina (Método 18) (1.315 g) en DCM (20 ml) y trietilamina (1.72 ml). Se permitió que la mezcla fuera calentada durante la noche a temperatura ambiente. Más trietilamina (0.8 ml) seguida por (S)-3,3,3-trifluoro-2- (trimetilsiloloxi)-2-cloruro de metilpropanoil (0.6 g) en DCM (5 ml) y 2M HCL acuosa (5 ml) fueron agregados, la mezcla fue agitada durante la noche, y luego fue diluida con agua (20 ml). El MeOH fue removido por evaporación y 2M acuosa HCl (30 ml) fueron añadidos. La mezcla fue luego extractada con éter (2 x 80 ml). Los extractos fueron lavados con salmuera y luego secadas. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue purificado por cromatografía sobre un cartucho Biotage (40 g sílice), eluyendolo con 50% EtOAc/isohexano para producir 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:49.

Métodos 12-14

Siguiendo el procedimiento del Método 11 y usando los materiales de arranque adecuados se fabricaron los siguientes compuestos.

Me tod	Compuesto	NMR	m/z	SM
12	(R)-N-(4-metilsulfanil-3-fluoro-2-clorofenil)-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 20
13	(R)-N-(4-tiocianato-3-	1.4 (s, 3H), 7.40-7.55	341	Meth

	cloro-2-fluorofenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(m, 3H), 9.5 (s, 1H)		41
14	(R)-N-{2.3-difluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbemoilo)fenil sulfanil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.55(s, 3H), 2.70-2.85 (m, 6H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.50 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	447	Meth 38

Método 15

3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorfenilsulfanil)nitrobenzeno

4-Fluorobenzetiol (0.128 ml) fue adicionado en forma de gotas a una suspensión agitada de hidruro d esodio (0.049 g de una dispersión de 60% en aceite mineral) en THF (3 ml). La mezcla fue agitada por 30 minutos luego s ele agregó en forma de gotas a una solución agitada y enfriada (-65°C) de 3-acetomido-2-amino-4-fluoronitrobenzeno (0.233 g) en THF (2 ml). La mezcla fue agitada por 3 horas a -65°C luego se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), luego se agregó agua (5 ml) y la mezcla fue extractada con éter (2x25 ml). Los extractos fueron combinados, lavados con agua(25 ml) y salmuera (25 ml), luego secado. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue purificado sobre una columna Mega Bond Elut de gel de sílice eluyendo con 0-40% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título. La cromatografía sobre un cartucho de Biotage (40 g de sílice), eluyendo con 40% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (0.193 g) como un solido. 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 16-17

Siguiendo el procedimiento del Método 15 y usando 2-amino-3,4-difluoronitro-benzeno y los materiales adecuados de arranque los siguientes compuestos fueron fabricados.

	Compuesto	NMP.	M/z
16	2-Amino-3-Fluoro-4-(4-Fluoro-fenilsulfanil)nitrobenzono	5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H)	282 (M ⁺)
17	2-fluoro-3-(4-carboxifenil-sulfanil)-6-nitroanilina	6.00 (dd, 1H), 7.35 (s, 2H); 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H)	307

Método 18

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

Una mezcla de 3-acetomida-2-cloro-4-(4-fluorofenilsulfanil)nitrobenzono (Método 15) (0.1 g), hexahidrato cloruro férrico (0.238 g) y polvo de zinc (0.192 g en DMF (1 ml) y agua (1 ml) fue agitada y calentada (baño de aceite 100°C) por 1 hora y luego enfriada. Se adicionó agua (15 ml) y la mezcla fue basificada a un pH 11 con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) luego extractada con DCM (3x15 ml). Los extractos fueron lavados con salmuera y luego secado. EL material volátil fue removido mediante evaporación y los residuos quedaron bajo un vacío alto (2mm Hg) durante toda la noche para producir el compuesto del título (0.087 g) como un solido. 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 19-21

Siguiendo el procedimiento del Método 18 y empleando los materiales de arranque adecuados se fabrican los siguientes compuestos.

	Compuesto	NMR	M/z	Sm
19	2-Cloro-3-Fluoro-4-(4-Fluoro-Fenilsulfanil)anilina	6.15 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H)	270	Meth 22
20	3-Fluoro-4-metilsulfanil-2-cloroanilina	(CDCl ₃) 2.37 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)	191 (M ⁺)	Meth 23
21	2-Cloro-3-Fluoro-4-(4-N,N-dimetilcarbamoilfenil-sulfanil)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	Meth 75

Método 22

2-Cloro-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfanil)nitrobenzeno

2-Amino-3-fluoro-4-(4-fluorofenilsulfanil)nitrobenzeno (Método 16) (0.846 g) fueron adicionados en forma de porciones durante 5 minutos a una mezcla agitada y calentada (baño de aceite 65°C) de t-butilnitrito (0.59 ml) y cloruro cuprico (0.484 g) en acetonitrilo (12 ml). El calentamiento continuó por 1 hora y luego la mezcla se dejó enfriar y se filtró. Se agregó el éter (60 ml) y la mezcla fue lavada con 20% de ácido acuoso hidroclico (2 x 60 ml) y luego se secó. El material volátil se removió por evaporación y los residuos se purificaron mediante cromatografía sobre un cartucho de Biotage (40 g sílice), eluyendolo con 5% EtOAc/isohexano para producir 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 23-24

Siguiendo el procedimiento del Método 22 y usando los materiales de arranque adecuados se fabricaron los siguientes compuestos.

	Compuesto	NMR	M/z	Sm
23	3-fluoro-4-metilsulfanil-2-cloronitrobenzono	(CDCl ₃) 2.55 (s, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.78 (d, 1H)	221 (M ⁺)	Meth 26
24	2-cloro-3-fluoro-4-(4-carboxifenilsulfanil)nitrobenzono	7.35 (dd, 1H); 7.55 (d, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)	327	Meth 17

Método 25

(R)-(+)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-ácido trifluoropropanoico

El compuesto del título fue resuelto de conformidad al método de resolución que está descrito en la Solicitud de patente Europea # EP 524781 (descrita para la preparación del ácido (S)-(-) excepto que (1S, 2R).norefedrina fue usada en lugar de (1R,2S)-norefedrina o (S)-(-)-1-feniletilamina. El análisis NMR del ácido en la presencia de (R)-(+)-1-feniletilamina dio una pureza enantiométrica de más de 98%; NMR (CDCl₃):1.27 (s,3H) para el (R) enantiómero, 1.21 (s, 3H) para el enantiómero (S).

Método 26

2-Fluoro-3-metilsulfanilo-6-nitroanilina

A una solución agitada de 2,3-difluoro-6-nitroanilina (13.3 g) en DMF (250 ml) bajo argón se le agregó tiolato de metano de sodio (5.7 g).

