

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00065992 00000002
Fecha (AMD): 2001-02-20 16:43:22 Folios: 214
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS: 04.411

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No.00 065.992 - Solicitud de Patente
a favor de: **AstraZeneca AB**

Titulada: **COMPUESTOS DE CARBINOL ANILIDA PARA -
SULFOXIDO/SULFONO, ORTO SUSTITUIDOS, COMO
INHIBIDORES DE CINASA DESHIDROGENASA DE
PIRUVATO**

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad AstraZeneca AB, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al auto No. 3145 notificado por estado el 23 de Noviembre de 2000, cuyo término fué prorrogado mediante escrito radicado el 05 de Enero de 2001, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Nuevo título de la invención de acuerdo con la objeción del señor examinador.
2. Nueva copia de la descripción y reivindicaciones donde se han realizado todas y cada una de las modificaciones y se han corregido las unidades de medida al Sistema Internacional, de acuerdo con las objeciones del señor examinador.

3. Copia certificada por la Oficina de Patentes de Gran Bretaña, de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción al castellano.
4. Extracto para publicación, Tarjeta de archivo temático y nueva Tarjeta de propietarios con el nuevo título.
5. Artes Finales (2 de 12 X 12 cm y 1 de 6 X 6 cm).

Del señor Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C.C. No. 170.322 de Bogotá

Código 340

Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Santafé de Bogotá, Febrero 19, 2001

CPB/hsr.

189/1164

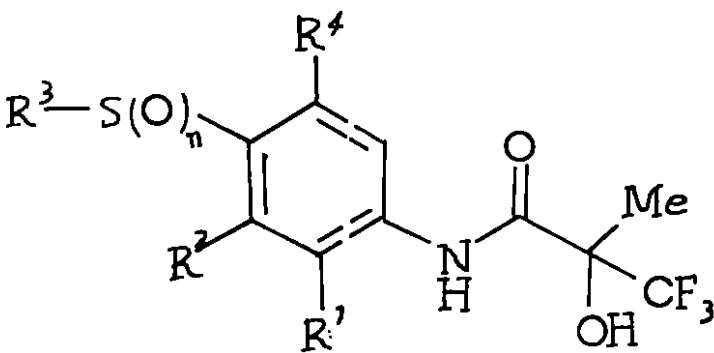
Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E-Mail: buicase@drigardycastro.com.co



(I)



Columbia 4411/1202
162
INVESTOR IN PEOPLE

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

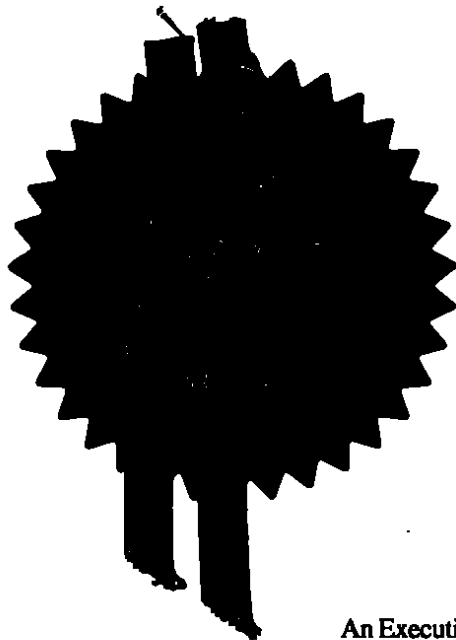
I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in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

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

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

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

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



Signed *Andrew Gray*

Dated 23 August 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

GB9920814.2

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

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

[ADP No. 07822448003]

164
162

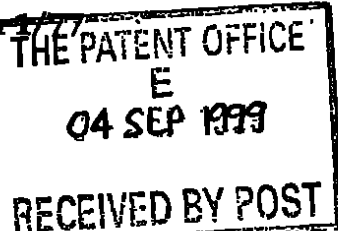
GB9920814.2

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

ASTRAZENECA UK LIMITED
Incorporated in the United Kingdom
15 Stanhope Gate
LONDON
W1Y 6EJ
United Kingdom

SECTION 30 (1977 ACT) APPLICATION FILED 4/7/2000

[ADP No. 07810294001]



The
Patent
Office

06SER E474182-3 D02934
P01/770 0.00 - 9920814.2

163/65

Request for grant of a patent

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

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference PHM 99-121

2. Patent application number

(The Patent Office will fill in this part)

9920814.2

3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)

Zeneca Limited
15 Stanhope Gate
LONDON

SECTION 30 (1A) ACT APPLICATION FILED

9/3/2000

Patents ADP number (if you know it)

6254007002 ✓

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation

4. Title of the invention

CHEMICAL COMPOUNDS

5. Name of your agent (if you have one)

BILL Kevin

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

AstraZeneca PLC
Global Intellectual Property
Mereside, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, GB

Patents ADP number (if you know it)

4469847002/3

6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number

Country

Priority application number
(if you know it)

Date of filing
(day / month / year)

7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application

Date of filing
(day / month / year)

8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:

- a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or
- b) there is an inventor who is not named as an applicant, or
- c) any named applicant is a corporate body.

See note (d))

Patents Form 1/77

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

Continuation sheets of this form

Description

38

438

Claim(s)

Abstract

Drawing(s)

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

Priority documents

Translations of priority documents

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

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

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

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

Signature

Lynda M. Slack

Date

3 September 1999

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

Mrs Lynda May Slack 01625 516173

Warning

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

Notes

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

CHEMICAL COMPOUNDS

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

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

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

Oxidation of glucose is capable of yielding more molecules of ATP per mole of oxygen than is oxidation of fatty acids. In conditions where energy demand may exceed energy supply, such as myocardial ischaemia, intermittent claudication, cerebral ischaemia

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

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

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

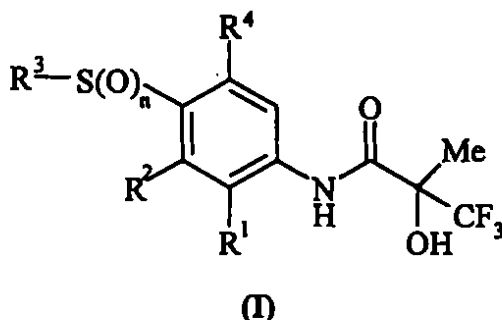
PDH is an intramitochondrial multienzyme complex consisting of multiple copies of several subunits including three enzyme activities E1, E2 and E3, required for the completion of the conversion of pyruvate to acetyl CoA (Patel and Roche 1990; FASEB J., 4: 3224-3233). E1 catalyses the non-reversible removal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

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

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

Obes. 21: 1137-1142), and lactic acidemia. Additionally the compounds may be expected to have utility in diseases where supply of energy-rich substrates to tissues is limiting such as peripheral vascular disease, (including intermittent claudication), cardiac failure and certain cardiac myopathies, muscle weakness, hyperlipidaemias and atherosclerosis (Stacpoole et al., 5 1978; N. Engl. J. Med. 298: 526-530). A compound that activates PDH may also be useful in treating Alzheimer's disease (AD) (J Neural Transm (1998) 105, 855-870).

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



10 wherein:

n is 1 or 2;

R¹ is chloro, fluoro, bromo, methyl or methoxy;

R² is selected from one of the following three groups:

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

- 15 ii) -X¹-R⁵ wherein X¹ is a direct bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶-, -CO-, -CONR⁶-, -NR⁶CO-, -NR⁶SO₂- or NR⁶CONR⁷-; wherein R⁶ and R⁷ are independently hydrogen or C₁₋₄alkyl optionally substituted with one or more A; and R⁵ is selected from C₁₋₆alkyl optionally substituted with one or more A, C₃₋₇cycloalkyl optionally substituted with one or more A, C₂₋₆alkenyl optionally substituted with one or more A, C₂₋₆alkynyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D, a carbon linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms optionally substituted on a ring carbon by one or more D or a carbon linked 5-membered heteroaryl ring containing 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said 5-membered heteroaryl ring contains an -NH- moiety 20 that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;

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

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

A is selected from hydroxy, amino, halo, carboxy and C_{1-6} alkoxy;

D is selected from:

- i) $-X^a-R^c$ wherein X^a is a direct bond, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -NR^dSO₂-, -NR^dCO-, -NR^dCONR^c-, -NR^d- or -CONR^d-; wherein R^d and R^c are independently hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or C_{1-4} alkoxy; and R^c is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or C_{1-4} alkoxy;
- ii) a 4-8 membered Het which is optionally substituted on a ring carbon with one or more groups selected from hydroxy, halo, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or cyano and wherein if said 4-8 membered Het contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G;
- iii) $-X^a-C_{1-6}alkyl-X^b-R^c$ wherein X^a and R^c are as defined hereinbefore and X^b is -S-, -SO- or -SO₂-; and
- iv) cyano or halo;

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

R^4 is hydrogen or fluoro;

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

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

Suitable values for "a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms" include pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl and pyridazinyl.

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

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

25 A "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one is a nitrogen atom with optionally 1-3 further heteroatoms selected independently from O, N and S wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or
30 sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. It will be appreciated that in forming this nitrogen link, the nitrogen atom is not quaternised, i.e. a neutral compound is formed. Suitable values for a "nitrogen-linked 5 or 6 membered

heterocyclic group" include morpholino, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolidinyl and triazolyl. Preferably a "nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group" is morpholino, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino or pyrrolinyl.

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

- A "4-8 membered Het" is a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring containing 4-8 atoms including 1-4 heteroatoms selected independently from O, N and S,
- 15 which may be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. Suitable values for "4-8 membered Het" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, tetrahydropyranyl,
- 20 imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, 4-pyridone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide.

- A "5 or 6 membered Het" is a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring containing 4-8 atoms including 1-4 heteroatoms selected independently from O, N and S, which may be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by
- 25 a -C(O)- and a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. Suitable values for "5 or 6 membered Het" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, 4-pyridone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone,
- 30 pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide.

Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include C₁₋₄alkoxy, methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₄alkylsulphinyl" include methylsulphinyl and ethylsulphinyl.

Examples of "C₁₋₆alkylsulphonyl" include C₁₋₄alkylsulphonyl, mesyl and ethylsulphonyl.

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

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

15 hereinafter.

In one aspect of the invention preferably *n* is 1.

In another aspect of the invention preferably *n* is 2.

Preferably R¹ is chloro, fluoro or bromo.

More preferably R¹ is chloro or fluoro.

- 20 Particularly R¹ is chloro.

Where R² is selected from group i):

Preferably group i) is halo or hydroxy.

More preferably group i) is halo.

Particularly group i) is chloro or fluoro.

- 25 More particularly group i) is chloro.

Where R² is selected from group ii):

Preferably in group ii) X¹ is -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶- or -NR⁶CO-; preferably R⁶ is hydrogen; and preferably R⁵ is selected from C₁₋₆alkyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D or a carbon linked 6-membered

30 heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

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

- 5 Particularly in group ii) X^1 is -S- or -NR⁶CO-; particularly R⁶ is hydrogen; and particularly R⁵ is selected from methyl optionally substituted with one or more A, ethyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D or a carbon linked pyridyl optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

Where R² is selected from group iii):

- 10 Preferably group iii) is a nitrogen-linked 5 or 6 membered heterocyclic group optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G.

- More preferably group iii) is a nitrogen-linked 6 membered heterocyclic group
15 optionally substituted on a ring carbon by one or more D and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G.

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

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

More preferably A is hydroxy.

Where D is selected from group i):

- 25 Preferably X^2 in group i) is -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^d-, -NR^dCONR^e- or -CONR^d-; preferably R^d is hydrogen or C₁₋₄alkyl optionally substituted with one or more hydroxy; and preferably R^e is selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl optionally substituted with one or more hydroxy.

- More preferably X^2 in group i) is -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^d- or -CONR^d-; more preferably
30 R^d is hydrogen, methyl or ethyl optionally substituted with hydroxy; and more preferably R^e is selected from hydrogen or C₁₋₄alkyl optionally substituted with one or more hydroxy.

More preferably X^a in group i) is $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^d-$ or $-CONR^d-$; more preferably R^d is hydrogen, methyl or ethyl optionally substituted with hydroxy; and more preferably R^e is selected from hydrogen, methyl or ethyl optionally substituted with hydroxy.

Where D is selected from group ii):

- 5 Preferably group ii) is a 5 or 6 membered Het which is optionally substituted on a ring carbon with one or more groups selected from hydroxy, halo, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or cyano and wherein if said 5 or 6 membered Het contains an $-NH-$ moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G.

- 10 More preferably group ii) is a 5 or 6 membered Het which is optionally substituted on a ring carbon with one or more groups selected from hydroxy, halo, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or cyano and wherein if said 5 or 6 membered Het contains an $-NH-$ moiety that nitrogen may be optionally substituted with a group selected from G.

Particularly group ii) is morpholino, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl optionally substituted on the $-NH-$ moiety by a group selected from G.

- 15 Where D is selected from group iii):

Preferably group iii) is $-X^a-C_{2-4}alkyl-X^b-R^e$ wherein X^a and R^e are as defined hereinbefore and X^b is preferably $-SO-$ or $-SO_2-$.

Where D is selected from group iv):

Preferably group iv) is cyano, fluoro or chloro.

- 20 More preferably group iv) is fluoro or chloro.

Preferably G is C_{1-6} alkanoyl optionally substituted with one or more A or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more A.

More preferably G is C_{1-4} alkanoyl optionally substituted with one or more A or C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more A.

- 25 Particularly G is acetyl or C_{2-4} alkyl substituted by one or more A.

- Preferably R^2 is chloro, fluoro, methylthio, acetylamino, hydroxy, C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), phenylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ amino (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ amino (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ amino (optionally substituted with hydroxy), C_{1-4} alkylsulphinyl (optionally substituted with
- 30

hydroxy), C₁₋₄alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], pyridylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, *N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl
 5 (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-(C₁₋₄alkyl)amino (optionally substituted with hydroxy), C₁₋₄alkylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), C₁₋₄alkylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], *N*-(C₁₋₄alkyl)amino
 10 (optionally substituted with hydroxy), morpholino, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl.

More preferably R² is chloro, fluoro, methylthio, acetylamino, hydroxy, methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl
 15 (optionally substituted with hydroxy), phenylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl,
 20 ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], pyridylsulphonyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino,
 25 *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl,

4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), morpholino, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or

5 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl.

Particularly R^2 is chloro, fluoro, methylthio, acetylamino or hydroxy.

Preferably R^3 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D or a carbon-linked 6-membered heteroaryl ring containing 1-2 nitrogen atoms optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

10 More preferably R^3 is C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D or a carbon-linked pyridyl optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

Particularly R^3 is methyl optionally substituted with one or more A, ethyl optionally substituted with one or more A, phenyl optionally substituted with one or more D or a

15 carbon-linked pyridyl optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

Particularly R^3 is methyl, ethyl optionally substituted with A, phenyl optionally substituted with one or more D or a carbon-linked pyridyl optionally substituted on a ring carbon by one or more D.

Therefore, in another aspect of the invention preferably R^3 is C_{1-4} alkyl optionally

20 substituted with one or more hydroxy, phenyl [optionally substituted with halo, amino,

$N-(C_{1-4}alkyl)_2$ carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ carbamoyl

(optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ amino (optionally substituted with

hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ amino (optionally substituted with hydroxy), $C_{1-4}alkylsulphinyl$

(optionally substituted with hydroxy), $C_{1-4}alkylsulphonyl$ (optionally substituted with

25 hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)-

piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl], or

carbon-linked pyridyl [optionally substituted with halo, amino, $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ amino

(optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)_2$ carbamoyl (optionally substituted with

hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ carbamoyl (optionally substituted with hydroxy), $N-(C_{1-4}alkyl)$ amino

30 (optionally substituted with hydroxy), $C_{1-4}alkylsulphinyl$ (optionally substituted with

hydroxy), $C_{1-4}alkylsulphonyl$ (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl,

4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl].

Particularly R^3 is methyl, ethyl optionally substituted with hydroxy, phenyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl] or carbon-linked pyridyl [optionally substituted with halo, amino, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl (optionally substituted with hydroxy), methylamino, ethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino (optionally substituted with hydroxy), *N*-methyl-*N*-ethylamino (optionally substituted with hydroxy), methylsulphinyl, ethylsulphinyl (optionally substituted with hydroxy), mesyl, ethylsulphonyl (optionally substituted with hydroxy), 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl or 4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl].

More particularly R^3 is methyl, ethyl optionally substituted with hydroxy, or phenyl (optionally substituted with halo).

Particularly preferred R^3 is ethyl or 4-fluorophenyl.

In one aspect of the invention, preferably R^4 is hydrogen.

In another aspect of the invention, preferably R^4 is fluoro.

At the $-C(OH)(Me)(CF_3)$ chiral center, the *R*-configuration is generally the preferred stereochemistry.

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

170177

- 13 -

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

Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula (I) or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which elevates PDH activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilized within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein.

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

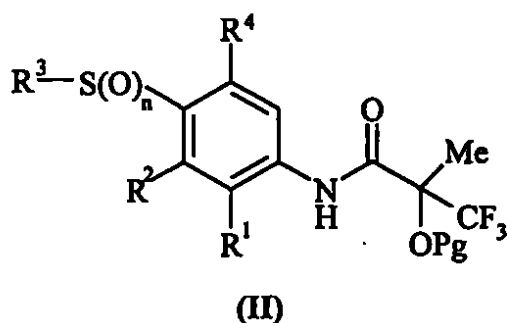
It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) and salts thereof can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which elevate PDH activity.

A compound of the formula (I), or salt thereof, and other compounds of the invention (as hereinafter defined) may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes include, for example, those

illustrated in European Patent Applications, Publication Nos. 0524781, 0617010, 0625516, and in GB 2278054, WO 9323358 and WO 9738124.

