



00 98650

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social MERCK FROSST CANADA & CO. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de la Provincia de Nueva Escocia, Canadá

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Canadá

Departamento o Estado Quebec

Dirección 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1

Ciudad Kirkland

Teléfono 1 732 5946507

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Bogotá D.C.

Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Denis Deschenes, Daniel Dube, Michel Gallant, Yves Girard, Patrick Lacombe, Dwight MacDonald, Anthony Mastracchio y Helene Perrier

Identificación

Dirección Todos residen en: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1 Canada

Ciudad Kirkland

Teléfono 1 732 5946507

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 8-ARILQUINOLINAS SUSTITUIDAS"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒
D.486

UNIONISTA ☐

(33) País US

(32) Fecha 22-12-99

(31) No. Solicitud 60/171,522

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A.61 K 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosas 8-arilquinolinas sustituidas, en donde el grupo aril ubicado en la posición 8, contiene un grupo sustituyente alquenil sustituido, compuestos los cuales son inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4).

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

HIT : 800176087-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00006658 00000000

Folios: 2567

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,570
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2000

Fecha (ORD): 2000-12-28 16:25:13

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTIC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLORERA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2874492	9,310,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 8-ARILQUINOLINAS SUSTITUIDAS

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosas 8-arilquinolinas sustituidas, en donde el grupo aril ubicado en la posición 8, contiene un grupo sustituyente alquénil sustituido, compuestos los cuales son inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4).

**Merck Frosst Canada & CO.
Caso: MC015Y**

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4 8-ARILQUINOLINAS SUSTITUIDAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos del tipo de 8-arilquinolinas sustituidas. En particular, la invención se refiere a 8-arilquinolinas sustituidas las cuales son inhibidores de la fosfodiesterasa-4, en donde el grupo aril ubicado en la posición 8, contiene un grupo sustituyente alquénil sustituido.

ESTADO ANTERIOR DE LA TECNICA

Las hormonas son compuestos que afectan diversamente la actividad celular. En muchos aspectos, las hormonas actúan como mensajeros que permiten desencadenar respuestas y actividades celulares específicas. Muchos efectos producidos por las hormonas, sin embargo, no son causados por el efecto particular de la hormona sola. En lugar de esto, la hormona se liga primero a un receptor, con lo cual activa la liberación de un segundo compuesto que si afecta la actividad celular. En este escenario, la hormona recibirá el nombre de primer mensajero mientras que el segundo compuesto se denominará segundo mensajero. El monofosfato cíclico de adenosina (monofosfato 3'-5' cíclico de adenosina, "AMPc" ó "AMP" cíclico) funciona a manera de segundo mensajero respecto de las hormonas incluyendo aquí la epinefrina, glucagón, calcitonina, corticotrofina, lipotropina, hormona luteinizante, norepinefrina, hormona paratiroides, hormona estimulante de la tiroides, y vasopresina. Por consiguiente, el AMPc media las respuestas celulares ante las hormonas. El AMP cíclico también media las respuestas celulares frente a diversos neurotransmisores.

Las fosfodiesterasas ("PDE", sigla en Inglés) son una familia de enzimas que metaboliza los nucleótidos 3', 5' cíclicos y los convierte en monofosfatos nucleósídicos 5', terminando de esta manera la actividad del AMPc como segundo mensajero. Una fosfodiesterasa particular, la fosfodiesterasa-4 ("PDE4", también conocida como "PDE-IV"), la cual es una PDE del tipo IV, de alta afinidad y específica para el AMPc, ha despertado gran interés como blanco potencial en el desarrollo de novedosos compuestos anti-asmáticos y anti-inflamatorios. Se sabe que la PDE4 existe a manera de por lo menos cuatro isoenzimas, cada una de las cuales es codificada por un gen distinto. Se cree que cada uno de los cuatro productos génicos PDE4 juegan variables papeles en las respuestas alérgicas y/o inflamatorias. Por consiguiente, se infiere que la inhibición de la PDE4, particularmente las isoformas específicas de la PDE4 que producen respuestas nocivas, pueden benéficamente afectar los síntomas de la alergia y la inflamación. Por lo tanto, resulta deseable contar con nuevos compuestos y composiciones que inhiban la actividad de la PDE4.

Una importante preocupación con el uso de inhibidores de la PDE4 es el efecto colateral de la emesis el cual se ha observado con casi todos los compuestos candidatos, tal como se describe en C. Burnouf et al., ("Burnouf"), *Ann. Rep. in Med. Chem.*, 33:91-109(1998). B. Hughes et al., *Br. J. Pharmacol* 118:1183-1191(1996); M.J. Perry et al., *Cell Biochem. Biophys* 29:113-132(1998); S.B. Christensen et al., *J. Med. Chem.*, 41:821-835(1998); y Burnouf describen la amplia variabilidad en cuanto a la severidad de los efectos secundarios indeseables exhibidos por los diversos compuestos. Tal como se describe en M.D. Houslay et al., *Adv. In Pharmacol* 44:225-342(1998) y en D. Spina et al., *Adv. In Pharmacol* 44:33-89(1998), es grande el interés y la investigación en el campo de los inhibidores terapéuticos de la PDE4.