La mezcla de la reacción se le permitió que se agitara a temperatura ambiente por 5 horas. Se agregó EtOAc (500 ml) fue agregado y la mezcla fue lavada con salmuera (6 x 500 ml) y secada. El material volátil fue removido por evaporación para darle al compuesto del título (14.9g) 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 27

(R)-N-[4-Etilsulfanil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Una suspensión de (R)-N-[4-metilsulfinil-3-fluoro-2-clorfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 2) (5.41 g) en anhídrido trifluoroacético (65 ml) fue calentado bajo reflujo por 30 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo fue redisoluto en MeOH (32 ml) y trietilamina (32 ml) y se agregó yoduro de etil (2.2 ml). La mezcla de reacción fue calentada bajo un reflujo por 3 horas, se le dejó enfriar a temperatura ambiente y el material volátil fue removido mediante evaporación. El residuo fue fraccionado entre EtOAc (150 ml) y salmuera (100 ml); la fase orgánica fue separada, secada y el material volátil se removió por evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía eluyente de columna flash con 10-20% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (2.16 g) como un sólido amarillo. 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.

Método 28

(R)-N-[4-Etilsulfanil-3-yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución agitada de (R)-N-[4-mercapto-3-yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 29) (5.85 g) en THF

anhidroso (40 ml) bajo árgon se adicionó el metoxido de sodio (0.44 g) seguido por yoduro de etil (0.65 ml) y la mezcla fue calentada bajo reflujo por 1 hora y se le dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc (200 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y secado. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía eluyente de columna flash con 5-30% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (2.08 g) como un sólido de color 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 29

(R)-N-[4-Mercapto-3-yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución agitada de trifenilfosina (6.41 g) en DCM (35 ml) y DMF (0.30 ml) enfriado a 0°C se le agregó una solución de (R)-N-[4-clorosulfonil-3-yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 30) (4.0 g) en DCM (40 ml). A la mezcla de reacción se le permitió agitarse a temperatura ambiente por 45 minutos, HCl (50 ml, 2M) le fue adicionado y la agitación continuó por 30 minutos. La fase orgánica fue secada y el material volátil fue removido por evaporación. El éter (70 ml) fue agregado y la suspensión fue filtrada. El filtrado fue evaporado para darle al compuesto del título (5.85 g) como una espuma café, M/z:424.

Método 30

(R)-N-[4-Clorosulfonil-3-yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[3-Yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 3) (4.92 g) fueron adicionados en porciones al ácido clorosulfónico (18 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue calentada

(57)

a 80°C por 4 horas, se le permitió enfriarse a temperatura de ambiente y fue vertido sobre agua helada (200 g). La mezcla fue extractada dentro del DCM (2 x 250 ml), la fase orgánica fue lavada con salmuera (300 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante la evaporación para dar el compuesto del título (4.8 g) como una goma café. 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 31

(R)-N-[3-Yodo-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución enfriada de (R)-N-[3-amino-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 32) (12.5 g) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y agua (70 ml) fue agregada a una solución de nitrito de sodio (3.15 g) en agua (70 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos y por 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de yoduro de potasio (22.2 g) en agua (70 ml) fue agregada de forma cautelosa y la mezcla se calentó hasta los 100°C por 2.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, EtOAc (500 ml) fue agregado y la fase orgánica fue lavada con salmuera (300 ml) y secada. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de flash eluyendo con 5-20% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (13.5 g) como un sólido de crema. 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 32

(R)-N-[3-Amino-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución agitada de (R)-N-[3-nitro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 3) (14.3 g) en EtOAc (250 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno se le agregó 10% de paladio sobre

108

carbono (1.6 g). La mezcla de la reacción se le permitió agitarse a temperatura ambiente durante toda la noche; la mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se removió material volátil mediante evaporación para darle al compuesto del título (13 g) como un sólido café. 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), 8.77 (brs, 1H); m/z: 281.

Método 33

(R)-N-[4-Metilsulfanil-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-(4-Yodo-2,3-diclorofenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 4) (5.17 g, 12.08 mmol) fue disuelta en DMA (30 ml) y calentado a 155°C por 6 horas agitándolo 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 ambiente y fue extinguido con la adición de EtOAc y agua. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de tierra de diatomeas y fue lavada a fondo con EtOAc/agua. La capa orgánica fue lavada seguida por salmuera, luego fue secada y evaporada para poder secarla. El residuo fue cromatografiado sobre una columna Mega Bond Elut eluyendo con 2-30% EtOAc/hexano y el producto resultante fue triturado con 10% Et₂O/Hexano para producir el compuesto del título como una crema sólida (2.97 g). NMR: 1.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); m/z: 346.

Método 34

(R)-N-[4-(2-Hidroxibutilsulfanil)-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El metóxido de sodio (0.075 g) fue agregado a una solución agitada de (R)-N-[2,3-dicloro-4-mercaptofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 35) (0.44 g) en THF anhidroso (10 ml). La

09

mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 5 minutos y se agregó 1,2-epoxibutano (0.11 ml). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 2 horas y se le dejó enfriar a temperatura ambiente. El EtOAc (150 ml) fue agregado y la mezcla lavada con salmuera (100 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado sobre una columna de sílice 20 g Mega Bond Elut eluyendo con 1-40% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (0.259 g) en la forma de un sólido naranja. 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 35

(R)-N-[2,3-Dicloro-4-mercaptofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

El tiol triisopropilsilano (2.0 ml) fue adicionado a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.37 g, 60% dispersión de aceite mineral) en THF anhidroso (30 ml) enfriado a 0°C bajo argón. Luego de 20 minutos a esta temperatura la mezcla de la reacción fue agregada a una suspensión agitada de (R)-N-[4-yodo-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 4) (4.0 g) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.86 g) en tolueno anhidroso (40 ml). La mezcla fue calentada a 85°C por 5 horas y el DMF (10 ml) fue adicionado para poder obtener una solución clara. Se continuó el calentamiento por unas 17 horas más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó EtOAc (200 ml) y la mezcla fue lavada con salmuera (3 x 100 ml) y secada. Se removió el material volátil mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía de flash eluyente con 1-50% EtOAc/isohexano para darle al compuesto del título (0.448 g) como un sólido de color naranja. 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 36

(R)-N-[2,3-Dicloro-4-{4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfanil}fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[2,3-Dicloro-4-tiocianatofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 39) (0.5 g) como una solución en DMF este fue tratado con una solución de sulfuro sódico (403 mg) en agua (2 ml) y la mezcla fue calentada a 50°C por 1 hora. La mezcla de reacción fue luego tratada con una solución de N,N-dimetilcarbamoilo-4-yodobenzeno (0.455 g) en DMF (5 ml), seguido por óxido cuproso (0.121 g). La mezcla de reacción fue calentada a 150°C por 4.5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue extinguida con agua (100 ml), y se adicionó DCM (100 ml) y la mezcla fue luego filtrada a través de tierra de diatomeas. La capa acuosa fue separada y lavada con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados y secados. El material volátil fue removido por evaporación, y el producto fue purificado mediante cromatografía usando una columna Mega Bond Elut (20 g sílice) eluyendo con 0-5% MeOH/ DCM para producir el compuesto del título como un solido de color blanco. (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.