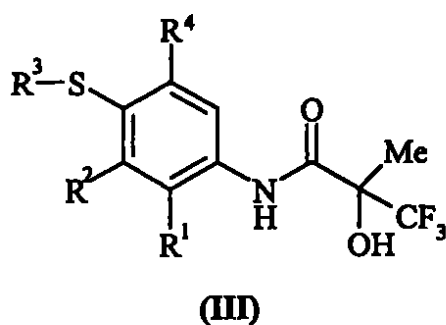
Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, which process (in which variable groups are as defined for formula (I) unless otherwise stated) comprises of:

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

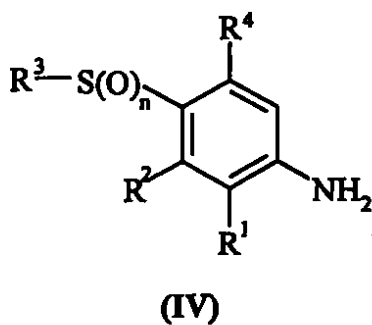


10 where Pg is an alcohol protecting group;

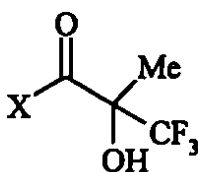
(b) oxidising a compound of formula (III):



(c) coupling compounds of formula (IV):



15 with an acid of formula (V):



(V)

wherein X is OH;

(d) coupling an aniline of formula (IV) with an activated acid derivative of formula (V);

5 and thereafter if necessary:

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

ii) removing any protecting groups; or

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

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

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

Specific conditions of the above reactions are as follows:

15 Process a)

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

1) when Pg is benzyl:

(i) hydrogen in the presence of palladium/carbon catalyst, i.e. hydrogenolysis; or

(ii) hydrogen bromide or hydrogen iodide;

20 2) when Pg is a silyl protecting group:

(i) tetrabutylammonium fluoride; or

(ii) aqueous hydrofluoric acid;

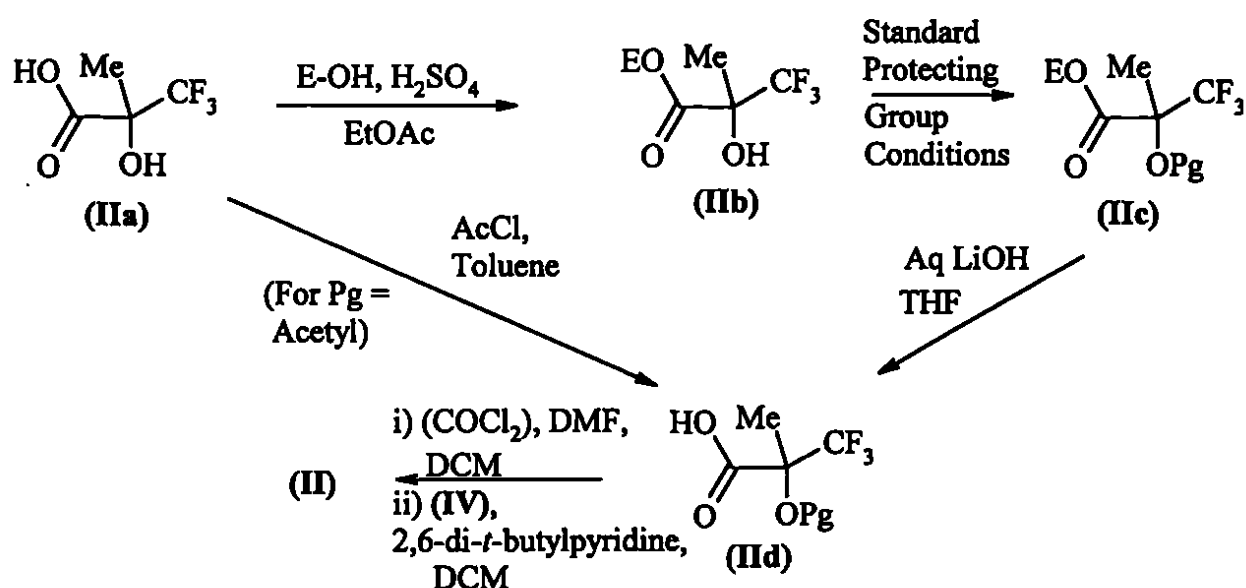
3) when Pg is acetyl:

i) mild aqueous base for example lithium hydroxide; or

25 ii) ammonia or an amine such as dimethylamine.

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

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



Scheme 1

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

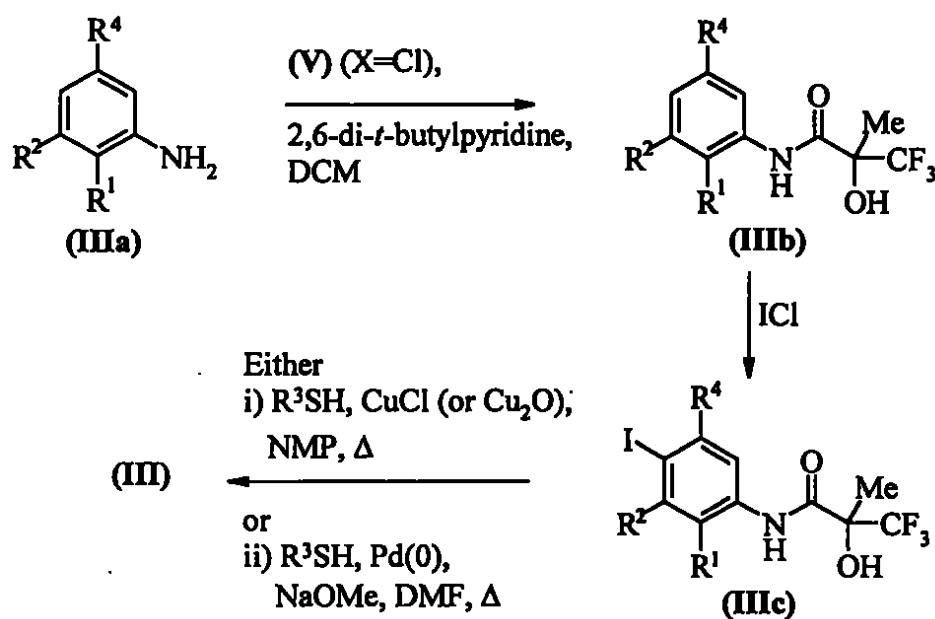
- 5 Compounds of formula (IIa) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art. The synthesis of compounds of formula (IV) is described below.

Process b)

- Suitable oxidising agents include potassium permanganate, OXONE, sodium
- 10 periodate, *tert*-butyl hydroperoxide (as solution in toluene), peracids (such as for example 3-chloroperoxybenzoic acid), hydrogen peroxide, TPAP (tetrapropylammonium perruthenate) or oxygen. The reaction may be conducted in a suitable solvent such as diethyl ether, dichloromethane, methanol, ethanol, water, acetic acid, or mixtures of two or more of these solvents. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of
- 15 -40 to 100°C .

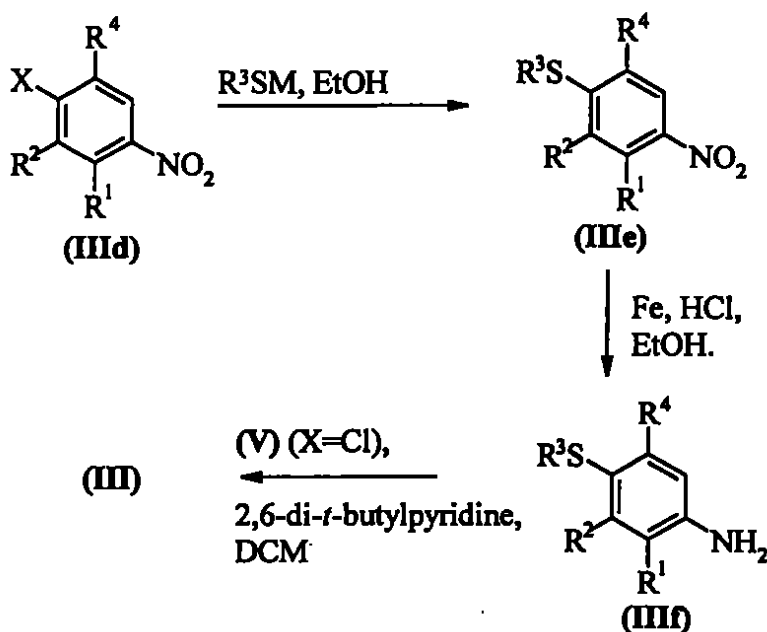
Compounds of formula (III) may be prepared according to the following schemes:

- 17 -



Scheme 2

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



Scheme 3

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

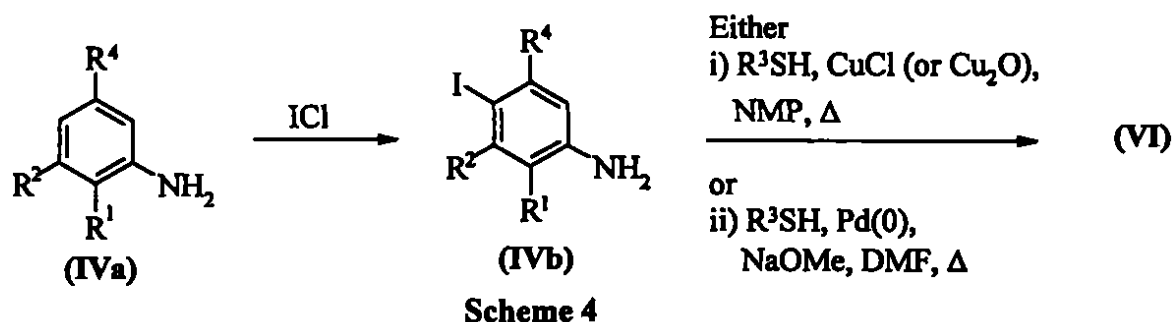
X is a leaving group, suitable values for X include halo, mesyl and tosyl.

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

Process c)

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

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



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

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

described in European Patent Application Publication No. EP 0524781, also for preparation of the (S)-(-) acid, except that (1S,2R)-norephedrine may be used in place of (S)-(-)-1-phenylethylamine. The chiral acid may also be prepared by using the enzymatic resolution method as described in Tetrahedron Asymmetry, 1999, 10, 679. ✓

5 Process d)

This coupling may be achieved optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, 2,6-di-*alkyl*-pyridines (such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine) or 2,6-diphenylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran, and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

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

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

presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl using, for example, hydrogen peroxide in acetic acid with heating or 3-chloroperbenzoic acid. Particular examples of functional group interconversions are for example conversion of an aniline into a halophenyl by, for example, diazotisation in the presence of cuprous halides.

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

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

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

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

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

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

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

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

followed by conventional purification techniques.

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

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

Suitable *in vivo* hydrolysable esters for a compound of the formula (I) containing a carboxy group include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl,

- 10 C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

- 15 Suitable *in vivo* hydrolysable esters of a compound of the formula (I) containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and

- 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. Other *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, 20 alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents for benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

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

- The identification of compounds which elevate PDH activity is the subject of the present invention. These properties may be assessed, for example, using one or more of the 30 procedures set out below:

(a) In vitro elevation of PDH activity

This assay determines the ability of a test compound to elevate PDH activity. cDNA encoding PDH kinase may be obtained by Polymerase Chain Reaction (PCR) and subsequent cloning. This may be expressed in a suitable expression system to obtain polypeptide with PDH kinase activity. For example rat PDHkinaseII (rPDHKII) obtained by expression of recombinant protein in Escherichia coli (E. Coli), was found to display PDH kinase activity.

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

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

Each new batch of stock enzyme was titrated in the assay to determine a concentration giving approximately 90% inhibition of PDH in the conditions of the assay. For a typical

batch, stock enzyme was diluted to 7.5µg/ml.

For assay of the activity of novel compounds, compounds were diluted with 10% dimethylsulphoxide (DMSO) and 10µl transferred to individual wells of 96-well assay plates. Control wells contained 20µl 10% DMSO instead of compound. 40µl Buffer containing 50mM potassium phosphate buffer pH 7.0, 10mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether)-N,N-tetracetic acid (EGTA), 1mM benzamidine, 1mM phenylmethylsulphonyl fluoride (PMSF), 0.3mM tosyl-L-lysine chloromethyl ketone (TLCK), 2mM dithiothreitol (DTT), recombinant rPDHKII and compounds were incubated in the presence of PDH kinase at room temperature for 45 minutes. In order to determine the maximum rate of the PDH reaction a second series of control wells were included containing 10% DMSO instead of compound and omitting rPDHKII. PDH kinase activity was then initiated by the addition of 5 µM ATP, 2 mM magnesium chloride and 0.04 U/ml PDH (porcine heart PDH Sigma P7032) in a total volume of 50 µl and plates incubated at ambient temperature for a further 45 minutes. The residual activity of the PDH was then determined by the addition of substrates (2.5mM coenzyme A, 2.5mM thiamine pyrophosphate (cocarboxylase), 2.5mM sodium pyruvate, 6mM NAD in a total volume of 80µl and the plates incubated for 90 minutes at ambient temperature. The production of reduced NAD (NADH) was established by measured optical density at 340nm using a plate reading spectrophotometer. The ED₅₀ for a test compound was determined in the usual way using results from 12 concentrations of the compound.

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

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

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

The following day cells were washed with phosphate buffered saline (PBS) and

- 25 -

medium replaced with 1ml HEPES-buffered Krebs solution (25mM HEPES, 0.15M sodium chloride, 25 mM sodium hydrogen carbonate, 5mM potassium chloride, 2mM calcium chloride, 1mM magnesium sulphate, 1 mM potassium dihydrogen phosphate) containing the compound to be tested at the required concentration in 0.1% DMSO. Control wells contained 0.1% DMSO only and a maximum response was determined using a 10 μ M treatment of a known active compound. After a preincubation period of 40 minutes at 37°C in 5% CO₂, cells were pulsed with sodium pyruvate to a final concentration of 0.5mM (containing 1-¹⁴C sodium pyruvate (Amersham product CFA85) 0.18Ci/mmol) for 12 minutes. The medium was then removed and transferred to a tube which was immediately sealed with a bung containing a suspended centre well. Absorbent within the centre well was saturated with 50% phenylethylamine, and CO₂ in the medium released by the addition of 0.2 μ l 60% (w/v) perchloric acid (PCA). Released ¹⁴CO₂ trapped in the absorbent was determined by liquid scintillation counting. The ED₅₀ for a test compound was determined in the usual way using results from 7 concentrations of the compound.

15 (c) In vivo elevation of PDH activity

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

Groups of rats (weight range 140-180g) are treated with a single dose or multiple doses of the compound of interest by oral gavage in an appropriate vehicle. A control group of rats is treated with vehicle only. At a fixed time after the final administration of compound, animals are terminally anaesthetised, tissues are removed and frozen in liquid nitrogen. For determination of PDH activity, muscle samples are disrupted under liquid nitrogen prior to homogenisation by one thirty-second burst in a Polytron homogenizer in 4 volumes of a

buffer containing 40 mM potassium phosphate pH 7.0, 5 mM EDTA, 2mM DTT, 1% Triton X-100, 10mM sodium pyruvate, 10 μ M phenylmethylsulphonyl chloride (PMSF) and 2 μ g/ml each of leupeptin, pepstain A and aprotinin. Extracts are centrifuged before assay. A portion of the extract is treated with PDH phosphatase prepared from pig hearts by the method of

5 Siess and Wieland (Eur. J. Biochem (1972) 26, 96): 20 μ l extract, 40 μ l phosphatase (1:20 dilution), in a final volume of 125 μ l containing 25 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride. The activity of the untreated sample is compared with the activity of the dephosphorylated extract thus prepared. PDH activity is assayed by the method of Stansbie et al., (Biochem. J. (1976) 154, 225). 50 μ l Extract is incubated with 0.75 mM NAD, 0.2 mM

10 CoA, 1.5 mM thiamine pyrophosphate (TPP) and 1.5mM sodium pyruvate in the presence of 20 μ g/ml p-(p-amino-phenylazo) benzene sulphonic acid (AABS) and 50 mU/ml arylamine transferase (AAT) in a buffer containing 100 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane, 0.5 mM EDTA, 50mM sodium fluoride, 5mM 2-mercaptoethanol and 1mM magnesium chloride pH 7.8. AAT is prepared from pigeon livers by the method of Tabor et al. (J. Biol. Chem. (1953)

15 204, 127). The rate of acetyl CoA formation is determined by the rate of reduction of AABS which is indicated by a decrease in optical density at 460 nm.

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

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

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical

25 composition which comprises a compound of the formula (I) as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular,

30 intravascular or infusion) for example as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration for example as an ointment or cream or for rectal administration for example as

177-179
a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

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

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

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

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

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

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

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

30 As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated,

the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner

5 who is treating any particular patient.

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

i) insulin;

ii) insulin secretagogue agents designed to stimulate insulin secretion (for example glibenclamide, tolbutamide, other sulphonylureas);

15 iii) oral hypoglycaemic agents such as metformin, thiazolidinediones;

iv) agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);

v) agents designed to treat complications of prolonged hyperglycaemia;

vi) other agents used to treat lactic acidemia;

20 vii) inhibitors of fatty acid oxidation;

viii) lipid lowering agents;

ix) agents used to treat coronary heart disease and peripheral vascular disease such as aspirin, pentoxifylline, cilostazol; and/or

x) thiamine.

25 As stated above the compounds defined in the present invention are of interest for their ability to elevate the activity of PDH. Such compounds of the invention may therefore be useful in a range of disease states including diabetes mellitus, peripheral vascular disease, (including intermittent claudication), cardiac failure and certain cardiac myopathies, myocardial ischaemia, cerebral ischaemia and reperfusion, muscle weakness,
30 hyperlipidaemias, Alzheimers disease and/or atherosclerosis.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and

- 29 -

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

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

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;

10 (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates; where a silica Mega Bond Elut column is referred to, this means a column containing 10g or 20g of silica of 40 micron particle size, the silica being contained in a 60ml disposable syringe and supported by a porous disc, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond Elut" is a trademark; where a Biotage cartridge is referred to this means a cartridge containing KP-SIL™ silica, 60Å, particle size 32-63µM, supplied by Biotage, a division of Dyax Corp.,
15 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;

(iv) where a Chem Elut column is referred to, this means a "Hydromatrix" extraction cartridge for adsorption of aqueous material, i.e. a polypropylene tube containing a special grade of flux-calcined, high purity, inert diatomaceous earth, pre-buffered to pH 4.5 or 9.0, incorporating a phase-separation filtering material, used according to the manufacturers

25 instructions, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name of "Extube, Chem Elut"; "Extube" is a registered trademark of International Sorbent Technology Limited;

(v) where an ISOLUTE column is referred to, this means an "ion exchange" extraction cartridge for adsorption of basic or acid material, i.e. a polypropylene tube containing a special grade of ion exchange sorbent, high purity, surface to pH ~7, incorporating a
30 phase-separation filtering material, used according to the manufacturers instructions, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name of "Extube, Chem Elut,

ISOLUTE"; "Extube" is a registered trademark of International Sorbent Technology Limited;
(vi) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;

(vii) melting points are uncorrected and (dec) indicates decomposition; the melting points

5 given are those obtained for the materials prepared as described; polymorphism may result in isolation of materials with different melting points in some preparations;

(viii) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;

(ix) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained

10 by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(x) where given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard,

determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO- δ_6) as solvent unless otherwise indicated, other solvents (where indicated in the text) include deuterated chloroform

15 - CDCl_3 and deuterated acetic acid $\text{AcOH}-\delta_4$; coupling constants (J) are given in Hz; Ar designates an aromatic proton when such an assignment is made;

(xi) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(xii) reduced pressures are given as absolute pressures in Pascals (Pa); elevated pressures are given as gauge pressures in bars;

20 (xiii) solvent ratios are given in volume : volume (v/v) terms;

(xiv) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionisation (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionisation was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported and unless

25 otherwise stated the value quoted is (M-H) $^-$;

(xv) Oxone is a Trademark of E.I. du Pont de Nemours & Co., Inc., and refers to potassium peroxymonosulphate;

(xvi) The following abbreviations are used:

	ether	diethyl ether;
30	EA	elemental analysis;
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;

DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide;
TFA	trifluoroacetic acid;
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one
SM	starting material;
DCM	dichloromethane; and
THF	tetrahydrofuran;

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

10

Example 1

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

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

Example 2

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

Hydrogen peroxide (15 ml of a 30 wt. % solution in water) was added to a solution of (R)-N-[4-ethylsulphonyl-2,3-dichlorophenyl]-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide (Method 1) (1.88 g) in glacial acetic acid (26 ml) and the mixture was heated at 95°C for 1.5 hours then cooled. Ethyl acetate (200 ml) was added and the mixture was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (4 x 200 ml) and brine (250 ml) then

was dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 0-50% ethyl acetate / iso-hexane to give the title compound (1.71 g) as a white solid. NMR: 1.1 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); MS (ESP⁺): 392 (M-H)⁺.