Métodos 37-38

Siguiendo el procedimiento del Método 36 y usando los materiales de arranque adecuados se pueden hacer los siguientes compuestos:

MET	Compuesto	NMR	M/z	Sm
37	(R)-N-{2-Fluoro-3-cloro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfanil]fenil}-2-	1.6 (s, 3H),2.8-3.0 (brd, 6H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (dd, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (d,	463	Meth 13

	hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1H), 7.95 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)		
38	2,3-difluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil-sulfanil]fenilalanina	(CDCl ₃) 2.90-3.15 (m, 6H), 4.05 (brs, 2H), 6.55 (td, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.25 (d, 3H)	309 (M+H) ⁺	Meth 42

Método 39

(R)-N-[2,3-Dicloro-4-tiocianotofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-(+)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-ácido trifluoropropanoico (Método 25) (1 g), como una suspensión en DCM fue tratado con DMF ahidroso (1 gota). El cloruro de oxalil (1.15 ml) fue agregado en forma de gotas como una solución en DCM durante un periodo de 15 minutos. Se dejó la mezcla toda una noche en agitación bajo una atmósfera de argón. El material volátil fue removido mediante la evaporación y el residuo fue redisoluto en DCM (20 ml). Esta solución fue usada para tratar una solución de 2,3-dicloro-4-tiocianotoanilina (Método 40) (1.37 g) y di-t-butilpiridina (1.55 ml) en DCM por adición sobre los 15 minutos. Se dejó en agitación toda una noche a la reacción en una temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut (20 g sílice), para producir como resultado el compuesto del título como un sólido blanco, 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.

Método 40

2,3 -Dicloro-4-tiocianatoanilina

100 12

A una solución fría (0-5°C) de 2,3-dicloroanilina (2g) y tiocianato de sodio (3g) en MeOH (30 ml), se le adicionó una solución de bromo (2g) en MeOH (10ml) saturado con bromuro de sodio. Se dejó la solución en agitación por 1 hora. La mezcla de la reacción fue vertida al agua (200 ml) y neutralizada con carbonato de sodio hasta un pH 8. El sólido fue recogido mediante filtración y secado para que produjera 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), 7.55 (d, 1H); m/z (EI+): 218.

Métodos 41-42

Siguiendo el procedimiento del Método 40 y usando los materiales de arranque se hicieron los siguientes compuestos.

	Compuesto	NMR	M/z
41	2-Fluoro-3-Cloro-4-Tiocianato-anilina	6.2 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H)	202
42	2,3-difluoro-4-tiocianatoanilina	6.00 (brs, 2H), 6.50 (td, 1H), 6.85 (td, 1H)	186

Método 43

(R)-N-(2-Metil-3-fluoro-4-[fluorofenil]sulfanilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución de (R)-N-(2-metil-3-fluoro-4-yodofenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 45) (782 mg) en DMF (6 ml), se agregaron 4-fluorotiofenol (0.32 ml) y Cu₂O (143 mg). La mezcla fue calentada bajo Argón hasta los 150°C por 4.5 horas. Todo el material volátil fue removido mediante la evaporación y el residuo fue disuelto en EtOAc (100 ml). Este fue filtrado a través de tierra de diatomeas y todo el material volátil fue removida mediante evaporación. El residuo fue

purificado mediante cromatografía sobre una gel de sílice, eluyendo con 15% EtOAc en isohexano para producir el compuesto del título (544 mg) como un solido.NMR:1.57 (s,3H), 2.06 (s,3H), 7.15 (t,1H), 7.26 (m.3H), 7.39 (m,2H), 7.52 (brs,1H), 9.78 (brs,1H); m/z:390.

Método 44

Siguiendo el procedimeinto del Método 43 y usando los materiales de arranque adecuados se hizo el siguiente compuesto.

	Compuesto	NMR	M/z	SM
44	(R)-N-(2-metil-3-cloro-4- [4-fluorofenil]sulfanil-fenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-Trifluoropropanamida	1.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.52 (m, 2H), 9.85 (brs, 1H)	406	Met 46

Método 45

(R)-N-(2-metil-3-fluoro-4-yodofenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Cloruro de oxalil (0.7 ml) fue adicionado a una suspensión agitada de (R)-(+)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-ácido trifluoropropanoico (Método 25) (1.26 g) en DCM (40 ml) que contienen DMF (3 gotas). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas y 2,6-di-t-butilpiridina (2.25 ml) y 4-yodo-3-fluoro-2-metilanilina (Método 48) (1.368 g) fueron adicionados.La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 72 horas.El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una gel de sílice. Eluyendo con 25% EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título

1174

(1.668 g) como un solido. NMR:1.56 (s,3H), 2.08 (s,3H), 7.03 (d,1H), 7.66(t,1H);m/z:390.

Métodos 46 Y 47

Siguiendo el procedimiento del Método 45 y usando los materiales de arranque adecuados se hicieron los siguientes compuestos.

	Compuesto	NMR	M/z	SM
46	(R)-N-(2-metil-3-cloro-4-yodo-fenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	405	Meth 50
47	(R)-(N)-(2.-metil-3-bromo-4-yodo-fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.89 (brs, 1H)	450	Meth 51

Método 48

4-Yodo-3-fluoro-2-metilanilina

Monocloruro de Yodo (0.5 ml) fueron adicionados a una solución de 3-fluoro-2-metilanilina (1.25 g) en ácido glacial acético (15 ml). La mezcla fue agitada por 2 horas a 70°C. La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente y una solución de sulfito de sodio saturada (50 ml) fue adicionada. La solución fue extraida o extractada con EtOAc (2 x 100 ml), y los extractos fueron combinados, lavados con una solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluida con 0-10% EtOAc en hexano para darle al

compuesto del Título (1.53 g) como un solido.NMR:1.98 (s,3H), 5.32 (s,2H), 6.30(d,1H),7.20 (t,1H); m/z:250.

Métodos 49-51

Siguiendo el procedimiento y los materiales del Método 48 y usando los materiales de arranque adecuados se hicieron los siguientes compuestos.

	COMPUESTO	NMR	m/z
49 ¹	2,3-dicloro-4-yodoanilina	5.8 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)	286
50	4-yodo-3-cloro-2-metil-anilina	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	266
51	4-yodo-3-bromo-2-metil-anilina	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	311 (M ⁺)

Método 52

(R)-N-(2-Metil-3-fluoro-4-[4-N,N-dimetilcarbamoílofenil]sulfanilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

4-[N,N-Dimetilcarbamoílo]tiofenol (Método 53) (751 mg), (R)-N-(2-metil-3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 45) (1.433 g) y Cu₂O (250 mg)fueron combinados en DMF (10 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, EtOAc (100 ml) fueron agregados y la suspensión resultante fue filtrada por medio de tierra de diatomeas, antes que todo el material volátil fuera removido mediante la evaporación. El residuo fue purificado por cromatografia eluyente con 1-5% MeOH en DCM para dar o producir el

compuesto indicado por el 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.

Método 53

4-[N,N-Dimetilcarbamoilo]ticfenol

Di-pentóxido Fosforoso (923 mg) fueron agregados a una solución de ácido 4-mercapto benzoico (2000 mg) en DMF (10 ml). La mezcla fue agitada por 16 horas a 150°C bajo argón. Se dejó que la mezcla se enfriara y luego se le añadió EtOAc (150 ml). La solución fue lavada con agua (100 ml), agua bien cargada de sal (50 ml) y secada. El material volátil se removió mediante la evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluido con 2.5% MeOH en DCM para dar dos (2) muestras. Una muestra que contenía una mezcla de tiol y de disulfuro fue purificada por cromatografía sobre gel de sílice, eluido con 1-2.5% MeOH en DCM para dar como resultado el título del compuesto (760 mg) como un sólido. NMR: 2.94 (s,6H), 5.63 (s,1H), 7.30 (m,4H); m/z 180.

Método 54

(R)-N-[4-(2-Hidroxietilsulfanil)-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2metil-3,3,3-trifluoropropanoamida

(R)-N-[4-Yodo-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanoamida (Método 4) (1.22 g) fueron agregados a una solución desoxigenada de 2-mercaptoetanol (0.26 ml), metóxido de sodio (0.20 g) y cloruro de cobre (I) (0.11 g) en quinilona (3 ml) y piridina (1 ml). La mezcla fue calentada a 190°C bajo argón por 18 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se adicionó EtOAc (200 ml). La mezcla fue lavada con ácido hidrocórico (10% v/v, 2 x 250 ml), salmuera (200 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre una

columna Mega Bond Elut con 50g de gel de sílice eluyendo con 5-50% EtAOc/isohexano para producir el compuesto del título como un sólido naranja. 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.

Método 59

(R)-N-[4-Etilsulfonil-3-(4-carboxifenilsulfanil)-2-clorfenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanoamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 usando 4-ácido mercaptobenzoico (1.5 eq) y metóxido de sodio en vez de tiolato d etano de sodio, el compuesto del título fue producido en rendimiento 77% como una espuma de color café. 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); m/z:510.

Métodos 60-62

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y usando los materiales de arranque adecuados se prepararon los siguientes compuestos:

Met	COMPUESTO	NMR	m/z	SM
60	(R)-N-N(2-metil-3-cloro-4-[4-carboxifenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	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 63
61	(R)-N-(2,metil,3-bromo-4-[4-carboxifenil sulfonil]fenil)-2-	1.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.63 (brs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.10 (d, 2H),	510	Meth 64

	hidroxi-2-metil-3,3,3,- trifluoropropanamida	8.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)		
62	(R)-N-(2-cloro-3- nitro-4-[4- carboxifenilsulfonil]fe nil-2-hidroxi-2-metil- 3,3,3 triafluoropropanamida	1.59 (s, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)	495	Meth 65

Método 63

(R)-N-(2-Metil-3-cloro-4-[carboxilfenilsulfanil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

4-ácido mercaptobenzoico (308 mg) que se agregaron a una suspensión de óxido de Cobre (I) (93 mg) y (R)-N- (2-metil-3-cloro-4-yodo-fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3- trifluoropropanamida (Método 46) (530 mg) en DMF (5 ml). La mezcla fue calentada bajo Argon hasta los 150°C por 4.5 horas. La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente y se le agrego EtOAc (100 ml) y la suspensión resultante fue filtrada a través d ela tierra de diatomeas, y el material volátil fue removido por evaporación. El residuo fue purificado mediante cromatografia, eluyendolo con 5-10% MeOH en DCM para producir 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.

Métodos 64-65

Siguiendo el procedimeinto del Método 63 y usando los materiales de arranque adecuados los siguientes compuestos fueron preparados:

116

Met.	Compuesto	NMR	M/z	SM
64	(R)-N-(2-metil-3-bromo-4-[4-carboxifenilsulfanil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 47
65	(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxifenilsulfanil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-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	Meth 68

Método 66

(R)-N-[4-(4-Carboxifenilsulfonil)-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[4-(4-Carboxifenilsulfanil)-2,3, diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 67) (3.83 g, 8.45 mmol) fue suspendido con agitación en ácido glacial acético (55 ml). El peróxido de hidrógeno (19 ml) fue adicionado. La mezcla fue calentada con agitación hasta los 95°C por 3 horas y se le dejo enfriar a temperatura de ambiente. La mezcla fue evaporada para que se secara para arrojar una crema solida la cual fue triturada con hexano. El solido fue filtrado y lavado para producir el compuesto del título (3.97 g) como un solido de 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.

1170

Método 67

(R)-N-[4-(4-Carboxifenilsulfanil)-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-[4-Yodo-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 4) (4.58 g, 10,7 mmol) fue llevado al calor en DMF (30 ml) con agitación bajo argón por 4 horas con ácido 4-mercaptobenzoico (2.31 g, 14.98 mmol) y óxido cuproso (765 mg) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. EtOAc y agua fueron añadidos, y la mezcla de la reacción fue filtrada a través de un lecho de tierra de diatomeas, y lavado con EtOAc/agua. La capa orgánica fue separada, lavada con agua, salmuera, secada y evaporada hasta su sequedad total. El sólido resultante fue purificado usando una columna Mega Bond Elut, eluyéndolo con 5-50% de EtOAc/isohexano para que el compuesto del título produjera un sólido de color rosado 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 68

(R)-N-(2-Cloro-3-nitro-4-yodofenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

2M ácido hipoclorico (2.5 ml) fue adicionado a una solución de (R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-yodofenil)-2-trimetilsililoxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 69) (1150 mg) en MeOH (25 ml) y la mezcla de reacción fue agitada por 4 horas a temperatura ambiente. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue fraccionado entre EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (75 ml) y secada. El material volátil fue removido mediante evaporación para darle al compuesto del título (943 mg). NMR: 1.58 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); m/z 437.

Método 69

(R)-N-(2-Cloro-3-nitro-4-yodofenil)-2-trimetilsililoxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

4-Yodo-3-nitro-2-cloroanilina (Método 70) (1269 mg) y 2.6-di-*t*-butilpiridina (1,5 ml) fueron agregados a una solución de (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilsililoxi)-2-cloruro de metilpropanoil (preparado a partir de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-ácido metilpropionico (Método 25) tal como se encuentra descrito en J. Med. Chem., 1999, 42, 2741-2746) (6mmol) en DCM (40 ml). La mezcla fue agitada por 3 días a temperatura ambiente. El material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía eluyente con 10% EtOAc en hexano para producir 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.

Método 70

4-Yodo-3-nitro-2-cloroanilina

El monoclóruo de yodo (1.25 ml) fue adicionado a una solución de 3-nitro-2-cloroanilina (4265 mg) en ácido glacial acético (40 ml). La mezcla fue agitada por cuatro (4) horas y se le permitió enfriar a temperatura ambiente, se le agregó solución saturada de sulfito de sodio (100 ml). La solución fue extractada con EtOAc (200 ml), el material volátil fue removido mediante evaporación y el residuo fue redisoluto en EtOAc (150 ml), lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml) y secado. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue purificado por cromatografía eluyente con 5-15% EtOAc en hexano para dar una mezcla del compuesto que aparece en el título y el material de arranque (1.933 g) (proporción 1:1,75). El monoclóruo de yodo (0.28 ml) fue agregado a una solución de la mezcla (1919 mg) en ácido glacial acético (10 ml). La mezcla fue agitada por cuatro (4) horas a 70°C. Después de haber dejado enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se le agregó

486
(92)

solución de sulfito de sodio saturada (50 ml). La solución fue extractada con EtOAc (100 ml), el material volátil fue removido por evaporación y la parte residual fue repartida entre EtOAc (100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (50 ml) y secada. El material volátil fue removido por evaporación y el residuo fue purificado mediante cromatografía eluyente con 5-15% EtOAc en hexano para que el compuesto del título produciese (1286 mg) como un sólido. NMR: 6.19 (s,2H), 6.73 (d,1H), 7.50 (d,1H); m/z 297.