5

Examples 3-4

Following the procedure of Example 2 and using the appropriate starting materials the following compounds were prepared:

Ex	Compound	NMR	MS	SM
3	(R)-N-(3-Acetamido-2-chloro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H)	481	Meth 6
4	(R)-N-(2-Chloro-3-fluoro-4-{4-fluorophenylsulphonyl}phenyl)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanamide	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (br s, 1H)	442	Meth 2

10 **Example 5**

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

Following the procedure of Method 1 using 2-chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxyaniline (Method 5) as starting material the title compound was obtained (in 10%
15 yield) as a solid. NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); MS (ESP⁺): 374 (M-H)⁺.

Example 6

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

102 180
X

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

Preparation of Starting Materials

The starting materials for the Examples above are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials used in the above reactions.

Method 1

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

20 g

Oxalyl chloride (0.75 ml) was added to a stirred suspension of (R)-(+)-2-hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanoic acid (Method 12) (1.37 g) in dichloromethane (10 ml) containing DMF (1 drop). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and was then added to a solution of 4-ethylsulphanyl-2,3-dichloroaniline (Method 4) (1.92 g) and 2,6-diphenylpyridine (2.0 g) in dichloromethane (50 ml). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography eluting with 0-20% ethyl acetate / iso-hexane to give the title compound (2.12 g) as a solid. NMR (CDCl₃) 1.35 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 3.61 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.91 (s, 1H); MS (ESP): 360 (M-H).

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

Following the procedure of Method 1 except that 2,6-di-*t*-butylpyridine was used in place of 2,6-diphenylpyridine and 2-Chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphanyl)aniline (Method 10) was used as starting material the title compound was obtained as a gum, (63% pure, remainder being starting material) which was used in the next step without purification. MS (ESP⁺): 270 (M-H)⁺ for starting material and 410 (M-H)⁺.

10 Method 3**2,3-Dichloro-4-ethylsulphanylbenzoic acid**

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

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

A stirred suspension of 2,3-dichloro-4-ethylsulphanylbenzoic acid (Method 3) (2.71 g) in *t*-butanol (70 ml) and triethylamine (1.6 ml) was heated to 60°C. Diphenylphosphoryl azide (2.5 ml) was added dropwise and the mixture was heated to 90°C for 4 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. Ethyl acetate (150 ml) was added and the organic

181-183
X

phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2 x 100 ml) then dried. Volatile material was removed by evaporation to leave a 1:1 mixture of 2,3-dichloro-4-ethylsulphanylaniline and the *t*-butylurethane (2.51 g). Trifluoroacetic acid (6 ml) was added dropwise to this material and the mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes. Sodium hydroxide (20% w/v) was added to adjust the pH to 10-11 and the mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 250 ml). The extracts were dried, volatile material was removed by evaporation, and the residue was purified by chromatography eluting with 10-50% ethyl acetate / iso-hexane to give the title compound (1.9 g) as an oil. NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.21 (d, 1H); MS (ESP): 220 (M-H).

Method 5

2-Chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxyaniline

Following the procedure of Method 4 using

2-chloro-4-ethylsulphonyl-3-hydroxybenzoic acid (preparation described in European Patent Application EP 0 195 247) the title compound was obtained (in 58% yield) as a gum. NMR: 1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H); MS (ESP): 234 (M-H).

Method 6

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

A solution of (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimethylsilyloxy)-2-methylpropanoyl chloride (prepared from (R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropionic acid (Method 12) as described in *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (1.179 g) in methylene dichloride (10 ml) was added dropwise to a stirred and ice-cooled suspension of 3-acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)aniline (Method 9) (1.315 g) in dichloromethane (20ml) and triethylamine (1.72 ml). The mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight. More triethylamine (0.8 ml) followed by (S)-3,3,3-trifluoro-2-(trimethylsilyloxy)-2-methylpropanoyl chloride (0.6 g) in dichloromethane (5 ml) was added. After a further 6 hours the mixture was concentrated by

evaporation. Methanol (50ml) and 2N aqueous HCl (5 ml) were added, the mixture was stirred overnight, and then diluted with water (20 ml). The methanol was removed by evaporation and 2N aqueous HCl (30ml) was added. The mixture was then extracted with ether (2 x 80 ml). The extracts were washed with brine then dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a Biotage cartridge (40g silica), eluting with 50% ethyl acetate / iso-hexane to give the title compound (1.104 g) as a foam. NMR: 1.6 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 9.76 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H); MS (ESP⁺): 449 (M-H)⁺.

10 Method 7

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

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

25

Method 8

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

Following the procedure of Method 7 using 2-amino-3,4-difluoronitrobenzene as starting material the title compound was obtained (in 83% yield) as a solid. NMR: 5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H); MS (EI): 282 (M⁺).

30

182-104
J**Method 9****3-Acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)aniline**

A mixture of 3-acetamido-2-chloro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)nitrobenzene (Method 7) (0.1 g), ferric chloride hexahydrate (0.238 g) and zinc dust (0.192 g in DMF (1 ml) and water (1 ml) was stirred and heated (oil bath 100°C) for 1 hour then cooled. Water (15 ml) was added and the mixture was basified to pH 11 with saturated aqueous sodium carbonate solution (3 ml) then extracted with dichloromethane (3 x 15 ml). The extracts were washed with brine then dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was left under high vacuum (2 mm Hg) overnight to give the title compound (0.087 g) as a solid. NMR: 1.95 (s, 3H), 5.72 (br s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H), 9.54 (br s, 1H); MS (ESP): 309 (M-H).

Method 10**2-Chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)aniline**

Following the procedure of Method 9 using 2-chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)nitrobenzene (Method 11) as starting material the title compound was obtained (in 78% yield) as a solid. NMR: 6.15 (br s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H); MS (ESP): 270 (M-H).

Method 11**2-Chloro-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)nitrobenzene**

2-Amino-3-fluoro-4-(4-fluorophenylsulphonyl)nitrobenzene (Method 8) (0.846 g) was added portionwise over 5 minutes to a stirred and heated (oil bath 65°C) mixture of *t*-butylnitrite (0.59 ml) and cupric chloride (0.484 g) in acetonitrile (12 ml). Heating was continued for 1 hour then the mixture was left to cool and filtered. Ether (60 ml) was added and the mixture was washed with 20% aqueous hydrochloric acid (2 x 60 ml) then dried. Volatile material was removed by evaporation and the residue was purified by chromatography on a Biotage cartridge (40g silica), eluting with 5% ethyl acetate / isohexane to give the title compound (0.574 g) as a solid. NMR: 6.96 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.91 (d, 1H); MS (EI): 302 (M+H).

Method 12**(R)-(+)-2-Hydroxy-2-methyl-3,3,3-trifluoropropanoic acid**

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

183 186
A

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

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

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

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

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

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

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

SELLO TIMBRE

Firmado : Andrew Grey
Fecha: 23 de Agosto de 2000

GB9920814.2

184
187
M

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

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

[ADP No. 07822448003]

=====

GB9920814.2

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

ASTRAZENECA UK LIMITED
Incorporada en el Reino Unido,
15 Stanhope, Gate
LONDRES
W1Y 6LN
Reino Unido

[ADP No. 07810294001]

SECCIÓN 30 (LEY DE 1977) SOLICITUD RADICADA EL 4/7/2000

185 188
M
W

La Oficina de Patentes

Formulario de patentes 1/77

Ley de patentes de 1977
(Regla 16)

4 de septiembre 1999

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Solicitud para el otorgamiento de una patente

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

1. Su referencia	PHM.99-121
2. Número de la Solicitud de Patente (Para ser llenado por la oficina de patentes)	9920814.2
3. Nombre completo, dirección y código postal del solicitante o de cada uno de los solicitantes (subraye cada apellido)	AstraZeneca UK Limited 9/3/2000 15 Stanhope gate LONDRES W1Y 6LN, GB
Número ADP de las patentes (si lo sabe)	6254007002
Si el solicitante es persona jurídica suministre el país/estado de su constitución	
4. Título del invento	COMPUESTOS QUÍMICOS
5. Nombre de su agente (si lo tiene)	BILL, Kevin
"Dirección para servicio" en el Reino Unido a la cual se debe enviar la correspondencia (Incluir código postal)	AstraZeneca PLC Global Intellectual Property Mereside, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, GB
Número ADP de las patentes (si lo sabe)	4469847002 3
6. Si está declarando prioridad de una o más solicitudes de patentes anteriores, suministre el país y la fecha de radicación de la(s) solicitud(es) anterior(es) y (si lo sabe) el/los número(s) de la(s) solicitud(es)	País Número de Solicitud Prioritaria Fecha Radicación (si lo sabe) (día / mes / año)
7. Si esta solicitud se divide o de cualquier otra forma se deriva de una solicitud anterior del RU suministre el número y la fecha de radicación de la solicitud inicial.	Número de la solicitud inicial Fecha Radicación (día / mes / año)
8. ¿Esta solicitud requiere del respaldo de una declaración de invención y de derecho de otorgamiento de una patente? (Responda "Sí" si: a) alguno de los solicitantes nombrados en la parte 3 no es un inventor; o b) hay un inventor que no se nombre como	

186 189
AZ

solicitante, o
c) algún solicitante nombrado es persona
jurídica,
Véase la nota (d)

9. Ingrese el número de hojas para cualquiera de los siguientes ítemes que esté radicando con este formulario.

No cuente las copias de un mismo documento

Hojas de continuación de este formulario

Descripción 38 + 38

Reivindicación(es)

Abstracto

Dibujos(s)

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

Documentos de Prioridad

Traducciones de documentos de
prioridad

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

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

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

Cualquier otro documento
(*sírvase especificar*)

11.

Solicito/Solicitamos el otorgamiento de una patente basada en esta solicitud.
Firma Lynda M Slack Fecha 3 de septiembre de 1999

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

Advertencia

Después de que una solicitud para una patente ha sido radicada, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si la publicación o la comunicación del invento se deberá prohibir o restringir bajo la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario

187
190

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

N tas

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

188 191
X
W

COMPUESTOS QUÍMICOS

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

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

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

diabetes mellitus es el deterioro en la secreción de insulina, que se ha demostrado está asociado con una reducción en la actividad del PDH en las células pancreáticas β (en un modelo genético de diabetes mellitus con roedores, Zhou y colaboradores (1966) Diabetes 45:580-586).

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

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

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

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

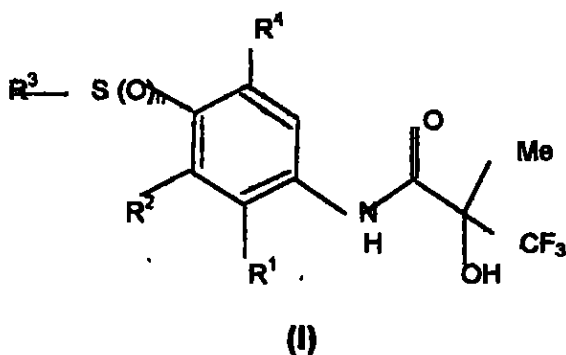
190 193
X

actividad de la kinasa y la fosfatasa. La actividad de la kinasa se puede regular *in vivo* mediante las concentraciones relativas de sustratos metabólicos tales como el NAD/NADH, el CoA/CoA acetilo y el difosfato de adenina (ADP)/ATP al igual que por la disponibilidad del piruvato mismo.

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

Este invento se basa en el sorprendente descubrimiento de que ciertos compuestos elevan la actividad del PDH, una propiedad de gran valor en el tratamiento de los estados de enfermedad asociados con trastornos del uso de la glucosa tales como la diabetes mellitus, la obesidad, (Curto y colaboradores, 1997; Int. J. Obes. 21: 1137-1142), y la acidemia láctica. Adicionalmente, se espera que los compuestos tengan una utilidad en enfermedades en las que el suministro de sustratos ricos en energía a los tejidos es limitante, tal como la enfermedad vascular periférica, (incluyendo la claudicación intermitente), la insuficiencia cardíaca y ciertas cardiomiopatías, debilidad muscular, hiperlipidemias y aterosclerosis (Stacpoole y colaboradores, 1978; N.Eng. J. Med. 298: 526-530). Un compuesto que active el PDH también puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD) (J Neural Transm (1998) 105, 855-870).

De conformidad, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde: _

19/ 194
H

n es 1 o 2;

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

R² se selecciona de uno de los tres grupos siguientes:

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

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

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

R³ es C₁₋₆alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₃₋₇ cicloalkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D, un anillo de heteroarilo de 6 miembros unido a un carbono que contiene 1-2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono de anillo por uno o más D o un anillo de heteroarilo de 5 miembros unido a un carbono que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S opcionalmente sustituido en un carbono de anillo por uno o más D y en donde, si dicho anillo de heteroarilo de 5 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de G;

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

D se selecciona de :

- i) -X^a-R^c en donde X^a es una unión directa, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^dSO₂-, -NR^dCO-, -NR^dCONR^c-, -NR^d-, o CONR^d-; en donde R^d y R^c son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidróxilo o C₁₋₄ alquilo; y R^c se selecciona de hidrógeno o C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más; y C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más hidróxilo o C₁₋₄ alquilo;
- ii) un Het de 4-8 miembros que es opcionalmente sustituido en un carbono de anillo con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, halo, C₁₋₄ alquilo o ciano y en donde si dicho Het de 4-8 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo seleccionado de G;
- iii) -X^a-C₁₋₆ alquilo-X^b-R^c en donde X^a y R^c son tal como se definen antes aquí y X^b es, -S-, -SO-, -SO₂-;
- iv) ciano o halo; y

G se selecciona de C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o mas A, C₁₋₆ alquilililo opcionalmente sustituido con uno o más A, C₁₋₆ alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o mas A, C₁₋₆ alquilocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o mas A, carbamilo, N-(C₁₋₆ alquilo) carbamilo opcionalmente sustituido con uno o mas A, N-(C₁₋₆ alquilo) carbamilo opcionalmente sustituido con uno o mas A y benzoilo opcionalmente sustituido con uno o mas A; y

R^d es hidrógeno o flúor;

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

193-196
X

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

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

Un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene de 4-8 átomos de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno con opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de O, N y S en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el N-óxido y o los S-óxidos. Se apreciaría que al formar este enlace de nitrógeno, el átomo de nitrógeno no se cuaternice, es decir, que se forme un compuesto neutro. Los valores convenientes para "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" incluyen azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, y triazolilo. Preferiblemente, "un grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlace a nitrógeno" es azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo o homopiperazinilo.

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

194-107
F

imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, y triazolilo. Preferiblemente, "un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con enlace a nitrógeno" es azetidínilo, morfolino o pirrolidinilo.

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

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

Un "Het de 5-6 miembros" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-8 átomos que incluyen 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S que pueden tener enlace con carbono o nitrógeno, en donde el grupo $-CH_2-$ se puede reemplazar opcionalmente por un $-C(O)-$ y un nitrógeno del anillo y/o un átomo de azufre se puede opcionalmente oxidizar para formar el *N*-óxido y o los *S*-óxidos. Los valores convenientes para "un Het de 4-8 miembros" son, morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, tienilo, tiadisolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo,

181-178
2

pirazinilo, isoxazolilo, 4-piridona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido.

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

Los valores preferidos para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los que veremos a continuación. Dichos valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas aquí anteriormente o a continuación.

En un aspecto de la invención preferiblemente *n* es 1.

En otro aspecto de la invención preferiblemente *n* es 2

Preferiblemente R^1 es cloro, flúor o bromo.

Más preferiblemente R^1 es cloro o flúor.

Particularmente R^1 es cloro.

En donde R^2 se selecciona del grupo i):

Preferiblemente el grupo i) es halo o hidroxilo.

Más preferiblemente el grupo i) es halo.

Particularmente el grupo i) es cloro o flúor.

Más particularmente el grupo i) es cloro.

En donde R^2 se selecciona del grupo ii):

Preferiblemente en el grupo ii) X^1 es $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^6-$ o NR^6CO- ; preferiblemente R^6 es hidrógeno; y preferiblemente R^5 se selecciona de C_{1-6} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un anillo de heteroarilo de 6 miembros con enlace a carbono, que contiene 1-2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos en un carbono del anillo por uno o más D.

196 0199
X

Más preferiblemente en el grupo ii) X^1 es $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, o NR^6CO- ; más preferiblemente R^6 es hidrógeno; y más preferiblemente R^5 se selecciona de C_{1-4} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un piridilo con enlace a carbono opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D.

Particularmente en el grupo ii) X^1 es $-S-$ o NR^6CO- ; particularmente R^6 es hidrógeno; y particularmente R^5 se selecciona de metilo opcionalmente sustituido con uno o más A, etilo opcionalmente sustituido con uno o más A o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un piridilo con enlace a carbono opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D.

En donde R^2 se selecciona del grupo iii):

Preferiblemente el grupo iii) es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con enlace a nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G

Más preferiblemente el grupo iii) es un grupo heterocíclico de 6 miembros con enlace a nitrógeno opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G.

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

Preferiblemente A es hidroxí, amino, halo, carboxi y metoxi.

Más preferiblemente A es hidroxí.

En donde D se selecciona del grupo i):

Preferiblemente X^a en el grupo i) es $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-NR^dCONR^c-$, o $CONR^d-$; más preferiblemente R^d es hidrógeno o C_{1-4} alkilo, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí; y preferiblemente R^c se selecciona de hidrógeno o C_{1-4} alkilo, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí.

Más preferiblemente X^a en el grupo i) es $-S-$, $-SO-$, SO_2- , o $CONR^d-$; más preferiblemente R^d es hidrógeno, metilo o etilo, opcionalmente sustituido con hidroxí; y más preferiblemente R^c se selecciona de hidrógeno o C_{1-4} alkilo, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí.

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

En donde D se selecciona del grupo ii):

Preferiblemente el grupo ii) es un grupo Het de 5 o 6 miembros que es opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, halo, C_{1-4} alkilo o ciano y en donde si dicho Het de 5 o 6 miembros contiene una mitad $-\text{NH}-$ ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G.

Más preferiblemente el grupo ii) es un grupo Het de 5 o 6 miembros que es opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi o ciano y en donde si dicho Het de 5 o 6 miembros contiene una mitad $-\text{NH}-$ ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente con un grupo seleccionado de G.