Método 71

(R)-N-[4{-2-Nitropirid-6-ilsulfonil}-2,3-diclorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

Una mezcla de (R)-N-[2,3-Dicloro-4-(clorosulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (2g, 5mmol) (Método 73), sulfito de sodio (1.25 g) y carbonato de hidrógeno sodio (1.05 g) en agua (10 ml) fue agitado a 75°C por 1 hora. La solución fue evaporada hasta su sequedad produciendo así un sólido blanco. A esto se le agregó 2-cloro-6-nitropiridina (Método 72; 713 mg) y DMF (15 ml). La mezcla fue calentada con agitación a 75°C por 4 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo fue repartido entre el agua y el EtOAc. La capa acuosa fue extractada con EtOAc, las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera y los volátiles fueron removidos mediante evaporación. La purificación fue lograda con una columna Mega Bond Elut y solvente graduado 0-40% EtOAc(hexano. Esto arrojó el compuesto indicado en el título (250 mg) como una espuma de color amarillo pálido. 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.

120 3

Método 72

2-Cloro-6-nitropiridina

El cloruro de cobre (ii) (5.8 g) y el t-butilnitrito (6.1 ml) fueron agitados en THF (150 ml) bajo argón y calentados a 65°C. 2-Amino-6-nitropiridina (Shurko, O.P., Mamaev, V.P., Chem Heterocycl Comp, 26, 1990, 1 47-52; 5 g, 36 mmol) fueron adicionados en forma de porciones. La reacción fue agitada a 65°C por 1 hora y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se le agregó EtOAc (200 ml) y la capa orgánica fue lavada con 2M HCl, agua y luego secada. El material volátil fue removido mediante evaporación para producir un sólido pegajoso de color naranja el cual fue triturado con hexano para producir el compuesto del título (3.4 g) como un sólido de color café/naranja. NMR: 7.8 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (s, 1H).

Método 73

(R)-N-[2,3-Dicloro-4-(clorosulfonyl)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-{2,3-Diclorofenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Método 74) (5.0 g, 16.6 mmol) fueron agregados en porciones a ácido clorsulfónico enfriado (0°C) (5.3 ml, 81 mmol) durante 15 minutos y luego la mezcla fue calentada a 85°C por 4.5 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada en un baño de hielo y luego fue vertida de forma lenta a una mezcla de agua helada agitada (60 ml). La mezcla fue extractada con DCM (2 x 75 ml), el DCM fue lavado con salmuera, secado y evaporado. El residuo fue cromatografiado sobre sílice con 20% EtOAc en hexano como eluyente para producir el compuesto indicado en el 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 (brs, 1H); m/z 400.

121
24

Método 74

(R)-N-{2,3-Diclorofenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

A una solución agitada de 2,3-dicloroanilina (6.85 g, 42.5 mmol) y piridina (5.1 ml, 75 mmol) en DCM (100 ml) se le adicionó una solución de S-3,3,3-trifluoro-2-trimetilsiloxi-2-cloruro de metilpropanoil (preparado a partir de (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-ácido armetilpropiónico (Método 25) tal como se encuentra descrito en el J. Med. Chem., 1999, 42, 2741-2746) (12.2 g, 150 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla fue agitada a temp. Ambiente por 24 horas, luego fue lavada con 1M de ácido hidroclico, solución saturada de carbonato de hidrógeno sodio y salmuera, luego secada y evaporada. El residuo fue disuelto en MeOH (50 ml), tratados con 1M de ácido hidroclico (25 ml) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. El MeOH fue evaporado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), los extractos de EtOAc fueron lavados con solución saturada de carbonato de hidrógeno sodio y salmuera, luego secados y evaporados. El residuo fue cromatografiado sobre sílice con DCM como eluyente para darle al compuesto respectivo el resultado de convertirse en 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 75

2-Cloro-3-fluoro-4-(4-N,N-dimetilcarbamofenilsulfanilo)nitrobenzeno

El compuesto del título fue preparado de 2-cloro-3-fluoro-4-(4-carboxifenil-sulfanil)nitrobenzeno (Método 24) por el procedimiento del Ejemplo 51. 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 76

132 95

(R)-N-{2-Cloro-3-(4-carboxifenilsulfanil)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (Ejemplo 18) fue tratado con ácido 4-mercaptobenzoico según el procedimiento del Ejemplo 50 para producir 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.

Método 77

2-Fluoro-3-(isopropilsulfanil)-6-nitroanilina

Se agregó sodio-2-propanetiolato (5.66 g) a una solución de 2,3-difluoro-6-nitroanilina (10.04 g) en DMF (200 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas y luego diluida con EtOAc (300 ml) y lavado con salmuera (500 ml). El lavado fue extractado con EtOAc (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron y el material volátil se removió mediante evaporación para darle al compuesto del título (14.1 g) como un sólido. NMR: 1.30 (d, 6H), 3.70 (septet, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.80 (dd, 1H); m/z 229.

Método 78

2-Cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)-nitrobenzeno

Una solución de 2-fluoro-3-(isopropilsulfanil)-6-nitroanilina (Método 77; 14.0g) en acetonitrilo (100 ml) fue adicionado a una mezcla agitada de cloruro de cobre (II) (8.95 g) y t-butilnitrito (9.9 ml) en acetonitrilo (300 ml) a 65°C bajo argón y la mezcla fue agitada por 2.5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, EtOAc (300 ml) fue adicionando, y la mezcla fue lavada con 2M de ácido hidrocórico (2 x 200

ml), salmuera (200 ml) y secado. El material volátil fue removido por evaporación para dejar un aceite. Este fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluido con 10-25% EtOAc en hexano para que se pueda producir el compuesto del título (10.16 g). NMR: 1.33 (d, 6H), 3.78 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.98 (d, 1H); m/z 249 (M⁺).

Método 79

2-Cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)anilina

Una solución de hexahidrato de tricloruro de hierro (32.7 g) en agua (100 ml) fue agregado a una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)nitrobenzeno (Método 78; 10.07 g) y polvo de zinc (26.36 g) en DMF (100 ml), la mezcla fue calentada a 100°C por dos (2) horas y luego que se le permita enfriarse a temperatura ambiente. Esta fue luego diluida con EtOAc (500 ml), secadas sobre sulfato de magnesio y el material volátil fue removido por evaporación para dejar un aceite. Este fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluidos con 10% de EtOAc en hexano para darle al compuesto del título (5.29g) como un sólido. NMR: 1.11 (d, 6H), 3.10 (septet, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 7.11 (t, 1H); m/z 219 (M⁺).