Particularmente el grupo ii) es morfolino, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido en la mitad $-\text{NH}-$ por un grupo seleccionado de G.

Cuando D se selecciona del grupo iii):

Preferiblemente el grupo iii) es $-\text{X}^a-\text{C}_{2-4}$ alkilo- X^b-R^c en donde X^a y R^c son tal como se definen antes aquí y X^b es preferiblemente $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$;

Cuando D se selecciona del grupo iv):

Preferiblemente el grupo iv) es ciano, flúor o cloro.

Más preferiblemente el grupo iv) es flúor o cloro.

Preferiblemente G es C_{1-6} alkanolilo opcionalmente sustituido con uno o mas A o C_{1-6} alkilo, opcionalmente sustituido con uno o más A.

Más preferiblemente G es C_{1-6} alkanolilo opcionalmente sustituido con uno o mas A o C_{1-4} alkilo, opcionalmente sustituido con uno o más A.

Particularmente G es acetilo o C_{2-4} alkilo sustituido con uno o más A.

Preferiblemente R^2 es cloro, flúor, metilotio, acetilamino, hidroxilo, C_{1-4} alquilosulfanilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo) fenilosulfonilo (opcionalmente sustituido con halo, amino, $N-(\text{C}_{1-4} \text{ alkilo})_2$ carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), $N-(\text{C}_{1-4} \text{ alkilo})_2$ carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), $N-(\text{C}_{1-4} \text{ alkilo})$ amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilosulfinilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C_{1-4} alquilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-

798 201
X

acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)-piperazina-1-ilo o 4-(2-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], piridilosulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N*-(C₁₋₄ alkilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), (C₁₋₄alkilo)₂carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), (C₁₋₄ alkilo)carbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-(C₁₋₄ alkilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C₁₋₄ alquilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), C₁₋₄ alquilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, *N*-(C₁₋₄ alkilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), morfolino, 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4 metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], *N*-(C₁₋₄ alkilo)amino (opcionalmente sustituido con hidroxilo) morfolino, 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4 metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo].

Más preferiblemente R² es cloro, flúor, metilotio, acetilamino, hidróxi, metilosulfonilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), fenilosulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilosulfonilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], piridilosulfonilo [opcionalmente sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), *N*-metilo-*N*-etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilosulfonilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), metilamino, etilamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), mesilo, etilosulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-

199 202
hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo], metiloamino, etiloamino, (opcionalmente sustituido con hidroxilo), morfolino, 4-acetilpiperazina-1-ilo, 4-metilopiperazina-1-ilo, 4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo, 4-(3-hidroxipropilo)piperazina-1-ilo ó 4-(2hidroxipropilo)piperazina-1-ilo].

Particularmente R^2 es cloro, flúor, metilotio, acetilamino o hidroxilo.

Preferiblemente R^3 es C_{1-6} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un anillo heteroarilo de 6 miembros con enlace a carbono, que contiene 1-2 átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos en un carbono del anillo por uno o más D.

Más preferiblemente R^3 es C_{1-4} alkilo opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un piridilo con enlace a carbono, opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D.

Particularmente R^3 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más A, etilo opcionalmente sustituido con uno o más A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un piridilo con enlace a carbono, opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D.

Particularmente R^3 es metilo, etilo opcionalmente sustituido con A, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más D o un piridilo con enlace a carbono, opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por uno o más D.

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

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

Más particularmente R^3 es metilo, etilo, sustituidos con hidroxilo, o fenilo (opcionalmente sustituido con halo).

El R^3 particularmente preferido es etilo o 4-fluorofenilo.

En un aspecto de la invención, preferiblemente R^4 es hidrógeno

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^4 es flúor.

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

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

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

Dentro del presente invento se debe entender que un compuesto de la fórmula (I) o una sal de la misma puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas. Se debe entender que el invento abarca

201 204

cualquier forma tautomérica que eleve la actividad del PDH y no debe limitarse simplemente a una cualquiera de las formas tautoméricas que se utilizan dentro de los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas y debe entenderse que la especificación abarca todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos dibujados, no sólo aquellas formas que ha sido posible mostrar gráficamente en este documento.

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

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

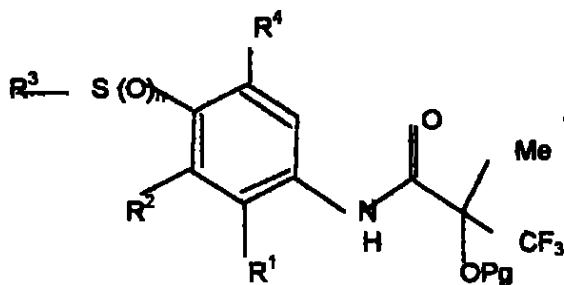
Un compuesto de la fórmula (I), o sal de mismo, y otros compuestos de la invención (tal como se definen de aquí en adelante) se pueden preparar mediante cualquier proceso que se sepa puede ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Dichos procesos incluyen, por ejemplo, aquellos que se ilustran en las Solicitudes de patentes Europeas, Publicaciones Nos. 0524781, 0617010, 0625516, y en GB 2278054, WO 9323358 y WO 9738124.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster

202 203

hidrolizable *in vivo*, del mismo, cuyo proceso (en el cual los grupos de variables son los que se han definido para la fórmula (I) a menos que se establezca lo contrario) comprende de:

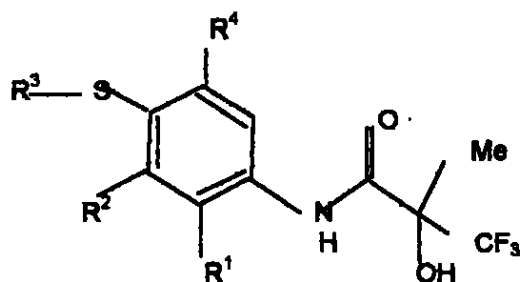
(a) la desprotección de un compuesto protegido de la fórmula (II)



(II)

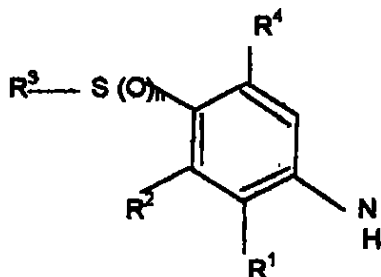
donde Pg es un grupo protector de alcoholes;

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



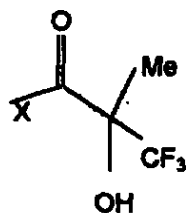
(III)

(c) acoplar compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

con un ácido de la fórmula (V)



(V)

en donde X es OH ;

203 206


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

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

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

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

Las condiciones específicas de las reacciones anteriores son las siguientes:

Proceso a)

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

1) cuando Pg es benzilo:

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

2) cuando Pg es un grupo protector de sililo:

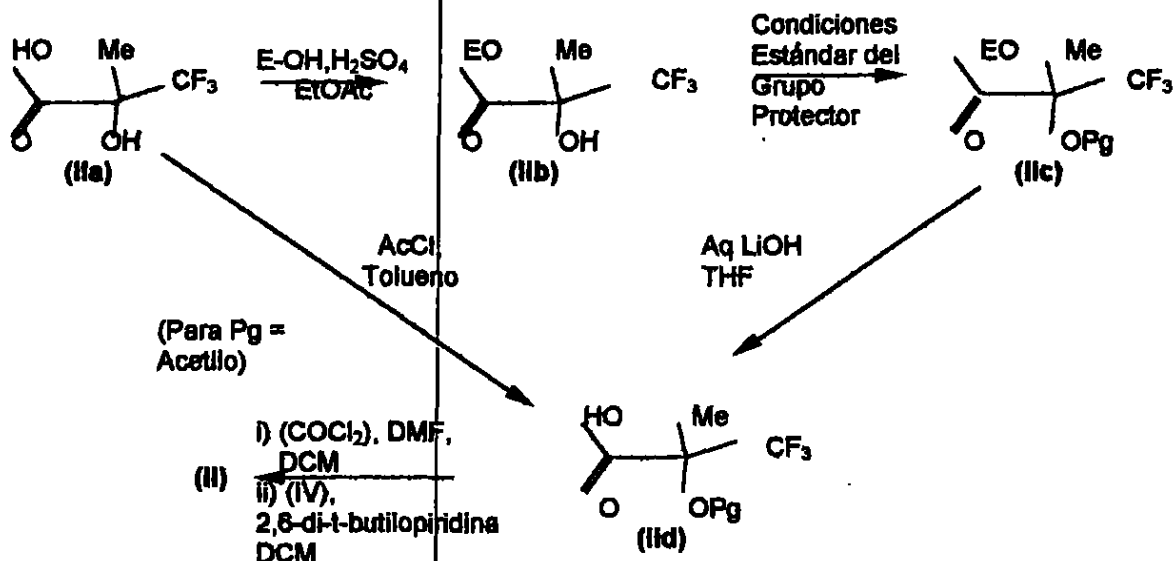
- i) fluoruro de tetrabutiloamonio; o
- ii) ácido fluorhídrico acuoso;

3) cuando Pg es acetilo

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

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

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



E es un grupo protector de carboxi. Los valores convenientes para E incluyen C_{1-6} alkilo, tal como metilo y etilo.

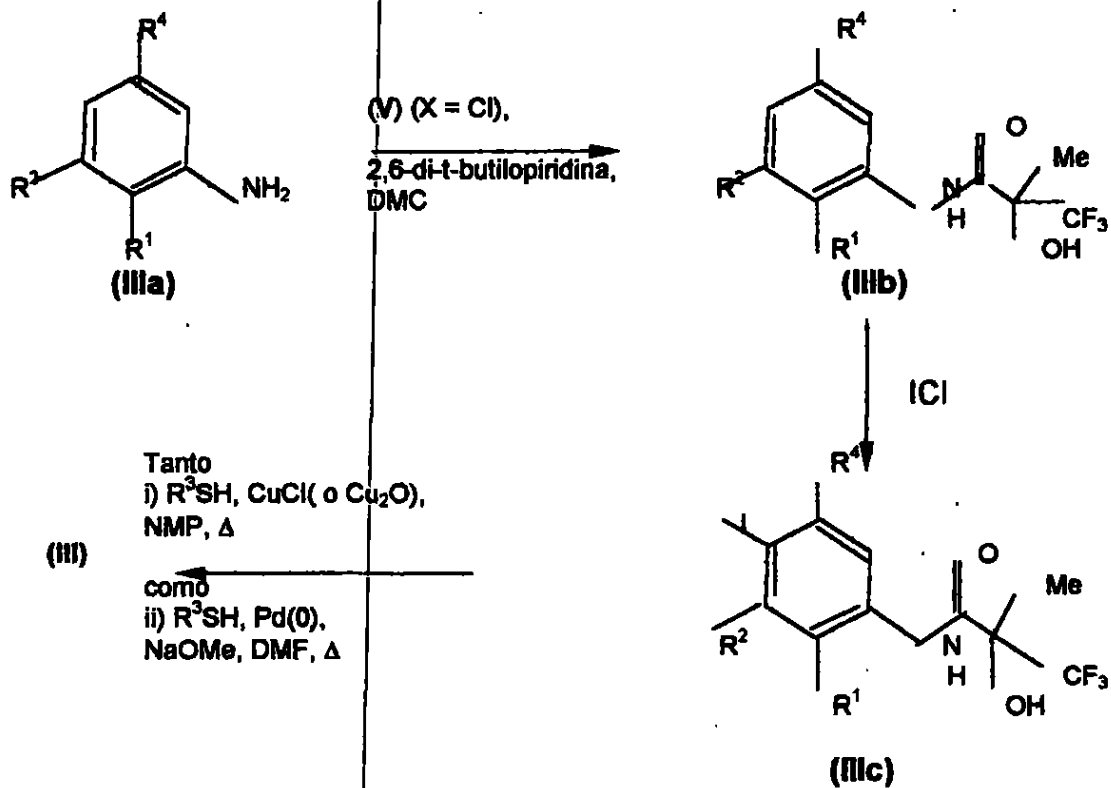
Los compuestos de la fórmula (IIa) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en el arte. La síntesis de los compuestos de la fórmula (IV) se describe a continuación.

Proceso b)

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

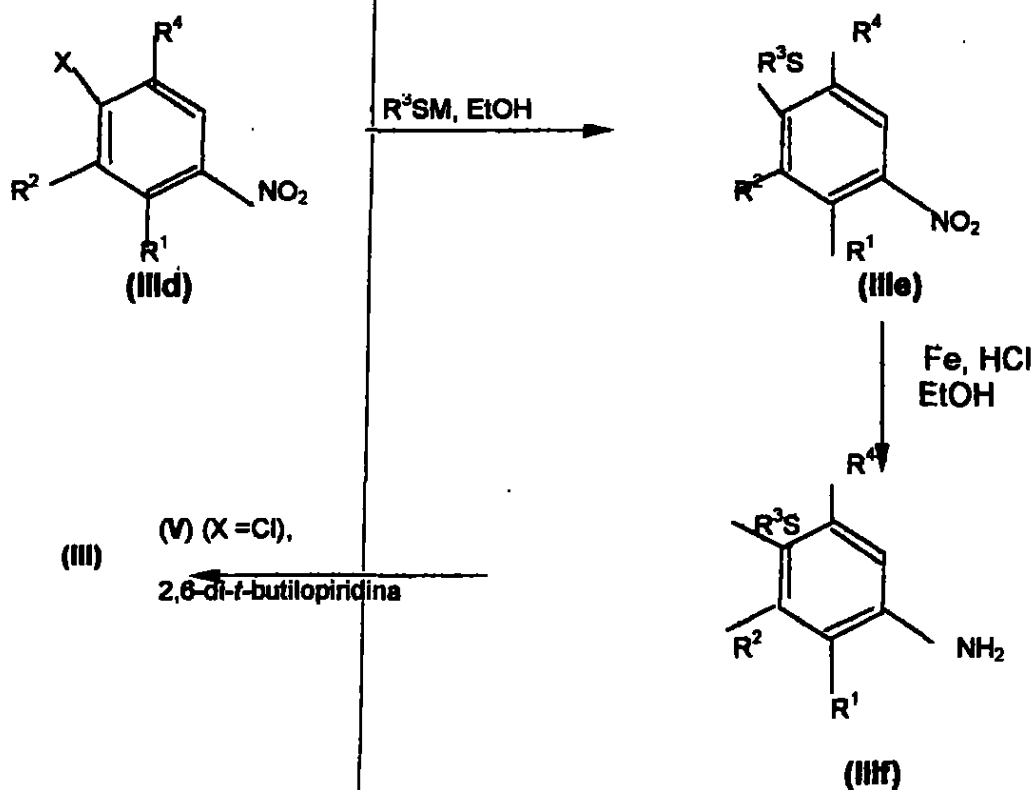
Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo a los siguientes esquemas:

205 200



Esquema 2

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



Esquema 3

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

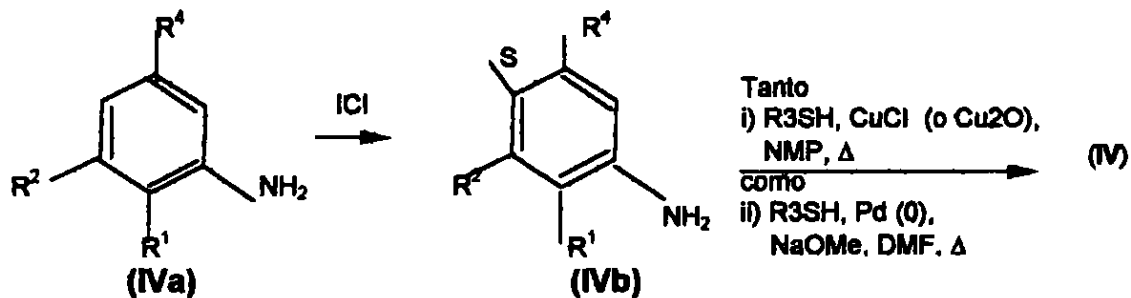
X es un grupo que sale, los valores adecuados para X incluyen halo, mesilo y tosilo.

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

Proceso c)

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

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



Esquema 4

207 / 210
X

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

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

Proceso d)

Este acoplamiento se puede lograr opcionalmente en la presencia de una base por ejemplo trietiloamina, piridina, 2,6-di-*alkilo*-piridinas (como 2,6-lutudina o 2,6-di-*tert*-butilopiridina) o 2,6-difenilopiridina. Los solventes convenientes incluyen dimetiloacetamina, diclorometano, benceno, tetrahidrofuran, y dimetiloformamida. La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura que fluctúe entre -40 a 40°C.

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

Por ejemplo, se apreciará que algunos de los sustituyentes aromáticos opcionales en los compuestos de la presente invención se pueden introducir por reacciones de sustitución aromática normales o se pueden generar por modificaciones funcionales convencionales de grupo o interconversiones antes o inmediatamente después de los procesos arriba expresados, y como tal se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones

incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, de la reducción de los sustituyentes, de la alquilación de sustituyentes y de la oxidación de sustituyentes. Las condiciones de los reactivos y la reacción para dichos procedimientos son bien conocidas en el arte de la química. Los ejemplos particulares de las reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un acilohálido y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Craft; la introducción de un grupo alkilo usando un halido de alkilo y ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de las modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calor; la oxidación de alquilotio a alkilosulfinilo o alkilosulfonilo usando, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en ácido acético con calor o ácido 3-cloroperbenzóico. Los ejemplos particulares de interconversiones de grupo funcional son por ejemplo la conversión de una anilina en un halofenilo mediante, por ejemplo, la diazotización en la presencia de halidos cúpricos.

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

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

Un grupo protector conveniente para una amino o un grupo alkiloamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo como el acetilo, un grupo alkoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo, un grupo arilometoxycarbonilo, por ejemplo un grupo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo el benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos de protección necesariamente varían con la

209 212
A

opción de grupo protector. Así pues, por ejemplo, se puede retirar un grupo acilo como un alkanoilo o alkoxycarbonilo o un grupo aroilo por ejemplo, mediante hidrólisis con una base conveniente como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo litio o hidróxido de sodio. Alternativamente un grupo acilo como un grupo t-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido conveniente tal como, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilometoxycarbonilo como un grupo benciloxycarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación en la presencia de un catalizador como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris de boro(trifluoroacetato de boro). Un grupo protector alternativo conveniente para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede retirar mediante tratamiento con una alquiloamina, por ejemplo dimetilaminopropiloamina, o con hidracina.

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

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

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

En casos donde los compuestos de la fórmula (I) son suficientemente básicos o ácidos para formar ácidos estables o sales básicas, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal, y farmacéuticamente las sales aceptables pueden ser elaboradas por métodos convencionales como los que se

describen a continuación. Ejemplos de sales convenientes farmacéuticamente aceptables son sales orgánicas de adición ácida formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, tartrato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -ketoglutarato, y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas convenientes como sulfato, nitrato, e hidrocioruro.

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

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

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

Los ésteres convenientes hidrolizables *in vivo* para un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi incluyen ésteres C₁₋₄alkoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres C₁₋₄alkanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres C₃₋₈cicloalkoxycarbonilooxiC₁₋₄alkilo por ejemplo 1-ciclohexilocarbonilooxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilometilo por ejemplo 5-metilo - 1,3-dioxolen-2-onilometilo; y ésteres C₁₋₆alkoxycarbonilooxietilo por ejemplo 1-metoxycarbonilooxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi dentro de los compuestos de esta invención.

Los ésteres convenientes hidrolizables *in vivo* para un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxí incluyen ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato y éteres α -acilooxialkilo. Los ejemplos de los éteres α -acilooxialkilo

incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilopropionilooximetoxi. Otros grupos hidrolizables *in vivo* que forman ésteres para los hidroxí incluyen alcanoilo, benzoilo, feniloacetilo y benzoilo y feniloacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de alquilo carbonato), dialkilcarbamoilo y N-(dialquiloaminoetilo)-N-alkilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquiloaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de los sustituyentes para el benzoilo incluyen morfolino y piperazino unidos de un átomo de nitrógeno de un anillo vía un grupo metileno a la posición 3 - o 4 - del anillo de benzoilo.

Los pro-medicamentos que se pueden descomponer *in vivo* de los compuestos de la fórmula (I) también incluyen amidas hidrolizables *in vivo* de compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo carboxi, por ejemplo, un N-C₁₋₆ alquilo o N-di- C₁₋₆ alquilo amida como N-metilo, N-etilo, N-propilo, N-dimetilo, N-etilo-N-metilo o amida de N-dietilo.

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

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

Este estudio determina la habilidad de un compuesto de la prueba para elevar la actividad del PDN. Mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) se puede obtener el código cDNA de la PDN kinasa y la clonación posterior. Esto puede expresarse en un sistema de expresión conveniente para obtener polipéptido con actividad de PDH kinasa. Por ejemplo se encontró que la PDHkinasall de la rata (rPDHKII) obtenida mediante la expresión de la proteína recombinante en la *Escherichia coli* (E. Coli), despliega la actividad de la PDN kinasa.

En el caso de la rPDHKII (número de asentimiento de Genbank U10357) se aisló 1.3kb de un fragmento de que le coloca el código a la proteína, mediante PCR del cDNA del hígado de rata y se clonó en un vector (por ejemplo pQE32 - Quiagen Ltd.). La construcción recombinante se transformó en E. Coli (por ejemplo M15pRep4 - Quiagen Ltd.). Se identificaron los clones recombinantes, se aisló el ADN plásmido y se sometió al análisis secuencial de ADN. Un clon que tenía la secuencia de ácido nucleico esperada se seleccionó para el trabajo de expresión. Los detalles de los métodos para el montaje de las moléculas recombinantes de DNA y la expresión de las proteínas recombinantes en los sistemas bacterianos se puede encontrar en los textos normales por ejemplo Sambrook y colaboradores, 1989, Molecular Cloning- Un Manual de Laboratorio, 2ª. edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press. Otras

kinasas de PDN conocidas para ser usadas en estudios, se pueden clonar y expresar en una forma similar.

Para la expresión de la actividad de rPDHKII, se transformaron las células de la cepa de *E. coli* M15pRep4 con el vector pQE32 que contiene el cDNA del rPDHKII. Este vector incorpora una etiqueta 6-His hacia la proteína en su término N-. Se dejó crecer la *E. coli* a una densidad óptica de 0.6 (600 NM) y la expresión de la proteína se indujo mediante la adición de 10 μ M de isopropilotio- β -galactosidasa. Las células se dejaron crecer durante 18 horas a 18°C y se recolectaron por centrifugación. La pasta de célula resuspendida se lisó por homogenización y el material insoluble se retiró por centrifugación a 24000xg durante 1 hora. La proteína 6-His etiquetada se retiró del sobrenadante usando una matriz (Quiagen) de resina quelante de níquel de ácido nitrilotriacético (Ni-NTA: Quiagen Ltd.) que se lavó con 20 mM de cloruro de tris(hidroximetilo)aminometano-hidrógeno, 20 mM de imidazole, 0.5 mM de cloruro de sodio pH 8.0, antes de la elución de proteína ligada usando un amortiguante que contenía 20 mM de cloruro de tris(hidroximetilo)aminometano-hidrógeno, 200 mM imidazole, 0.15 M de cloruro de sodio pH 8.0. Las fracciones diluidas que contenían proteína 6-His se agruparon y se guardaron en alícuotas a -80°C en glicerol al 10%.

Cada nuevo lote de enzima almacenada se tituló en el estudio para determinar una concentración que da aproximadamente un 90% de inhibición del PDH en las condiciones del estudio. Para un lote típico, la enzima almacenada se diluyó a 7.5 μ g/ml.

Para estudiar la actividad de nuevos compuestos, se diluyeron compuestos con dimetilosulfóxido (DMSO) al 10% y 10 μ l se transfirieron a pozos individuales de placas de ensayo de 96 pozos. Los pozos de control contenían 20 μ l de DMSO al 10% en lugar de compuesto. Se incubaron 40 μ l de amortiguante que contenía 50 mM de amortiguante de fosfato de potasio pH 7.0, 10 mM de etileno glicol-bis(éter β -aminoetilo)ácido-N,N-tetracético (EGTA), 1 mM de benzamidina, 1 mM de fluoruro de fenilometilosulfonilo (PMSF), 0.3 mM de cetona de clorometilo de tosil-L-lisina (TLCK), 2 mM de ditioneitol (DTT), rPDHKII recombinante y compuestos, en la presencia de PDH kinasa a temperatura ambiente durante 45 minutos. A fin de determinar la tasa máxima de reacción de PDH se incluyó una segunda serie de pozos de control que contenían DMSO al 10% en lugar de compuesto, y omitiendo el rPDHKII. Se inició entonces la actividad de la PDH kinasa mediante la adición de 5 μ M de ATP, 2 mM de cloruro de magnesio y 0.04 U/ml de PDH (PDH de corazón porcino Sigma P7032) en un volumen total de 50 μ l y las placas se incubaron a

temperatura ambiente durante 45 minutos adicionales. Luego se determinó la actividad residual del PDH mediante la adición de sustratos (2.5mM de coenzima A, 2.5mM de pirofosfato de tiamina (cocarboxilasa), 2.5mM de piruvato de sodio, 6mM de NAD en un volumen total de 80 μ l y las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se estableció la producción de NAD (NADH) reducido mediante densidad óptica medida a 340nm usando un espectrómetro de lectura de plaquetas. El ED_{50} para un compuesto de la prueba se determinó en la forma usual usando los resultados de 12 concentraciones del compuesto.

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

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

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

Las células del día siguiente se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato (PBS) y el medio se reemplazó con 1ml de solución HEPES amortiguada con Krebs (25mM de HEPES, 0.15M de cloruro de sodio, 25mM de carbonato de hidrógeno de sodio, 5mM de cloruro de potasio, 2mM de cloruro de calcio, 1mM de sulfato de magnesio, 1mM de fosfato de dihidrógeno de potasio) que contenía el compuesto a ser probado a la concentración requerida en DMSO al 0.1%. Los pozos de control sólo contenían DMSO al 0.1% y se determinó una respuesta máxima usando 10mM de tratamiento de un compuesto activo conocido. Después de un periodo de preincubación de 40 minutos a 37°C en CO₂ al 5%, las células se pulsaron con piruvato de sodio a una concentración final de 0.5mM (que contenía 1-¹⁴C piruvato de sodio (producto Amersham CFA85) 0.18Ci/mmol) durante 12 minutos. El medio luego se retiró y se transfirió a un tubo que se selló de inmediato con un tapón que contenía un pozo central suspendido. El absorbente dentro del pozo del centro se saturó con 50% de feniloetiloamina, y CO₂ en el medio liberado por la adición de 0.2ml de ácido perclórico (PCA) al 60% (w/v). El ¹⁴CO₂ liberado,

atrapado en el absorbente se determinó mediante conteo de cintilación del líquido. El ED_{50} para un compuesto de la prueba se determinó de la manera usual usando los resultados de 7 concentraciones del compuesto.

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

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

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

Se tratan grupos de ratas (rango de peso 140-180g) con una sola dosis o dosis múltiples del compuesto de interés por cebadura oral en un vehículo apropiado. Un grupo de ratas control se trata con sólo vehículo. En un momento fijo después de la administración final del compuesto, los animales se anestesian de manera terminal, los tejidos se retiran y se congelan en nitrógeno líquido. Para poder determinar la actividad del PDH, las muestras de músculo se destruyen bajo nitrógeno líquido antes de la homogenización mediante un estallido de un treintavo de segundo en un homogenizador Politron, en 4 volúmenes de un amortiguante que contiene 40 mM de fosfato de potasio pH 7.0, 5 mM de EDTA, 2mM de DTT, Triton X-100 al 1%, 10mM de piruvato de sodio, 10mM de cloruro de fenilmetilosulfonilo (PMSF) y 2µg/ml cada uno de leupeptina, pepstaina A y aprotinina. Se centrifugan los extractos antes del ensayo. Una porción del extracto se trata con fosfatasa de PDH preparada de los corazones del cerdo por el método de Siess y Wieland (Eur. J. Biochem (1972) 26, 96): 20 µl de extracto, 40 µl de fosfatasa (dilución 1:20), en un volumen final de 125 µl que contenía 25 mM de cloruro de magnesio, 1 mM de cloruro de calcio. La actividad de la muestra no tratada se compara con la actividad del extracto defosforilado preparado de esta manera. La actividad del PDH se estudia mediante el método de Stansbie y colaboradores, (Biochem. J. (1976) 154,

225). Se incuban 50µl de extracto con 0.75 mM de NAD, 0.2 mM de CoA, 1.5mM de pirofosfato de tiamina (TPP) y 1.5mM de piruvato de sodio en la presencia de 20µg/ml de p-(p-amino-feniloazo) ácido sulfónico de benceno (AABS) y 50 mU/ml de transferasa de ariloamina (AAT) en un amortiguante que contiene 100 mM de tris(hidroximetilo)aminometano, 0.5 mM de EDTA, 50mM de fluoruro de sodio, 5mM de 2-mercaptoetanol y 1mM de cloruro de magnesio pH 7.8. El AAT se prepara de los hígados de la paloma por el método de Tabor y colaboradores. (J. Biol. Chem. (1953) 204, 127). La tasa de la formación de CoA acetilo se determina mediante la proporción de reducción de AABS que se indica por una disminución en la densidad óptica a 460 nm.

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

El tratamiento de un animal con un compuesto activo da como resultado un aumento en la actividad del complejo PDN en los tejidos. Esto se indica por un aumento en la cantidad de PDH activo (determinado por la actividad del extracto no tratado como un porcentaje de la actividad del PDH total en el mismo extracto después del tratamiento con fosfatasa).

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

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

Las composiciones de la presente invención se presentan de manera ventajosa en una forma de dosis unitaria. El compuesto normalmente se administrará a un animal de sangre caliente en dosis unitarias dentro de un rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1-100 mg/kg. Se considera una dosis unitaria en el rango de, por ejemplo, 1-100 mg/kg.

preferiblemente 1-50 mg/kg y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria como una tableta o una cápsula normalmente contendrá, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo.

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

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

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

Convenientemente éste es un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma hidrolizable *in vivo*, para el uso como un medicamento para producir una elevación de la actividad del PDH en un animal de sangre caliente como un ser humano.

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

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

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

de la enfermedad a tratar. De conformidad, la dosificación óptima la puede determinar el practicante que está tratando a cualquier paciente en particular.

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

- i) insulina;
- ii) agentes segregadores de insulina diseñados para estimular la secreción de insulina (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, otras sulfoniloureas);
- iii) agentes hipoglicémicos orales tales como metformina, tiazolidinadionas;
- iv) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo acarbose);
- v) agentes diseñados para tratar complicaciones de hiperglicemia prolongada;
- vi) otros agentes usados para tratar la acidemia láctica;
- vii) los inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos;
- viii) agentes para bajar los lípidos;
- ix) agentes usados para tratar la enfermedad cardíaca coronaria y la enfermedad vascular periférica como aspirina, pentoxifilina, cilostazol; y/o
- x) tiamina.

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

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

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

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

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

(iii) cromatografía, a menos que se declare lo contrario significa cromatografía de llama (flash) en gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice; en donde se hace referencia a una columna "Bond Elut", esto significa una columna que contiene 10g o 20g de sílice de tamaño de partícula de 40 micrones, la sílice está contenida en una jeringa desechable de 60ml soportada por un disco poroso, obtenida de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond Elut" es una marca registrada; cuando se hace referencia a un cartucho Biotage esto quiere decir un cartucho que contiene sílice KP-SIL™, 60A, tamaño de partículas 32-63 µm, suministrada por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;

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

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

USA bajo el nombre de "Extube, Chem Elut, ISOLUTE"; "Extube" es una marca registrada de International Sorbent Technology Limited;

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

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

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

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

(x) donde se proporcionan, los datos de NMR se encuentran en la forma de valores delta para los protones de diagnostico más importantes, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilosilano (TMS) como una norma interna, determinados a 300 MHz usando sulfóxido de dimetilo de perdeuterio (DMSO- δ_6) como solvente a menos que se indicara lo contrario, otros solventes (cuando se indica en el texto) incluyeron cloroformo deuterado - CDCl_3 y ácido acético deuterado $\text{AcOH-}\delta_4$; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz; Ar designa un protón aromático cuando se hace tal tipo de asignación;

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

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

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

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

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

(xvi) se usan las siguientes abreviaturas:

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

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

Ejemplo 1

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

Se agregó peróxido de hidrógeno de *t*-Butilo (2.4 ml de una 5.5M solución en decano) a una solución de (R)-N-[2,3-dicloro-4-etilosulfinilofenilo]-2-hidroxi-metilo-3,3,3-trifluoropropamida (Método 1) (0.23 g) y ácido d-10-camforsulfónico (0.018 g) en cloroformo (10 ml) y la mezcla se revolvió durante 18 horas. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice Mega Bond Elut lixiviando con EtOAc / isohexano al 0-50% para dar el compuesto del título (0.22 g) como un sólido blanco. NMR (CDCl₃ + 1 gota DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H); 1.71 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); el m/z: 376.

Ejemplo 2

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

Se agregó peróxido de hidrógeno (15 ml de una solución de 30 wt. % en agua) a una solución de (R)-N-[4-etilosulfanilofenilo]-2,3]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida (Método 1) (1.88 g) en ácido acético glacial (26 ml) y la mezcla se calentó a 95°C durante 1.5 horas y luego se enfrió. Se agregó acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se lavó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturada acuosa (4 x 200 ml) y salmuera (250 ml) luego se secó. El material volátil se

22/22

retiró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía lixiviando con acetato de etilo / iso-hexano al 0-50% para dar el compuesto del título (1.71 g) como un sólido blanco. NMR: 1.1 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H); MS (ESP): 392 (M-H)

Ejemplos 3-4

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 y usando los materiales de arranque apropiados se prepararon los siguientes compuestos:

Ej	Compuesto	NMR	MS	SM
3	(R)-N-(3-Acetamido-2-cloro-4-{4-fluorofenilosulfonilo}fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.81 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H)	481	Método 6
4	(R)-N-(2-cloro-3-flúor-4-{4-fluorofenilosulfonilo}fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (br s, 1H)	442	Método 2

Ejemplo 5

(R)-N-(2-cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxifenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida

Siguiendo el procedimiento del Método 1 usando 2-cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxianilina (Método 5) como material de arranque se obtuvo el compuesto del título (en rendimiento de 10%) como un sólido. NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); MS (ESP): 374 (M-H)

Ejemplo 6

(R)-N-[2-cloro-4-etilosulfonilofenilo-3-metilosulfanilfenilo]-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Se agregó tiolato de metano de sodio a una solución revuelta de (R)-N-(2,3-Dicloro-4-etilosulfonilofenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida (Ejemplo 2) 0.60 g) en dimetilacetamida anhidrosa (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas luego se agregó más tiolato de metano de sodio (0.27 g) y se continuó calentando 18 horas más. Se dejó enfriar la mezcla de la reacción, se agregó acetato de etilo (150 ml), y la mezcla se lavó con salmuera (4 x 100 ml) y se secó. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó por

222
223

cromatografía en una columna de gel de sílice Mega Bond Elut lixiviando con acetato de etilo / iso-hexano al 0-40% para dar el compuesto del título (0.114 g) como una goma. NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H); 1.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.44 (s, 1H); MS (ESP): 404 (M-H)

Preparación de los Materiales de Arranque

Los materiales de arranque para los Ejemplos anteriores o se encuentran disponibles en el mercado o se preparan prontamente por métodos normales de materiales conocidos. Por ejemplo las siguientes reacciones son ilustraciones mas no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de arranque usados en las reacciones anteriores.

Método 1

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

Se agregó cloruro de oxalilo (0.75 ml) a una suspensión revuelta de (R)-(+)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3- ácido trifluoropropanóico (Método 12) (1.37 g) en diclorometano (10 ml) que contenía DMF (1 gota). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se agregó a una solución de 4-etilosulfanilo-2,3-dicloroanilina (Método 4) (1.92 g) y 2,6-difenilopiridina (2.0 g) en diclorometano (50 ml). La mezcla se revolvió durante 3 horas a temperatura de la habitación, el material volátil se retiró por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía lixiviando con acetato de etilo / iso-hexano al 0-20% para dar el compuesto del título (2.12 g) como un sólido. 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); MS (ESP): 360 (M-H).

Método 2

(R)-N-(2-cloro-3-flúor-4-(4-fluorofenilosulfanilo)fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropanamida

Siguiendo el procedimiento del método 1 salvo que se usó 2,6-di-*t*-butilopiridina en vez de 2,6-difenilopiridina y como material de arranque se usó 2-Cloro-3-flúor-4-(4-fluorofenilosulfanilo)anilina (Método 10) se obtuvo el material del título como una goma, (63% pura, siendo el remanente el material de arranque) que se usó en el siguiente paso sin purificación MS (ESP): 270 (M-H) para el material de arranque y 410 (M-H).

223 ~~226~~
H**Método 3****2,3-Dicloro-4-ácido etilosulfanilobenzóico**

Se agregó una solución enfriada de hipoclorito de sodio (120 ml de una solución con cloro disponible al 4%) a una solución de 4-etilosulfanilo-2,3-dicloroacetofenona (10.0 g, preparada tal como se describe en la Solicitud de Patente Europea EP 0 195 247) en dioxano. Se dejó que la mezcla de la reacción mezclara a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se calentó lentamente hasta 80°C en un lapso de 30 minutos y el calentamiento se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico acuoso (100 ml de una solución de 2M) y el sólido resultante se recolectó y se secó. Este sólido se redisolvió en diclorometano (200 ml) y metanol (20 ml), se lavó con hidróxido de sodio (10% w/v, 300 ml) y la fase acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2M, 300 ml). El precipitado se recolectó y se secó para dar el compuesto del título (5.4 g) como un sólido. NMR: 1.28 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H); MS (ESP): 249 (M-H)

Método 4**2,3-Dicloro-4-etilosulfaniloanilina**

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

224-227
X**Método 5****2-Cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxianilina**

Siguiendo el proceso del Método 4 usando

Ácido 2-cloro-4-etilosulfonilo-3-hidroxibenzóico (preparación descrita en la Solicitud de Patente Europea EP 0 195 147) se obtuvo el compuesto del título (en un rendimiento de 58%) como una goma. NMR: 1.06 (t, 3H); 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H); MS (ESP): 234 (M-H).