Método 80

(2R) -N-[2-cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

1,3-Bis (trimetilsil)urea (5.73 g) se adicionaron a una solución de (R)-(+)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-ácido trifluoropropanoico (Método 25; 4.424 g) en DCM (75 ml) y la mezcla fue agitada por 16 horas a temperatura ambiente. Un sólido fue desfiltrado y lavado con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas fueron combinadas, enfriadas en un baño de hielo, y se agregaron un cloruro de oxalil (2.7 ml) y DMF (cat). La

124 27

solución fue luego calentada a temperatura ambiente y agitada por 24 horas. El material volátil fue removido mediante evaporación, el residuo fue disuelto en DCM (50 ml) y adicionado a una mezcla enfriada con baño de hielo de 2-cloro-3-fluoro-4-(isopropilsulfanil)anilina (Método 79; 5.105 g) y la trietilamina (11.7 ml) en DCM (50 ml). La mezcla fue calentada a temp. Ambiente y agitada por 18 horas. El material volátil fue removido mediante evaporación para dejar un aceite. Este fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluido con 10%-25% EtOAc en hexano para producir un sólido. Este fue disuelto en THF anhidrosa (15 ml) y enfriada a -78°C . Se adicionó el fluoruro de tetrabutilamonio 1M (3.6 ml) y la mezcla fue agitada por 45 minutos a -78°C bajo Argon. Luego está se dejó calentar a temp. Ambiente y se agitó por unos 30 minutos más. Luego se agregaron (50 ml) de ácido hidroclico y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto fue lavado con salmuera (50 ml), secado, y el material volátil fue removido mediante evaporación para dejar al compuesto del título (1.23 g) como un sólido. NMR: 1.21 (d, 6H), 1.58 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); m/z 358.35.

Método 81

2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-metil-N-etilcarabamoilo)fenilsulfanil]

nitrobenceno

2-Cloro-3-fluoro-4-(4-carboxifenilsulfanil)nitrobenceno (Método 24; 5.5 g, 16.8 mmol) fue suspendido con agitación en DCM (100 ml) y el cloruro de oxadil (3.22 ml) fue adicionado. Unas cuantas gotas de DMF fueron adicionadas para iniciar la reacción y se dejó para que se agitará durante la noche. La mezcla fue evaporada hasta que se secó y luego redisolta en DCM (20 ml). N-etil-N-metilamina (0.46 ml, 5.28 mmol) fue disuelto en DCM (1 ml) y también se agitó y se le agregó una parte de la solución anterior de cloruro de ácido (2.4 mmol). La solución se dejó en agitación durante la noche y fue luego lavada con agua, salmuera y secada

al verter sobre una columna Chem Elut eluyendo con EtoAc. La solución resultante fue evaporada hasta que quedó totalmente seca y luego fue purificada mediante cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut eluyendo con un solvente graduado de hexano/EtoAc para producir el compuesto del título (680 mg.). NMR : 1.1(s,3H),2.9(d,3H),3.2(s,1H),3.4(s,1H),7.2(m,1H),7.5(d,2H,7.6 d,2H,8.0(m,1H);m/z 369.

Metodo 82

2-Cloro-3-Fluoro-4-[4-(N-Etilcarbamoilo)fenilsulfanil] nitrobenceno

La solución de etilamina (2M en EtOH absoluto;2.65 ml.) fue colocado dentro de un vaso de reacción con DCM (1 ml). A esto se le agregó una porción de la solución de cloruro de ácido (2.4 mmol) tal como se preparó en el Método 81. La solución se dejó en agitación durante la noche y luego se lavó con agua, salmuera y se secó al hacerlo verter sobre una columna Chem Elut eluyendo con EtOAc. La solución fue evaporada hasta secarse y purificada mediante cromatografía sobre una columna Mega Bond Elut eluyendo con solvente de hexano/EtOAc graduados para suministrar el compuesto de este título (380mg.). NMR: 1.1(t,3H),3.2(m,2H),7.1(t,1H) 7.6(d,2H) ,7.9(m,2H),8.6(s,1H).

Metodo 83

2-Cloro-3-Fluoro-4-[4-(n-metil-n-etilcarbamoilo)fenilsulfanil]anilina

2-Cloro-3-Fluoro-4-[4-(N-metil-N-etilcarbamoilo)fenilsulfanil] nitrobenceno (metodo 81; 650mg. 1.76 mmol) fue calentado con agitación a 75°C durante 45 minutos con polvo de Hierro (1.06g), EtOH (1.2 ml.) ,agua(0.5ml. y 2 gotas de concentrado HCl. La mezcla fue luego enfriada a temperatura ambiente y se hizo básica con solución saturada de bicarbonato

de sodio, y se adicionó EtOAc. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de tierra de diamateas, lavandola muy bien con agua y EtOAc. Las capas organicas fueron combinadas y lavadas con agua, secadas, filtradas y evaporadas hasta quedar secas para producir 600 mg. Del compuesto en la forma de una goma de colr amarillo pálido. NMR:1.0 (s,3H),2.8(s,3H),3.2(d,2H),6.2(s,1H),7.0(m,2H),7.2(m,3H).

Método 84

2- Cloro-3-fluoro -4-[4-(N-etilcarbamoilo) fenilsulfanil] anilina

2- Cloro-3-fluoro -4-[4-(N-etilcarbamoilo) fenilsulfanil] nitrobencono (metodo 82; 360mg.,1.02 mmol), polvo de hierro(617 mg.), EtOH (0.68 ml.), agua(0.28 ml.) y una gota de concentrado HCl fue calentado a 75°C con agitación por 45 minutos. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y luego se hizo básica utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se le agregó EtOAc y la solución fue vertida sobre una columna Chem Elut y eluída con EtOAc para producir el compuesto (260mg.) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido. NMR: 1.1 (t,3H),3.2(q,2H),6.1(s,1H),7.0(q,2H),7.2(q,1H),7.7(7,2H),8.3(d,1H).

Método 85

(R)N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-metil-N- etilcarbamoilo) fenilsulfanil]fenil}-2 hidrox-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-metil-N-etilcarbamoilo) fenilsulfanil]anilina. (Método 83; 580mg., 1.7mmol) fue disuelto en DCM (6ml) y piridina (0.28 ml.) fueron adicionados. (S-3,3,3-Trifluoro-2-(trimetilsililoxi)-2-Cloruro de metilpropanoíl (preparado apartir de (R-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-ácido metilpropiónico (Método 25) tal como se encuentra descrito en *J. Med. Chem.*, 1999 ,42,2741-2746)(508 mg.) fue disuelto en DCM (1 ml.) y

agregado a la anilina. La solución fue agitada durante 4 horas y luego lavada con HCl (2M) para remover el exceso de piridina. La capa orgánica fue evaporada hasta secarse, disuelta en MeOH (17 ml.) y HCl (2M, 1.7ml.) fue adicionado. La solución se dejó para que agitara durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el MeOH y el residuo fue repartido entre el agua y EtOAc. La capa acuosa fue extractada en dos ocasiones con EtOAc, las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera y secadas virtiendo hacia debajo de una columna Chem Elut y eluyendo con EtOAc. La solución resultante fue evaporada hasta secarse y purificada mediante cromatografía sobre una columna Bond Elut, eluyendo con 5 – 65% EtOAc/hexano para producir el compuesto de éste título (390 mg.) como un sólido blanco. NMR:

1.0(s,3H),1.6(3.3H),2.8(s,3H),3.2(d,2H),7.2(d,2H),7.3(d,2H),7.6(t,1H),7.9(s,1H),9.9(s,1H);m/z 477.

Método 86

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-etilcarbamoilo) fenilsulfanil]fenil}-2 hidroxil-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

2-Cloro-3-fluoro-4-[4-(N-etilcarbamoilo) fenilsulfanil] anilina (Método 84) se hizo reaccionar con (S-3,3,3-trifluoro-2-(trimetilsililoxi)-2-cloruro de metilpropanoil de conformidad al procedimiento del método 85 para sacar una goma amarilla de ese compuesto. M/z 463.

Ejemplo 85

Lo que sigue a continuación ilustra formas representativas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de la fórmula (I, o una sal que sea aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo (de aquí en adelante denominado compuesto X), para uso profiláctico o terapéutico en seres humanos:

(31)

(a): Tableta I	Mg./ Tableta
Compuesto X	100
Lactosa	182.75
Sodiocroscarmeloso	12.0
Pasta de almidón de maíz (5%w/v pasta)	2.25
Estearato de Magnesio	3.0

(b): Tableta 2	Mg. / Tableta
Compuesto X	50
Lactosa	223.75
Sodiocroscarmeloso	6.0
Almidón de Maíz	15.0
Polivinilpirrolidona(5% w/v pasta)	2.25
Estearato de Magnesio	3.0

(c): Tableta 3	Mg. / Tableta
Compuesto X	1.0
Lactosa	93.25
Sodiocroscarmeloso	4.0
Pasta de Almidón de Maíz (5% w/v pasta)	0.75
Estearato de Magnesio	1.0

(d): Cápsula	Mg / Cápsula
Compuesto X	10

Lactosa	488.5
Estearato de Magnesio	1.5

(e) Inyección I	(50Mg/ml.)
Compuesto X	5.0% w/v
1M solución de hidróxido de sodio	15.0% v/v
0.1M ácido hidroclicóricó	(Para ajustar pH a 7.6)
Glucol polietileno 400	4.5% w/v
Agua para Inyección	Hasta 100%

(f): Inyección II	10 mg./ml.
Compuesto X	1.0% w/v
Fosfato de Sodio BP	3.6% w/v
0.1M Solución de Hidróxido de Sodio	15.0% v/v
Agua para Inyección	Hasta 100%

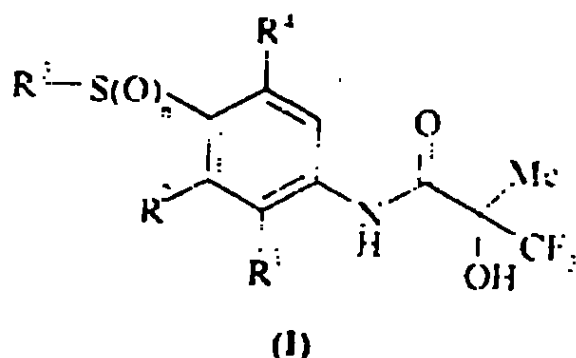
(g): Inyección III	(1 mg/ml, amortiguado a pH 6)
Compuesto X	0.1% w/v
Fosfato de Sodio BP	2.26% w/v
Acido Cítrico	0.38% w/v
Glucol Polietileno 400	3.5% w/v
Agua para Inyección	Hasta 100%

Nota:

Las anteriores formulaciones se pueden obtener mediante los procedimientos convencionales bien conocidos en el oficio de la farmacia. Las tableta (a)-(c) pueden ser enteramente recubiertas por medios convencionales, por ejemplo para suministrar un recubrimiento de etilato acetato celuloso.

Reivindicaciones.

1.U compuesto de fórmula (I):



Dónde

n es 1 o 2 ;

r1 es cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

r2 es seleccionado a partir de uno de los siguientes tres grupos:

- i) Halo, Nitro, Hidroxi, Amino o Ciano;
- ii) -X1-R5 donde X1 es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO2-, -NR6-, -CO-, -CONR6-, -NR6CO-, -NR6SO2- o NR6CONR7-; en el cual R6 y R7 son de forma independiente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo de forma opcional sustituido con uno o más A; y R5 es seleccionado a partir de C₁₋₆ alquilo de forma optativa sustituido con uno o más de A, C₃₋₇ cicloalquilo sustituido de forma opcional con uno o más A, C₃₋₇ cicloalquiloC₁₋₆alquilo sustituido de forma opcional con uno o más A, C₂₋₆alquenil sustituido de forma optativa con uno o más A, C₂₋₆alquinil sustituido de forma opcional con uno o más A, fenil sustituido de manera optativa con uno o más D, fenilC₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente con uno o más D, el anillo heteroaril sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D o (anillo heteroaril)C₁₋₆alquilo sustituido de forma optativa sobre un anillo de carbono con uno o más D; en el cuál dicho anillo heteroaril es un anillo de seis miembros con enlaces de carbono que contiene átomos 1-2 Nitrógeno

o un anillo de cinco miembros con enlaces de carbono que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, N y S; y donde si dicho anillo heteroaril de cinco miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido de forma opcional con un grupo seleccionado de G.

iii) Un grupo heterocíclico de 4 a 9 miembros con enlaces de nitrógeno sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido con un grupo seleccionado de G;

R3 es C₁₋₄alquilo sustituido de forma opcional con uno o más A, C₃₋₇cicloalquil sustituido de forma opcional con uno o más, el fenil es sustituido de forma opcional con uno o más D, un anillo heteroaril de seis miembros con enlaces de carbono que contiene 1-2 átomos de nitrógeno es sustituido sobre un anillo de carbono por uno o más D, o un anillo heteroaril de cinco miembros con enlaces de carbono que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente a partir de O, N y S sustituido opcionalmente sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho anillo heteroaril de cinco miembros contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido con un grupo seleccionado de G;

A se selecciona a partir de hidroxilo, amino, halo, carboxilo, N-(C₁₋₄alquil)amino, N, N-di-(C₁₋₄alquilo)amino, carbamilo y C₁₋₆alcoxi;

D se selecciona a partir de:

i) -X^a-RC donde X^a es un enlace directo, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -NRdSO₂-, -NRDCO-, -NRdCONRe-, -NRd- o -CONRd-; donde Rd y Re son de forma independiente hidrógeno o C₁₋₄alquilo se sustituye de forma opcional con uno o más hidroxilo o C₁₋₄alcoxi; y RC se selecciona del hidrógeno o C₁₋₄alquil se sustituye de forma opcional con uno o más hidroxilo o C₁₋₄alcoxi;

- ii) Un Het de cuatro a ocho miembros el cual se sustituye de forma opcional sobre un anillo de carbono con uno o más grupos seleccionados a partir del hidroxilo, Halo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo o ciano y en el cual si dicho Het de 4 a 8 miembros contiene una sección media-NH- ese nitrógeno puede sustituirse con un grupo seleccionado de G;
- iii) -X^a-C₁₋₄alquilo-X^b-R_c en el cual X^a y R_c son como viene definidas aquí y X^b es -S-, -SO-o-SO₂-;
- iv) Ciano o halo; y
- v) -X^c-R_f donde X^c es -C(O)-o-SO₂ y R_f es un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros con enlaces de nitrógeno sustituido sobre un anillo de carbono por uno o más grupo seleccionados del hidroxilo, halo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo o ciano y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido con un grupo seleccionado de G;
- G se selecciona de C₁₋₄alquilo el cual se sustituye opcionalmente con uno o más A, C₁₋₄alcanoil sustituido de forma opcional con uno o más A, C₁₋₄alquilo sulfonyl sustituido de forma opcional con uno o más A, C₁₋₄alcoxycarbonyl el cual se sustituye de manera optativa con uno o más A, carbamoil, N-(C₁₋₄alquilo) carbamoilo se sustituye opcionalmente con uno o más A, N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo sustituido de forma optativa con uno o más A y benzoil sustituido con uno o más A; y