Método 6**(R)-N-(3-acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)fenilo)-2-hidroxi-2-metilo-3,3,3-trifluoropropamida**

Se agregó por goteo una solución de cloruro de (S)-3,3,3-trifluor-2-(trimetilsililo)-2-metilpropanoilo (preparada de ácido (R)-3,3,3-trifluor-2-hidróxi-2-metilpropiónico (Método 12 tal como se describe en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746) (1.179 g) en dicloruro de metileno (10 ml) a una suspensión revuelta y enfriada con hielo de 3-acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)anilina (Método 9) (1.315 g) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (1.72 ml). La mezcla se dejó calentar toda la noche hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó más trietilamina (0.8 ml) seguida de cloruro de (S)-3,3,3-trifluor-2-(trimetilsililo)-2-metilpropanoilo (0.6g) en diclorometano (5 ml). Después de 6 horas adicionales la mezcla se concentró mediante evaporación. Se agregaron metanol (50 ml) y 2N acuoso HCL (5 ml), la mezcla se dejó revolviendo durante la noche y luego se diluyó con agua (20 ml). El metanol se retiró mediante evaporación y el se agregó 2N acuoso HCl (30 ml). La mezcla luego se extrajo con éter (2 x 80 ml). Los extractos se lavaron con salmuera y luego se secaron. El material volátil se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho Biotage (40 g sílice), lixiviando con acetato de etilo/ iso-hexano al 50% para dar el compuesto del título (1.104) 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 (br s, 1H), 9.9 (br s, 1H); MS (ESP): 449 (M-H).

Método 7**3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfenilo)nitrobenzeno**

Se agregó por goteo 4-Fluorobencenotiol, a una suspensión revuelta de hidruro de sodio (0.049 g de dispersión en aceite mineral al 60%) en THF (3ml). La mezcla se revolvió por 30 minutos luego se agregó por goteo a una solución revuelta y enfriada

285 228

(-65°C) de 3-acetamido-2-amino-4-fluoronitrobenceno (0.233 en THF (2 ml). La mezcla se revolvió por 3 horas a -65°C luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturado (5 ml), luego agua (5 ml). Y la mezcla se extrajo con éter (2 x 25ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), luego se secaron. El material volátil se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó en una columna Mega Bond Elut de gel de sílice, lixiviando con acetato de etilo/ iso-hexano al 0-40% para dar el compuesto del título. Cromatografía en un cartucho Biotage (40 g sílice), lixiviando con acetato de etilo/ iso-hexano al 40% para dar el compuesto del título (0.193) como un sólido. NMR: 2.14 (s, 3H); 6.76 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 10.1(br s, 1H); MS (ESP): 339 (M-H).

Método 7

2-Amino-3-flúor-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenceno

Siguiendo el procedimiento del Método 7 usando 2-amino-3,4-difluoronitrobenceno como material de arranque se obtuvo el compuesto del título (en un rendimiento de 83%) como un sólido. NMR: 5.98 (dd, 1H); 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H); MS (EI): 282 (M+).

Método 9

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

Una mezcla de 3-Acetamido-2-cloro-4-(4-fluorofenilosulfanilo)nitrobenceno (Método 7) (0.1g), hexahidrante de cloruro férrico (0.238) y polvo de zinc (0.192 g en DMF (1 ml) y agua (1 ml) se revolvió y se calentó (baño de aceite 100°C por una hora luego se enfrió. Se agregó agua (15 ml) y la mezcla se basificó a pH 11 con una solución acuosa de carbonato de sodio saturado (3 ml) luego se extrajo con diclorometano (3 x 15). Los extractos se lavaron con salmuera y luego se secaron. El material volátil se retiró por evaporación y el residuo se dejó bajo alto vacío (2 mm Hg) de un día para otro para dar el compuesto del título (0.087 g) como un sólido. NMR: 1.95 (s, 3H); 5.72 (br s, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H), 9.54 (br s, 1H); MS (ESP): 309 (M-H).

Método 10

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

Siguiendo el procedimiento del Método 9 usando 2-cloro-3-flúor-4-(4-fruorofenilosulfanilo)nitrobenceno (Método 11) como material de arranque se obtuvo el compuesto de título (en un rendimiento de 78%) como un sólido. NMR: 6.15 (br s, 2H); 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22(t, 1H); MS (ESP): 270 (M-H).

Método 11

2-cloro-3-flúor-4-(4-fruorofenilosulfanilo)nitrobenceno

Se agregó 2-Amino-3-flúor-4-(4-fruorofenilosulfanilo)nitrobenceno (Método 8) (0.846 g) en porciones en un período de 5 minutos a una mezcla revuelta y calentada (baño de aceite 65°C) de t-butilonitrito (0.59 ml) y cloruro cúprico (0.484) en acetónitrilo (12 ml). Se continuó el calentamiento por 1 hora luego la mezcla se dejó enfriar y se filtró. Se agregó éter (60 ml) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 20% (2 x 60 ml) y luego se secó. El material volátil se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho Biotage (40 g sílice); lixiviando con acetato de etilo/ iso-hexano al 5% para dar el compuesto del título (0.574) 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)⁺.

Método 12

ácido (R) -(+)-2-Hidroxi-2-metilo-3,3,3- trifluoropropanóico

El compuesto del título se resolvió de acuerdo al método de resolución descrito en la Solicitud de Patente Europea n° EP 524781 (descrita para la preparación de ácido (S)-(-) salvo que se usó norefedrina (1S,2R) en vez de norefedrina (1R-2S) o (S)-(-)-1-fenilotilamina. El análisis NMR del ácido en presencia de (R)-(+)-1-fenilotilamina dio una pureza enantiomérica de >98%; NMR(CDCI₃): 1.27 (s, 3H) para el enantiómero (R), 1.21 para el enantiómero (S).

226

227230
H

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

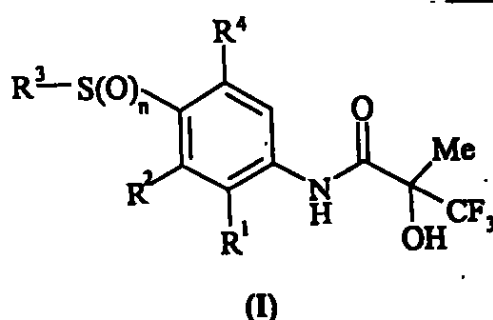
Las Publicaciones de Patentes Europeas Números 617010 y 524781 describen los compuestos que están en la capacidad de relajar el músculo suave de la vejiga y que pueden ser empleados en el tratamiento de la incontinencia acelerada. Hemos hallado que los compuestos de al presente invención son muy buenos en elevar la actividad PDH, una

230223
4
R

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 donde 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).

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;

231 234
5
A

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, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR6-$, $-CO-$, $-CONR6-$, $-NR6CO-$, $-NR6SO_2-$ 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 cicloalquil C1-6 alquil sustituido en forma opcional con uno o más A, C2-6 alquénil sustituido opcionalmente con uno o más A, C2-6 alquínilo 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,carboxil, **N**-(**C1-4**alquil)amino, **N,N**-di (**C1-4**alquil)amino,carbamoil y **C1-6**alcoxi;

D es seleccionada a partir de:

i)-**Xa-Rc** donde **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 **C1-4**alquil sustituido en forma opcional con uno o más hidroxil o **C1-4** alcoxi; y **Rc** es seleccionado a partir del hidrógeno o **C1-6**alkil opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil o **C1-4** alcoxi;

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 hidroxil,halo,**C1-4**alcoxi, **C1-4**alquil 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-C1-6**alquil-**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 heterociclico de 4-8 miembros sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más grupos seleccionados a partir

del hidroxilo, halo, C1-4alcoxi, C1-4alquil o ciano y donde si el mencionado grupo heterociclico contiene a una seccion 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 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 piridazinilo.

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 azetidino, 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 azetidino, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. De forma preferente un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo u homopiperazinilo.

230
235
9

De forma más preferente un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es un azetidino, morfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino u homopiperazino. Los valores adicionales más adecuados para el "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" incluyen el azetidino, morfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, pirrolino, homopiperazino, pirrolo, pirazolino, imidazolino, imidazolino, imidazolidino, pirazolidino y triazolino. Preferiblemente un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es morfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, pirrolino u homopiperazino. Más preferible sería un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, pirrolino u homopiperazino. En especial Rf como un "grupo heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidino. En especial cuando R2 es un "grupo heterocíclico 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 heterocíclico de 4-8 miembros con enlaces de nitrógeno" este es un tiomorfolino, piperazino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino o morfolino.

Un "grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlaces de nitrógeno" es un anillo monocíclico, parcialmente saturado o no saturado que contiene 4-6 átomos de los cuales a lo sumo uno de estos es un átomo de nitrógeno 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 -CH₂ 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, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, pirrolilo, piurazolilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. De forma preferente un "grupo heterocíclico de 4-6 miembros con enlaces de nitrógeno" es azetidino, morfolino o pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. De forma preferente un "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros enlazado al nitrógeno" es morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino o pirrolinilo.

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, piperazinilo, 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, 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 alcóxi" incluyen al C1-4 alcóxi, metoxi, etoxi y el propoxi. Ejemplos del "C1-4 alquilsulfínilo" incluyen al metilsulfínilo y al etilsulfínilo. 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 alquínil" 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 de la 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, el C2-6 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 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 hidroxilo, amino, halo, carboxi y C1-6 alcoxi; de S 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 alquil el cual es sustituido de forma opcional con uno o más hidroxí o C1-4alcoxi; y Rc se selecciona a partir del hidrógeno o del C1-6alquil de forma opcional sustituido con uno o más de hidroxí 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 hidroxí, halo, C1-4alcoxi, C1-4alquil 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-C1-6alquil-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 alquil el cual se puede sustituir de forma opcional con uno o más A, C1-6alcanoil es sustituido de manera opcional con uno o más A, C1-6alquilsulfonil es sustituido de manera opcional con uno o más de A, C1-6alcoxycarbonilo es sustituido de forma opcional con uno o más de A, carbamoil, 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, hidroxí, 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 alquenil es sustituido de forma opcional con uno o más A, el C2-6 alquinil 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 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 mencionando 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, C1-4alcoxilo, 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 donde 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 donde 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 alcoxilo, C1-4alquil o ciano y en donde 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, C1-6alquilsulfonil el cual es

sustituido de manera opcional con uno o más de A, el C1-6 alcoxycarbonil 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 donde 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, donde 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-, -SO₂-, NR₆- o NR₆CO-; 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-, SO₂-, o NR₆CO; 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, donde 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, donde 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 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 heterociclico 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 heterociclico 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, donde 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, donde 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 hidroxil, amino, halo, carboxil y metoxil.

De forma más preferencial A es un hidroxil.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente A es un hidroxil, amino, dimetilamino, halo, carboxil y metoxil.

En otro aspecto de la invención, más preferentemente A es hidroxil, metoxil y dimetilamino.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente A es hidroxil, amino, dimetilamino, halo, carboxil, metoxil y carbamoyl.

Dónde de s seleccionada a partir del grupo i):

De forma preferencial Xa dentro del grupo i) es -S-, -SO-, SO₂-, -NR_d-, -NR_d CONR_e- o -CONR_d-; de forma preferente el R_d es un hidrógeno o el C1-4 alquil es sustituido de forma optativa con uno o más de hidroxil; y de forma preferencial el R_c es seleccionado a partir del hidrógeno o el C1-6alquil es sustituido de manera opcional con uno o más hidroxil.

DE forma más preferente Xa dentro del grupo i) es -S-, -SO-, -SO₂-, -NR_d- o -CONR_d-; más preferible sería que el R_d fuera hidrógeno, metil o etil sustituido de forma optativa con el hidroxil; y más preferible sería el R_c sea seleccionado del hidrógeno o el C1-4alquil sea sustituido de forma optativa con uno o más hidroxil.

Más preferible sería Xa en el grupo i) es -SO-, -SO₂-, -NR_d- o -CONR_d-; más preferible que el R_d es hidrógeno, metil o etil de forma opcional sustituido con hidroxil; y más preferible el R_c esté seleccionado del hidrógeno, metil o etil para que sea sustituido de forma optativa con el hidroxil.

En otro aspecto de la invención, donde de sté seleccionado del grupo i):

De forma preferente Xa en el grupo i) es -SO-, -SO₂-, -NR_d-o -CONR_d-; de forma preferente R_d es hidrógeno, metil o etil el cual está

248 251
22

sustituido de forma optativa con hidroxil; y más preferente es que Rc esté seleccionando del hidrógeno, metil, etil o butil optativamente sustituido con hidroxil. donde de stá 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 hidroxil, 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 hidroxil, halo, metil, etil, metoxil, etoxil 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 de s 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 de s 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, donde de s seleccionada a partir del grupo iv):

De forma preferente el grupo iv) es fluoro.

Dónde de s seleccionada del grupo v):

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

Más preferencialmente Xc es $-C(O)-$ y Rf es azetidínílo, morfolino o pirrodínílo (en forma optativa es sustituido por hidroxí).

En particular Xc es $-C(O)-$ y Rf es azetidínílo, morfolino o 3-hidroxipirrolidínílo. De forma preferente G es C1-6 alcanoil el cual es sustituido de manera opcional con uno o más A o C1-6alquil el cual es sustituido de manera optativa por una 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, hidroxí, C1-4alquilsulfinílo (de forma opcional este es sustituido con hidroxí), el C1-4alquilsulfonil (sustituido de forma opcional con hidroxí), fenilsulfonil [de manera optativa es sustituido con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoil (optativamente sustituido con hidroxí), N-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma opcional sustituido con hidroxí), N-(C1-4alquilo)amino (de forma optativa este es sustituido con hidroxí), N-(C1-4alquilo)2amino (de forma optativa este es sustituido con hidroxí), C1-4alquilosulfinil (de forma opcional es sustituido con hidroxí), el C1-4alquilosulfonil (de forma optativa es sustituido con hidroxí)), 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 hidroxí), N-(C1-4alquilo)2carbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxí), N-(C1-4alquilo)carbamoil (de forma optativa este es sustituido con

hidroxi), *N*-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional es sustituido con hidroxi), C1-4alquilosulfinilo (de forma optativa sustituido con hidroxi), C1-4alquilosulfonil (de forma opcional es sustituido con hidroxi), 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 hidroxi), 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, hidroxi, metilsulfinilo, etilsulfinilo (de forma optativa es sustituido con hidroxi), 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 hidroxi), *N*-metil- *N*-etilcarbamoil (de forma opcional este es sustituido con hidroxi), *N*-metilcarbamoil, *N*-etilcarbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxi), metilamino, etilamino (de forma optativa es sustituido con hidroxi), *N,N*-dietilamino (de forma opcional es sustituido con hidroxi), *N*-metil-*N*-etilamino (de forma opcional es sustituido con hidroxi), metilsulfonil (de forma opcional es sustituido 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-il]; piridilsulfonilo [de forma optativa es sustituido con halo, amino, *N,N*-dimetilcarbamoil, *N,N*-dietilcarbamoil (de forma opcional es sustituido con hidroxi), *N*-metil-*N*-etilcarbamoil (de forma optativa es sustituido con hidroxi), *N*-metilcarbamoil, *N*-etilcarbamoil (de forma optativa este es sustituido con hidroxi), *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino (de forma optativa es sustituido con hidroxi), *N*-metil-*N*-etilamino (de forma optativa u opcional es sustituido con hidroxi), el metilsulfinil, etilsulfinilo (sustituido de manera optativa con hidroxi), 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, metoxil o dimetilamino), fenilsulfonilo [de forma o de manera optativa es sustituido con hidroxil, metoxil 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-(C1-4alquilo)2amino (es sustituido de forma opcional con hidroxil), C1-4alquilosulfinilo (sustituido de manera optativa con hidroxil), C1-4alquilosulfnilo (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)2carabamoil (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-

252-255
2/01

4alquilosulfinilo (de manera optativa sustituido con hidroxilo), C1-4alquilosulfonilo (de forma opcional es sustituido 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], N-(C1-4 alquilo)amino (de forma optativa sustituido con hidroxilo), 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)2carbamoilo) o fenilsulfinilo (de forma opcional sustituido con N-(C1-4alquilo)2carbamoilo).

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

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente el R2 es cloro, fluoro, bromo, yodo, nitro, amino, metiltio, acetilamino, hidroxilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), metilsulfinilo, etilsulfinilo (de forma optativa sustituido con hidroxilo), mesil, etilsulfonil (de forma optativa sustituido con hidroxilo), metilamino, etilamino (de forma opcional es sustituido con hidroxilo, metoxi o dimetilamino), fenilsulfonilo [de forma optativa es sustituido con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-diethylcarbamoilo (de forma opcional sustituido con hidroxilo), N-metil-N-etilcarbamoilo (de forma optativa sustituido con hidroxilo), metilamino, etilamino (de manera optativa es sustituido con hidroxilo), N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino (de forma optativa es sustituido con hidroxilo), 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-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, metoxi, acetilamino, hidroxil,

254 257
28
OK
/

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
carbamoilo), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino,
1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil,
fenilsulfanil (de forma optativa sustituida con N-(C1-
4alquilo)2carbamoilo) o fenilsulfinilo (de forma opcional sustituido con
N-(C1-4alquilo)2carbamoilo).

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-dihidroxiopropilamino, morfolino, 4-
acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino,
1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil, 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)
fenilsulfanil o 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)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-hidroxietilamino o 2-metoxietilamino.