R₄ es hidrógeno o fluoro;

O una sal aceptable a nivel farmacéutico o un estér hidrolizable *in vivo* de lo mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde n es 2 o es una sal aceptable a nivel farmacéutico o un estér hidrolizable *in vivo* del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en las cuales R₁ es metil, cloro o fluoro o es una sal aceptable a nivel farmacéutico o es un estér hidrolizable de lo mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta la 3 donde R₂ es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metoxi, acetilamino, hidroxilo, C₁₋₄alquilsulfanilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C₁₋₄alquilsulfinilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, N-(C₁₋₄alquilo)amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo, metoxi, dimetilamino o carbamoilo), morfolino, 4-acetilpiperazino-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxi, fenilsulfanilo (sustituido de forma opcional con N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo) o fenilsulfinilo (sustituido de manera optativa con N-(C₁₋₄alquilo)₂carbamoilo) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta la 4 donde R₃ es metilo, etilo, isopropilo, butilo, (sustituido de forma opcional con hidroxilo), fenilo, N metilo- N-etilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), mesilo, acetidinilcarbonilo, morfolinocarbonilo o pirrolidinilcarbonilo o piridilo con enlace de carbono.

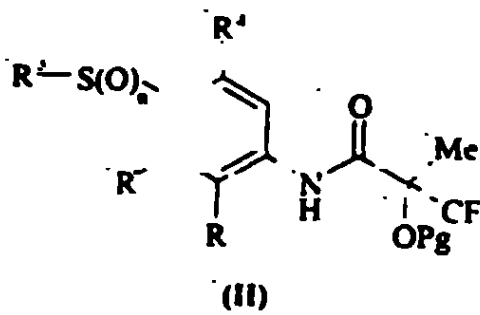
6. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 donde R₄ es hidrógeno o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

R-N-[2-Cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-(etilsulfonilo)fenilo]-2-hidroxio-2metilo-3,3,3-trifluoropropanamida.

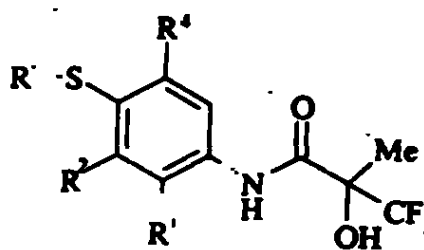
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de conformidad a la reivindicación 1 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo del mismo, cuyo proceso está compuesto de:

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



(II)

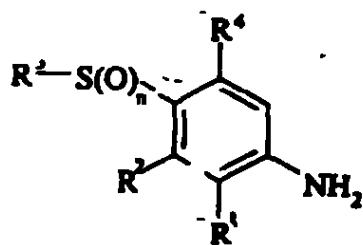
Donde Pg es un grupo Alcohol protector;



(III)

(b) Oxidando un compuesto de la fórmula (III):

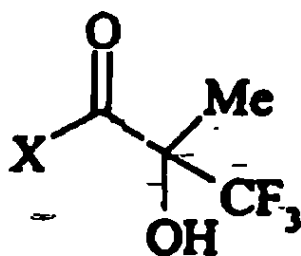
(c) Acoplamiento de los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

Con un ácido de fórmula (V)

En la cual X es OH;



(d) Acoplamiento de una anilina de fórmula (IV) con un derivativo ácido activado de fórmula (V); y de ahí en adelante si se hace necesario;

Convertir un compuesto de la fórmula (I) en algún otro compuesto de la fórmula (I) ;

ii) Removiendo cualquiera de los grupos protectores; o

ii) Formando una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo.

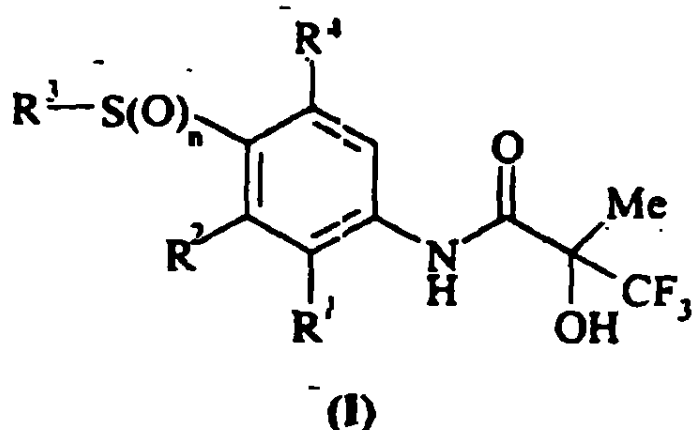
9. Una composición farmacéutica la cual comprende o abarca a un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo de lo mismo en relación con un diluyente o transportador considerado como aceptable a nivel farmacéutico .

10. Un compuesto de la fórmula (I) de conformidad a cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo del mismo para ser aplicado en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

11. El uso de un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo de lo mismo en la fabricación de un medicamento para ser usado en el tratamiento de diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica e isquemia del miocardio en un animal de sangre caliente tal como lo es un ser humano.

ABSTRACT

COMPUESTOS QUIMICOS



Un compuesto de fórmula(I)

Dónde:

N es 1 o 2 ;

R1 es Cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

R2 es como se definió aquí;

R3 es como se definió aquí; y

R4 es hidrógeno o fluoro;

O una sal farmacéuticamente aceptable o un estér hidrolizable in vivo de lo mismo viene descrito.

El uso de compuestos de fórmula (I) en la producción de una elevación de actividad PDH en un animal de sangre caliente tal como un ser humano también están aquí descritas. Las composiciones farmacéuticas, los métodos y los proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) viene detallados.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65992

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

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

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

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

SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

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

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

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 5 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMARadicación no 00-65942Concepto Técnico no 1950 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/16

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

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

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

Bogotá, D.C., Nov 15/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1850

EXPEDIENTE N° 0-65992

IPC A61K 31/16

- * Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se establezca el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención, ya que de la forma en la cual se encuentra resulta muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud (incluyendo el capítulo reivindicatorio), ya que las estructuras aparecen con radicales, enlaces, letras y/o números que no son nítidos y por lo tanto se prestan para confusión. Por este motivo, debe anexarse nuevo texto de la solicitud y nuevo capítulo reivindicatorio con las figuras corregidas.

Debe tenerse en cuenta que las unidades de medida de presión deben expresarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicha unidad de medida en el texto de la solicitud.

En la reivindicación 1 se debe revisar y corregir lo que se desea indicar cuando al principio de dicha reivindicación se establece: "U compuesto de fórmula (I)".

Revisar, aclarar y corregir lo que se desea indicar cuando al final de la reivindicación 1 (folio 135) se establece: "o ub estér hidrolizable"

En la reivindicación 10 se debe revisar y corregir cuando se establece: "un método".

Al corregir el título se debe anexar nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Adjuntar el extracto para publicación y la tarjeta para el archivo temático.

Bogotá D.C, 15 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65992

AUTO 3145

DISPONE

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

ENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

ENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022