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

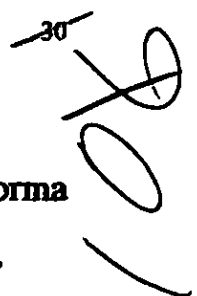
255-258
29
✓
✓

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 hidroxi, fenil [sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoílo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), N-(C1-4alquilo)carbamoílo (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-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)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)2carbamoílo (el cual se sustituye de forma optativa con hidroxi), N-(C1-4alquilo)carbamoílo (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

30


es sustituido con hidroxil, el C1-4alquilosulfonilo (es sustituido de forma opcional con hidroxil), el 4-acetilpiperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 4-(2hidroxietil)piperazin-1-il, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-il o 4-(2-hidroxipropil)piperazin-1-il]

De manera particular el R3 es metil,etil que es sustituido de manera optativa con hidroxil, fenil [sustituido de forma optativa con halo, amino, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (de forma opcional sustituido con hidroxil), el N-metil-N-etilcarbamoilo (el cual es sustituido de manera optativa con hidroxil), el N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (el cual es sustituido de manera opcional con hidroxil), metilamino, etilamino (sustituido de forma optativa con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (sustituido de forma optativa con hidroxil), el metilsulfinilo, etilsulfinilo (sustituido de forma opcional 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-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 hidroxilo), fenil [sustituido de forma opcional con halo, amino, N-(C1-4alquilo)2carbamoilo, sustituido de forma optativa con hidroxilo, N-(C1-4alquilo)carbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxilo), N-(C1-4alquilo)amino (sustituido de manera optativa con hidroxilo), N-(C1-4alquilo)2amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C1-4alquilosulfinilo (sustituido de manera optativa con hidroxilo), C1-4alquilosulfonilo (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, azetidilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma opcional sustituido con hidroxilo)], o piridilo con enlaces de carbono [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), N-(C1-4alquilo)2amino (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C1-4alquilosulfinilo (sustituido de forma opcional con hidroxilo), C1-4alquilosulfonilo (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, azetidilcarbonil, morfolinocarbonilo o pirrolidinilcarbonil (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 hidroxil),butil (de forma opcional sustituido con hidroxil), fenil [de forma opcional sustituido con halo,amino, N,N-dimetilcarbamoilo (sustituido de forma opcional con hidroxil), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (de forma optativa sustituido con hidroxil), metilamino, etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), N-metil-N-etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxil), metilsulfinil,etilsulfinil (sustituido de forma opcional con hidroxil), mesil,etilsulfonil (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 optativa está sustituido con hidroxil)] o piridilo con enlace de carbono [sustituidode forma optativa con halo,amino,N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo (sustituido de forma optativa con hidroxil), N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo (de forma optativa sustituido con hidroxil), metilamino. Etilamino (de forma optativa sustituido con hidroxil), N,N-dimetilamino,N,N-dietilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil); N-metil-N-etilamino (de forma opcional sustituido con hidroxil), metilsulfinil,etilsulfinilo (de forma optativa sustituido con hidroxil),mesil,etilsulfonil (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].

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 hidroxil), isopropil, butil (de forma optativa sustituido con hidroxil), fenil [de forma optativa sustituido con halo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxil), mesil, azetidilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma optativa sustituido con hidroxil)] 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-(2-hidroxietilamino)fenil, 4-mesilfenil, 4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil, 4-(N-etilcarbamoilo)fenil, 4-(N-metil-N-etilcarbamoilo)fenil, 4-(N-metilcarbamoilo)fenil, 4-(azetidilcarbonil)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, hidroxil, C1-4alquilosulfanil (de forma opcional sustituido con hidroxil), C1-4alquilosulfinil, C1-4alquilosulfonil, N-(C1-4alquilo)amino (de forma opcional sustituido con hidroxil, metoxil, dimetilamino o carbamoilo), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil, 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 hidroxil), isopropil, butil (sustituido de forma optativa con hidroxil), fenil [sustituido de forma opcional con halo, N,N-dimetilcarbamoil, N-metil-N-etilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxil), mesil, azetidinilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil (de forma opcional con hidroxil)] 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* hidrolizable 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;

26A
261
35

O una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolizable 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 tautomericas. 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 tautomericas y se debe entender que la especificación incluye a todas las formas tautomericas posibles de los compuestos dibujados y no solo de aquellas formas que han sido posible ser dibujadas y mostradas gráficamente dentro de esta.

265
262
✓
//

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 quiral, 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.

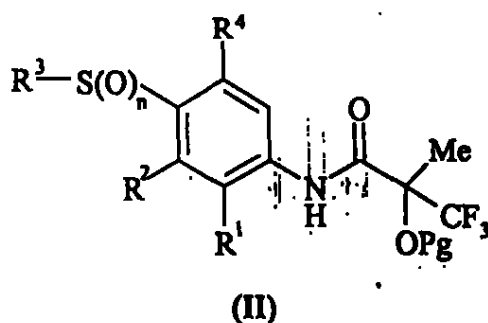
También se tiene que entender que ciertos compuestos de la fórmula (I) y las sales de estos pueden existir en formas solubles y no solubles tales como, por ejemplo, las formas hidratadas. Se tiene que entender que la invención abarca todas esas formas solubles las cuales elevan la actividad PDH.

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.

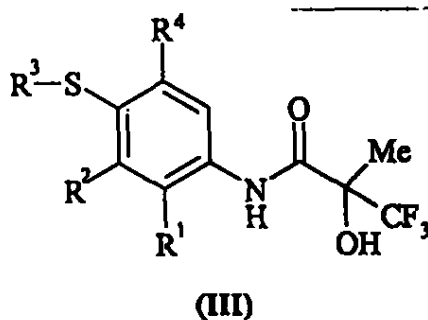
Otro aspecto de la presente invención suministra un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster *in vivo* hidrolizable del mismo, cuyo proceso (en el cual los grupos variables vienen definidos para la fórmula (I) a no ser que venga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

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

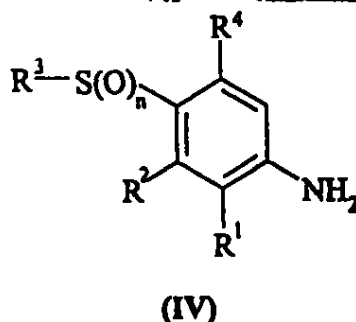


dónde Pg es un grupo protector de alcohol;

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

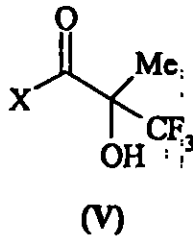


(c) compuestos de acoplamiento de la fórmula (IV):



264 267
38
/ /

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:

765 268

(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;

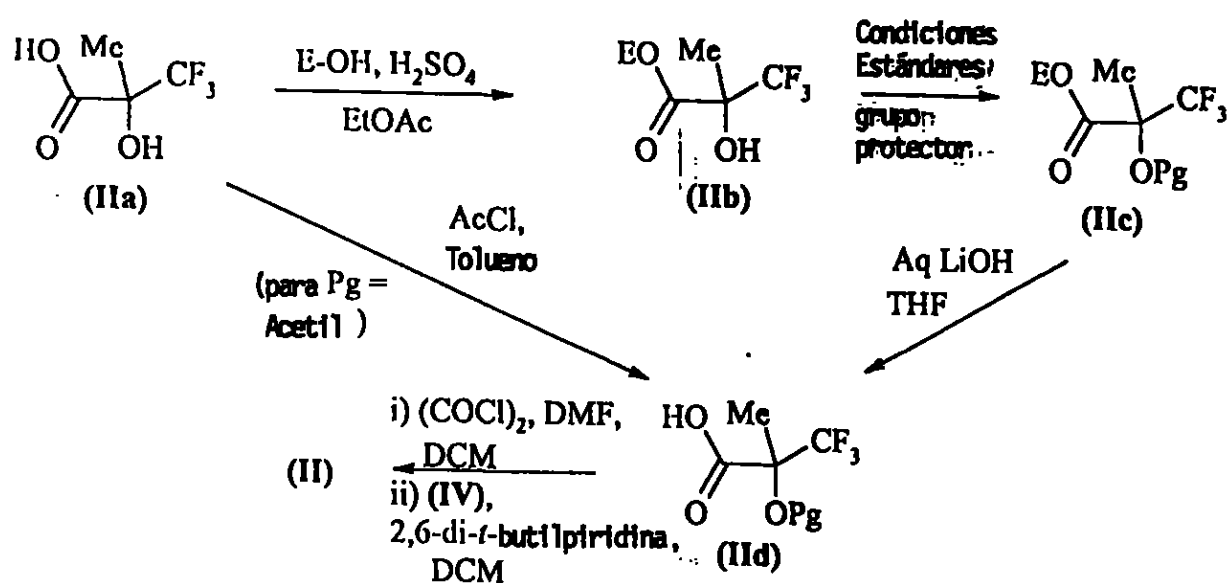
3) cuando Pg es acetyl:

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

ii) amoníaco 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:



Esquema 1

110

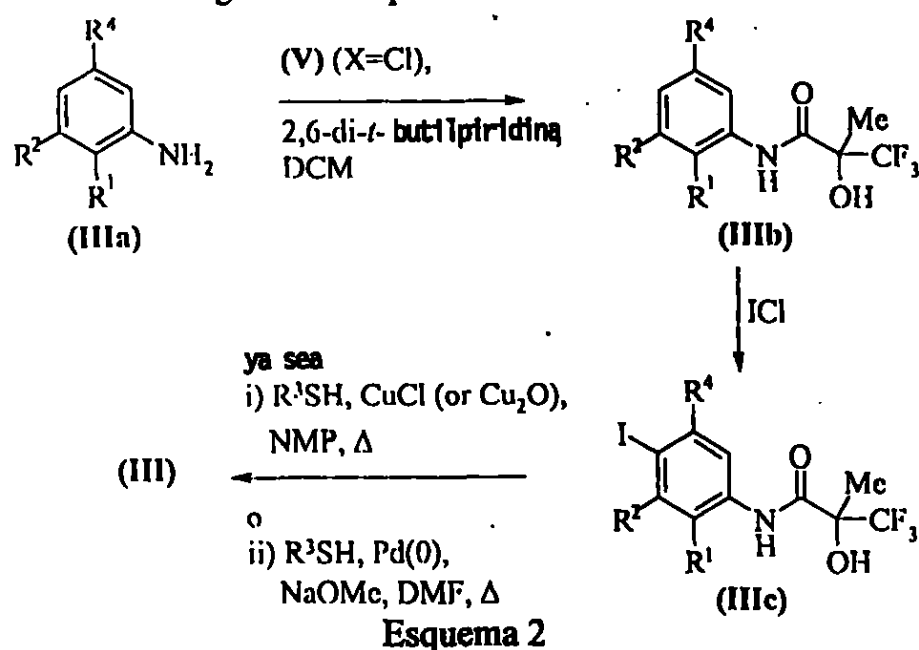
E es un grupo protector carboxi. Los valores adecuados para E incluyen el C1-6alquilo, tal como el metil y el etil.

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)

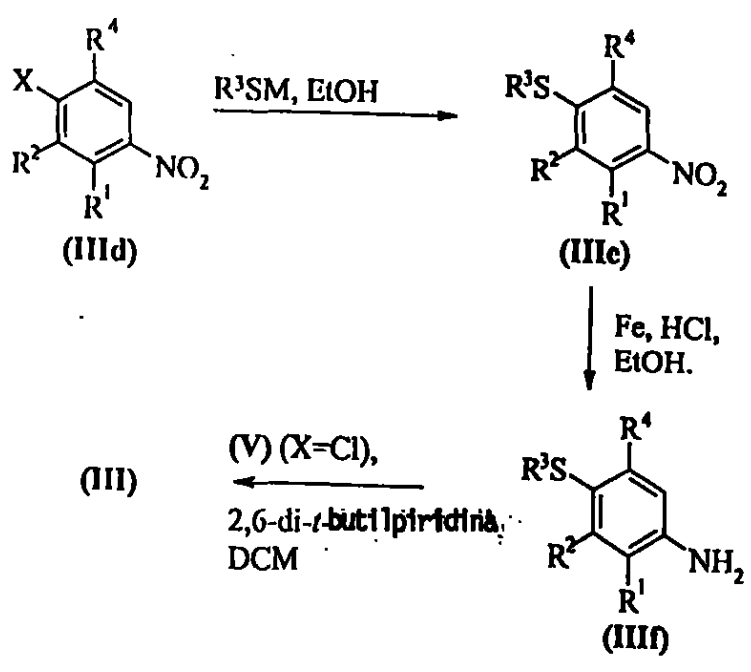
Los agentes oxidantes incluyen el permanganato de potasio, OXONE, periodato de sodio, *tert*-butil hidropéroxido (como solución en el tolueno), perácidos (tales como por ejemplo el 3-ácido cloroperoxibenzoico), el péroxido de hidrógeno, TPAP (tetrapropilamonio perrutenato) o oxígeno. La reacción puede 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:





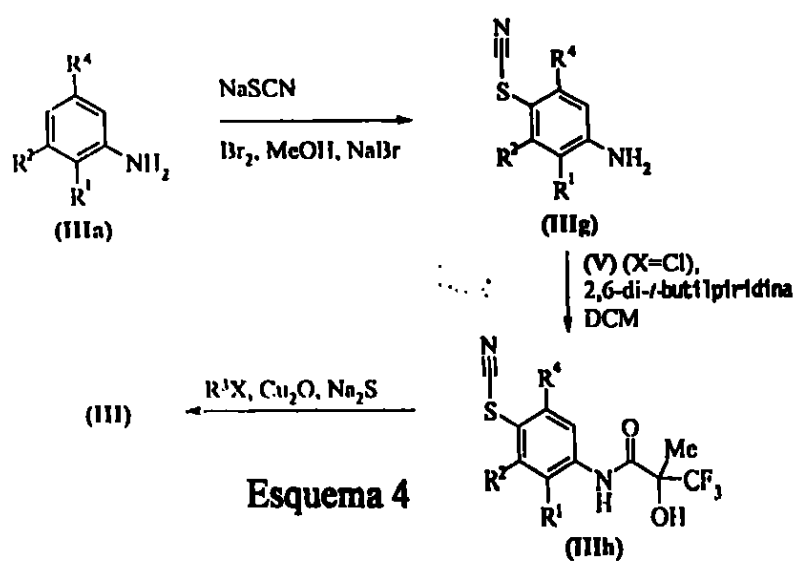
El lector con destreza podrá apreciar que el orden de los pasos 1 y 2 en el Esquema 2 pueden ser revertido.



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 tosil.



Esquema 4

268 27f
42
D
/

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

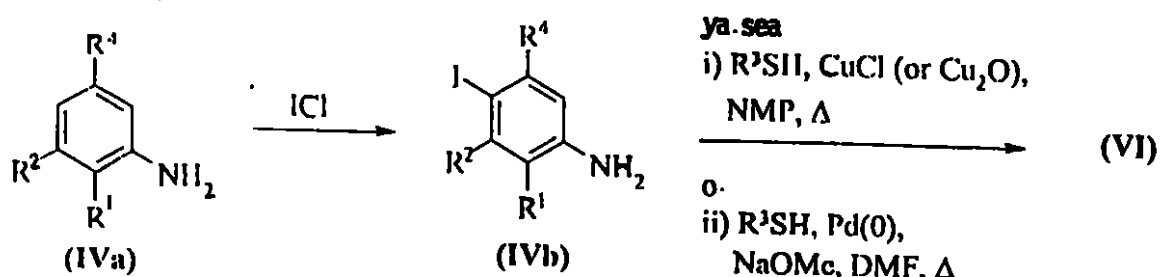
Los compuestos de la fórmula (IIIa) y (IIIc) están comercialmente disponibles como compuestos, o son conocidos en la literatura, o ellos son preparados mediante procesos estándar o convencionales que se conoce en el arte.

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 (IIc) 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-lutidina o 2,6-di-*tert*-butilpiridina) o 2,6-difenilpiridina. Los solventes adecuados incluyen el DMA, DCM, benzeno, 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 (IIIc) (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:

269 272
43
/ /



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.

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.

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 los 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 por ejemplo el boron tris (trifluoroacetato). Un grupo protector alterno 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 hidroxil 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 álcali, 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 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 hidrocloreuro.

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 álcali 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 álcali o de un hidróxido de metal alcalino térreo o alcoxido (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 C1-6alcoximetil por ejemplo el metoximetil,

Los éteres C1-6alquioximetil 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

228 / 278
49
121

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, alcóxicarbonil (para producir ésteres de carbonato de álcali), dialquilocarbamato y

N-(dialquilolaminoetil)-N-alquilocarbamato (para producir carbamatos), dialquiloaminoacetil y carboxiacetil. Los ejemplos de sustituyentes 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

276279
50


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 accesoión 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 7.5 $\mu\text{g/ml}$.

Para poner a prueba la actividad de los compuestos novedosos, los compuestos fueron diluidos con 10% de DMSO y 10 μl transferidos a pozos individuales de 96 platos pozo de prueba. Los pozos de control contenían 20 μl 10% DMSO en vez de compuesto. 40 μl de buffer que contenía 50 mM 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 μM ATP, 2mM de cloruro de magnesio y 0.04 U/ml PDH (corazón de porcino PDH Sigma P7032) en un volumen total de 50 μl 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 1-14 C 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% (p/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

D
3

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, 5 mM EDTA, 2 mM DTT, 1% Triton X-100, 10mM de piruvato de sodio, 10 microM de cloruro de fenilmetilsulfonil (PMSF) y 2 µg/ml cada uno de leupeptina, pepstatina 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): 20 µl extracto, 40ul de fosfatasa (1:20 dilución), en un volumen final de 125 µl 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 pirofosfatasa de tiamina (TPP) y 1.5mM de piruvato de sodio en la presencia de 20 µg/ml 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

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, subcutanea, 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

283 286
57
131

lo mismo, para su uso como un medicamento para tratar la diabetes mellitus en un animal de sangre caliente.

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.

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 acarbosa);
- 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 ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones fueron efectuadas a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$ 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 pascales; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C ;
- (iii) los medio 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; donde se hace referencia a una columna de silica Mega Bond , esto quiere decir una columna que contiene 10gramos o 20 gramos o 50g de silica del tamaño de una partícula de 40 μ m, 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; donde se hace referencia a un cartucho de Biotage se quiere indicar un cartucho que contiene silica KP-SIL $\text{\textcircled{Q}}$, 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 "Hydromatix" 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 diatomaceosa, 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 parti de Varian, Harbor city, California, EE.UU. bajo el nombre de "Extube, Chem Elut, ISOLUTE"; "Extube" es una

288 291

851

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 Pascal (Pa); las presiones elevadas están dadas como indicadores de presión en bar;

(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 V de electrón en el modulo de la ionización química (CI) usando una prueba o medidor de exposición directa; donde la ionización indicada

289 292
189

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 -NH-C(O)-C*(Me)(CF₃)(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

290 293
64
140

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 (CDCl₃+1 gota de DMSO): 1.21-1.28 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.73 (s, 1H); 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.	Compuesto	NMR	M7z	SM
2 ¹	(R) N-[4-metilsufinil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidrxí-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-trifluoropropanamida	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	362	Meth 33
6 ³	(R)-N-[2-cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-(metil-sulfonyl)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.61 (s, 3H), 2.83-3.02 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.95	461	Ex 72
7 ⁴	(R)-N-[2-cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-etilsulfonyl)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-(isopropilsulfonyl) fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoro propanamida	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 silica Biotage 8g eluciendo 3% MeOH/DCM.

792295
66
42
/

⁴ El residuo fue purificado sobre un cartucho Biotage de silica 8g eluciando 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 elucidante 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:

Ej.	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-	1.6 (s, 3H), 7.53 (t,	442	Meth

	fluoro-4-{4-fluorofenilsulfonil} feni l)-2-hidroxi-2-metil- 3,3,3- trifluoropropanamida	2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)		2
12 1	(R)-N-[4-(2-hidroxi-etil- sulfonil)-2-,3- diclorfenil]-2-hidroxi- 2-metil-3,3,3- trifluoropropanamida	1.62 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H)	408	Ex 44
13	(R)-N-[4-(2-hidroxi-n- butil-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-clorofenil)-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-clorofenil)-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-clorofenil)-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
17	(R)-N-{2,3-dicloro-4-	1.60 (s, 3H), 2.85 (s,	511	Meth

294
68
207
14

	[4-(N,N-dimetilcarbamoilo)fenil sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	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)		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
22	(R)-N-[2-cloro-3-(1,1-	1.61 (s, 3h), 3.20-3.24	477	Ex 72

295 / 296
 69
 ✓

	dioxotiomorfolino)-4-(metilsulfonil) fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(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)		
23	(R)-N-[2-cloro-3-(1,1-dioxotiomorfolino)-4-(etilsulfonil)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-(isopropilsulfoni) 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 1	(R)-N-{2-fluoro-3-cloro-4[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]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

296-300
70
✓

26 1	(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 sólido. NMR: 0.92 (t, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z: 374.

Ejemplo 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 dejó 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 sílica que elucidaba con 0-40% 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 árgon 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 solido 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 acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y éter (3 x 20 ml). Los

298
72
302
HHA

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 eluciendo con EtOAc/isohexano para producir el compuesto del título (50 mg) en la forma de una 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

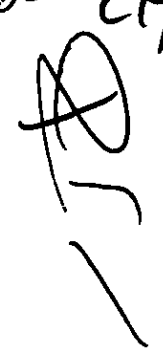
El compuesto del título fue también aislado de la mezcla obtenida en el Ejemplo 30 como una espuma amarilla. NMR (400 MHz):1.6 (s,3H), 3.2 (m,4H), 3.52 (m,4H), 3.52 (m,4H), 4.74 (t,1H), 4.95 (t,1H), 5.98 (t,1H), 6.69 (d,2H), 6.76 (t,1H), 7.62 (d,2H), 8.0 (brs,1H); m/z:524.

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-carbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-	1.60 (S, 3h), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.15 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 4.9 (dd, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.60	536	Ex 18

	metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(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)fenilsulfonil]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), 8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	550	Ex 18

205-299


308
300
251

36	(R)-N-{2-Cloro-3-tiomorfolino-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)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-dimetilcarbamoil)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-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	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, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.65 (brs, 1H)	534	Ex 26

20/206
75
AA
✓

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-	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

	3,3,3- trifluoropropanamida			
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), 3.52-3.60 (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

	3,3,3-trifluoropropanamida			
42	(R)-N-[2-Cloro-3-metil-4-(4-metilfenilsulfonil)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), 3.52-3.60 (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

200
303
7
15
1

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-etil-sulfonil-3-[4-(N,N-dimetil-carbamoil)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-dimetilcarbamoil)fenilsulfinil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.55 (d, 2H); 7.75 (d, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	479	Meth 5
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

209 304
26
1

(R)-N-(4-Metil-3-metilsulfanil-2-clorofenil)-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-metil-3-fluoro-2-clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida (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 la 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 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)fenil sulfonil]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

306 2H
80


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-trifluoro propanamida.	1.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	491	Meth 60
54	(R)-N-{2-metil-3-bromo-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-	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

	trifluoro propanamida.			
55 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(N-etilcarbamoil)fenil-sulfonil]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)fenil-sulfonil]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)fenil-sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	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
59 ²	(R)-N-{2,3-dicloro-4-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil-sulfonil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-	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

	trifluoropropanamida.			
60 ²	R)-N-{2.3-dicloro-4-[4-(morfolino carbonil)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 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 hidroclico (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 (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-dimetilcarbamoilfenilsulfonil]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-carboxilfenil sulfonil]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-4-(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 la mezcla fue agitada y calentada 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) lavándose 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 (brm,2H), 3.25-3.44 (m,3H), 3.49-3.56 (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-hidroxi-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	(CDCl 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-(carbamoil-metilamino)-4-(etilsulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida.	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.36-3.41 (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)	430

312-317
86
164

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
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 ^{13,1}	(R)-N-[2-cloro-3-(4-	1.17-1.24 (m, 6H), 1.61 (s,	498

⁴	acetil-piperazin-1-il- 3,3,3- trifluoropropanamida.	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)	
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,-trifluoropropanámid	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

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

314.819
88
16

- 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/isohexano
- ¹². Los residuos se purificaron usando 0-50% EtOAc/isohexano 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

(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 de sílice de 8 gramos eluyendo 40% EtOAc/isohexano 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.

315
89
320

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-etilsulfonilamina (Metodo 10) de conformidad con el procedimiento descrito en el Método 11 en 19% de rendimiento como un sólido 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-3-metilsulfanil-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-pirridinona (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

316 321
90
X

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-Clor-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-etilcarbamoylo]fenilsulfonil]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 l procedimiento del Ejemplo 81. El residuo fue purificado por cromatografia sobre una columna Mega Bond Elut eluyendo con 00% EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (220 mg) como un solido 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-[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]fenilsulfonil]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 solido 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

319 324
93
✓

(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/isohecano 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-Fluoro-4-{4-Fluorofenilsulfanil} fenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida		410	Met 19
3	(R)-N-[3-Nitro-2-Clorofenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	(CDCl3) 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-	1.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 9.8 (s, 1H)	426	Met 49

325
320
94
A
/

	trifluoropropanamida			
5	(R)-N-[2-Cloro-3-Fluoro-4-{4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfanil} 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 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 hidrocórico (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% p/v, 300 ml) y la fase acuosa fue separada y acidificada con ácido acuoso hidrocórico (2M, 300 ml). El precipitado fue recogido y secado para producir del 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

320
321
95
M
X
/

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 organica 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-etilsulfanilnilina 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 hidroxido de sodio (20% p/v) para ajustar el PH a 10-11 y la mezcla fue extarctada con EtOAc (4 x 250 ml), Los extarctos fueron secados, material volátil fue removido por evaporación, y el residuo fue purificado por cromatografia eluyendolo 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 nitrobenzóico
9	2-Cloro-4-Etilsulfonil-3-	1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H),	234	2-cloro-4-etilsulfonil-3-ácido hidrxibenzóico

322
96
71

	Hidroxianilin a	10.1 (s, 1H)		(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-fluorofenilsulfanil)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.

323/320
97
861

Métodos 12-14

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

Metodo	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-cloro-2-fluorofenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.4 (s, 3H), 7.40-7.55 (m, 3H), 9.5 (s, 1H)	341	Meth 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 de sodio (0.049 g de una dispersión de 60% en aceite mineral) en THF (3 ml). La mezcla fue agitada por 30 minutos luego se le 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

329
329
98
K

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	NMR	M/z
16	2-Amino-3-Fluoro-4-(4-Fluoro-fenilsulfanil)nitrobenzeno	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) nitrobenzeno (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

325 328
99
271

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-dimetilcarbamoílfenil-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-cloronitrobenzeno	(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)nitrobenzeno	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 argón se adicionó el metóxido 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-clorfenil]-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 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

320-325
104
182
/

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-clorfenil]-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 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

331 326
185
183

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 solida (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 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 árgon. 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

333 / 330
 107
 285
 1

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 sólido 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-dimetilcarbamóilo)fenilsulfanil]fenil}-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	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, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	463	Meth 13
38	2,3-difluoro-4-[4-(N,N-dimetilcarbamóilo)fenil-sulfanil]fenilánilina	(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

339 339
188
188

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 redisolto en DCM (20 ml). Esta solución fue usada para tratar una solución de 2,3-dicloro-4-tiocianatoanilina (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

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
--	-----------	-----	-----

335 340
109
187
11

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 procedimiento 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]sulfanilfenil)-2-Hidroxi-2-metil-3,3,3-	1.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (brs, 1H),	406	Met 46

336-341
140
28

	Trifluoropropanamida	7.52 (m, 2H), 9.85 (brs, 1H)		
--	----------------------	------------------------------	--	--

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 (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

337 342
 yr
 27
 18
 1

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-metilánilina

Monocloruro de Yodo (0.5 ml) fueron adicionados a una solución de 3-fluoro-2-metilánilina (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),	266

338 343
 1/10

		7.34 (d, 1H)	
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-dimetilcarbamoilo]fenil)sulfanilfenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

4-[N,N-Dimetilcarbamoilo]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 cromatografía 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]tiofenol

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 argon. 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

339 ~~344~~
15
191

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-2-metil-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 de metano 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),

340
340
144

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-carboxifenilsulfonil]fenil)-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida	1.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.63 (brs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.10(d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)	510	Meth 64
62	(R)-N-(2-cloro-3-nitro-4-[4-carboxifenilsulfonil]fenil)-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)

341 346
45
M
X
/

(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 de la tierra de diatomeas, y el material volátil fue removido por evaporación. El residuo fue purificado mediante cromatografía, 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 procedimiento del Método 63 y usando los materiales de arranque adecuados los siguientes compuestos fueron preparados:

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

342 347
46
H
/

(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 dejó enfriar a temperatura de ambiente. La mezcla fue evaporada para que se secase para arrojar una crema sólida la cual fue triturada con hexano. El sólido fue filtrado y lavado para producir el compuesto del título (3.97 g) como un sólido 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.

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 ambiental. EtOAc y agua fueron añadidos, y la mezcla de la reacción fue filtrada a través de un lecho de tierra de diamante, 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

343 / 348
42
X
/

(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 organica 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

344 349
128
6

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 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 produciéndose (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

345-350
119
✓

(10 ml) fue agitado a 75°C por 1 hora. La solución fue evaporada hasta su sequedad produciendo así un solido blanco. A esto se le agrego 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 dejo enfriar a temperatura ambiente. El residuo fue repartido entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extractada con EtOAc, las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera y los volatiles 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 palido. 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.

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 argon 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 solido pegajoso de color naranja el cual fue triturado con hexano para producir el compuesto del título (3.4 g) como un solido 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-(clorosulfonil)fenil]-2-hidroxi-2-metil-3,3,3-trifluoropropanamida

346 351
120
18/1

(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.

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 metilpropiónico (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 hidrocórico, 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 hidrocórico (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

347-852

121

149

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-dimetilcarbamoílofenilsulfanilo)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

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

(R)-N-{2-Cloro-3-fluoro-4[4-(N,N-dimetilcarbamoílo)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

348 353
122


(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 hidroclico (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)

349 35A
✓
21

como un solido. 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 solido 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 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 cromatografia sobre gel de sílice, eluido con 10%-25% EtOAc en hexano para producir un solido. Este fue disuelto en THF anhidrosa (15 ml) y enfriada a -78°C. Se adicionó el fluoruro de tetrabutylamonio 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

350 255
124
202
202

solido. 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-etilcarbamoylo)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.

Método 82

2-Cloro-3-Fluoro-4-[4-(N-Etilcarbamoylo)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 éste 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] nitrobencono (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 color 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 eluida 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).

352 357
126
224

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 metilpropanoilo (preparado a partir de (R-3,3,3-trifluoro-2-hidrox-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 virviendo 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 hidrox-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

383 / 388
127
202

de metilpropanoíl de conformidad al procedimiento del mátodo 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 copuesto 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 terepéutico en seres humanos:

(a): Tableta I	Mg/Tableta
Compuesto X	100
Lactosa	182.75
Sodiocroscarmeloso	12.0
Pasta de almidón de maíz (5%p/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% p/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% p/v pasta)	0.75
Estearato de Magnesio	1.0

352/ 359
428
286

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

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

(f): Inyección II	10 mg/ml
Compuesto X	1.0% p/v
Fosfato de Sodio BP	3.6% p/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% p/v
Fosfato de Sodio BP	2.26% p/v
Acido Cítrico	0.38% p/v
Glucol Polietileno 400	3.5% p/v
Agua para Inyección	Hasta 100%

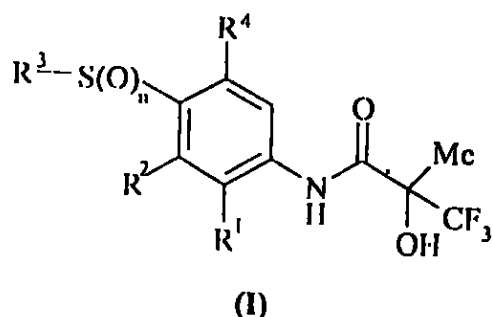
Nota:

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 estalato acetato celuloso.

355 360
360 360

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



dónde

n es 1 o 2 ;

R^1 es cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

R^2 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, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR_6-$, $-CO-$, $-CONR_6-$, $-NR_6CO-$, $-NR_6SO_2-$ o NR_6CONR_7- ; en el cual R_6 y R_7 son de forma independiente hidrógeno o C_{1-4} alquilo de forma opcional sustituido con uno o más A; y R_5 es seleccionado a partir de C_{1-6} alquilo de forma optativa sustituido con uno o más de A, C_{3-7} cicloalquilo sustituido de forma opcional con uno o más A, C_{3-7} cicloalquilo C_{1-6} alquilo sustituido de forma opcional con uno o más A, C_2 alquenil sustituido de forma optativa con uno o más A, C_2 alquinil sustituido de forma opcional con uno o más A, fenil sustituido de manera optativa con uno o más D, fenil C_{1-6} alquilo 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) C_{1-6} alquilo 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

361
356
361

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.

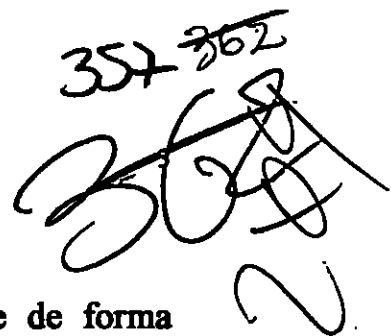
iii) Un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros con enlaces de nitrógeno sustituido de forma opcional sobre un anillo de carbono por uno o más D y en el cual si dicho grupo heterocíclico contiene una sección media -NH- ese nitrógeno puede ser sustituido con un grupo seleccionado de G;

R3 es C₁₋₆alquilo 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 hidroxil, amino, halo, carboxil, N-(C₁₋₄alquil)amino, N, N-di-(C₁₋₄alquilo)amino, carbamoylo 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 hidroxil o C₁₋₆alcoxi; y RC se selecciona del hidrógeno o C₁₋₆alquil se sustituye de forma opcional con uno o más hidroxil o C₁₋₆alcoxi;

357-362


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 grupos 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 sulfonil sustituido de forma opcional con uno o más A, C₁₋₄alcoxicarbonil 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 éster 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 éster hidrolizable *in vivo* del mismo.

358³⁶³
3⁴6⁸
2

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 éster 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, hidroxil, C₁₋₄alquilsulfanil (sustituido de forma opcional con hidroxil), C₁₋₄alquilsulfinil, C₁₋₄alquilsulfonil, N-(C₁₋₄alquil)amino (sustituido de forma opcional con hidroxil, metoxil, dimetilamino o carbamoil), morfolino, 4-acetilpiperazin-1-il, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, benzilamino, fenoxil, fenilsulfanil (sustituido de forma opcional con N-(C₁₋₄alquilo)₂ carbamoilo) o fenilsulfinil (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 metil, etil, isopropil, butil, (sustituido de forma opcional con hidroxil), fenil, N metil- N-etilcarbamoil, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, etilamino (sustituido de forma opcional con hidroxil), mesil, acetidinilcarbonil, morfolinocarbonil o pirrolidinilcarbonil o piridil con enlace de carbono.

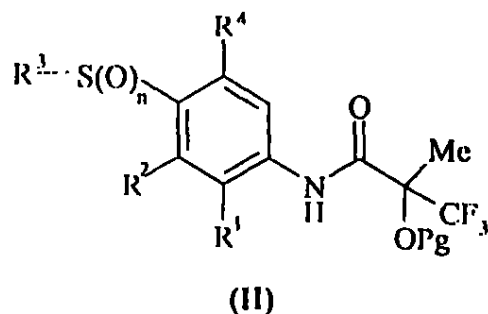
6. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 donde R4 es hidrógeno o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un éster hidrolizable in vivo del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:
R-N-[2-Cloro-3-(1-oxotiomorfolino)-4-(etilsulfunil)fenil]-2-hidroxi-2metil-3,3,3-trifluoropropanamida.

389 36A
25

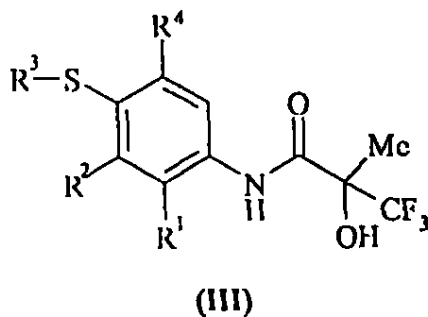
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de conformidad a la reivindicación 1 o una sal aceptable a nivel farmacéutico o un estér hidrolizable in vivo del mismo, cuyo proceso está compuesto de:

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

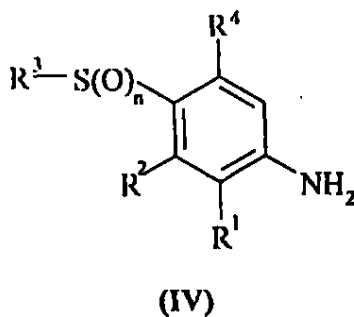


donde Pg es un grupo alcohol protector;

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

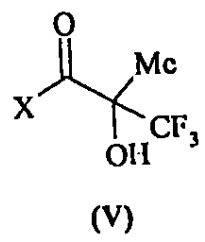


(c) Acoplamiento de los compuestos de la fórmula (IV)



365
360
360

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;
- (i) Convertir un compuesto de la fórmula (I) en algún otro compuesto de la fórmula (I) ;
- (ii) Removiendo cualquiera de los grupos protectores; o
- (iii) Formando una sal aceptable a nivel farmacéutico o un estér 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 estér 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 estér 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 estér hidrolizable in vivo de lo mismo en la fabricación de un

36/366
37

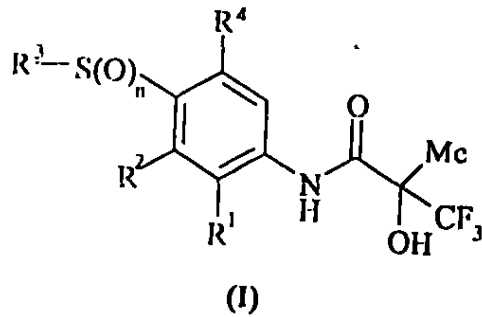
medicamento para ser usado en el tratamiento de diabetes mellitus,
enfermedad vascular periférica e isquemia del miocardio en un animal de
sangre caliente tal como lo es un ser humano.

J

362₈ 367
X
Q

EXTRACTO

Un compuesto de fórmula(I)



donde:

N es 1 o 2 ;

R^1 es cloro, fluoro, bromo, metil o metoxi;

R^2 es como se definió aquí;

R^3 es como se definió aquí; y

R^4 es hidrógeno o fluoro;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster 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 procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) viene detallados.