La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 9422852, describe quinolinas como inhibidores de la PDE4. A.H.Cook, et al., *J. Chem. Soc.*, 413-417(1943) describe gamapiridilquinolinas. Otros

compuestos quinolina se describen en Kei Manabe et al., *J. Org. Chem.*, 58(24):6692-6700(1993); en Kei Manabe et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 115(12):5324-5325(1993); y en Kei Manabe et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 114(17):6940-6941(1992).

Compuestos que incluyen sistemas anulares son descritos por varios investigadores como eficaces en una gran variedad de terapias y usos. Por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/25883 describe cetobenzamidas de uso como inhibidores de la calpaína, la Publicación de Patente Europea No. EP 811610 y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,679,712, 5,693,672 y 5,747,541 describen benzoilguanidinas sustituidas como bloqueadores de los canales del sodio. La Patente de los Estados Unidos No. 5,736,297 describe sistemas anulares útiles como composiciones fotosensibles.

Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,491,147, 5,608,070, 5,622,977, 5,739,144, 5,776,958, 5,780,477, 5,786,354, 5,798,373, 5,849,770, 5,859,034, 5,866,593, 5,891,896, y la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 95/35283 describen inhibidores de la PDE4 los cuales son derivados aril ó heteroaril fenil tri-sustituídos. La Patente de los Estados Unidos No. 5,580,888 describe inhibidores de la PDE4 del tipo de derivados estiril. La Patente de los Estados Unidos No. 5,550,137 describe inhibidores de la PDE4 los cuales corresponden a derivados fenilaminocarbonil. La Patente de los Estados Unidos No. 5,340,827 describe inhibidores de la PD4 que son compuestos fenilcarboxamida. La Patente de los Estados Unidos No. 5,780,478 describe inhibidores de la PDE4 que son derivados fenil tetrasustituídos. La Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO 96/00215 describe derivados oxima sustituídos útiles como inhibidores de la PDE4. La Patente de los Estados Unidos No. 5,633,257 describe inhibidores de la PDE4 del tipo de compuestos ciclo(alquil y alquenil)fenil-alquenil (aril y heteroaril).

Con todo, existe aún la necesidad de contar con novedosos compuestos y composiciones que inhiban terapéuticamente la PDE4 con mínimos efectos secundarios.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosas 8-arilquinolinas sustituidas las cuales son inhibidores de la PDE4, en donde el grupo aril, ubicado en la posición 8, va sustituido con un grupo alquenil sustituido. La presente invención proporciona también una composición farmacéutica la cual comprende una cantidad eficaz de las novedosas 8-arilquinolinas sustituidas y un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona además un método para el tratamiento en mamíferos de, por ejemplo, el asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), granuloma eosinofílico, psoriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel benignas ó malignas, shock endotóxico (y condiciones asociadas tales como laminitis y cólico en caballos), shock séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesiones por reperusión del miocardio y cerebro, artritis inflamatoria, osteoporosis, glomerulonefritis crónica, dermatitis atópica, urticaria, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del infante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, diabetes insípida, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, restenosis arterial, aterosclerosis, inflamación neurogénica, dolor, tos, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, rechazo de transplantes e injertos versus enfermedad del huésped, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis bacteria ó shock séptico inducidos por hongos, bacterias ó virus, inflamación y degeneración crónica de tejidos mediadas por citoquinas, osteoartritis, cáncer, caquexia, deterioro muscular, depresión, déficit de memoria, depresión monopolar, enfermedad de Alzheimer aguda y crónica, trauma de médula espinal, lesiones craneanas, esclerosis múltiple, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos normales, método consistente en la

9

administración de una cantidad eficaz de las novedosas 8-arilquinolinas sustituidas ó de un compuesto precursor el cual forme *in vivo* las novedosas 8-arilquinolina sustituidas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 es un esquema de la estructura química general de los compuestos de la presente invención.

La Fig. 2 es una gráfica de Conteos de Eventos contra °Teta pertinente a un patrón de Difracción de rayos X en Pulverizado del polimorfo correspondiente a la Forma A de la sal del ácido bencenosulfónico del compuesto 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[3-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]fenil]quinolina.

La Fig. 3 es una gráfica de Conteos de eventos contra °Teta pertinente a un patrón de Difracción de rayos X en Pulverizado del polimorfo correspondiente a la Forma B de la sal del ácido bencenosulfónico del compuesto 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[3-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]fenil]quinolina.

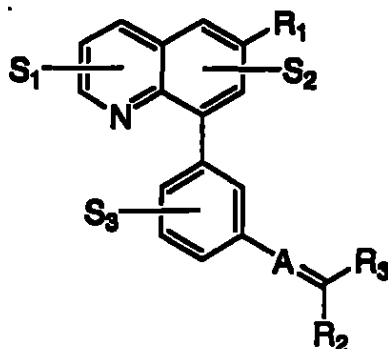
La Fig. 4 es una comparación entre las Difracciones de rayos X en Pulverizado del polimorfo Forma A (gráfica inferior) vs. la Forma B (gráfica superior) de la sal del ácido bencenosulfónico de la 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[3-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]fenil]quinolina.

La Fig. 5 es una gráfica de los picos característicos distintivos de la Difracción de rayos X en Pulverizado del polimorfo Forma A de la sal del ácido bencenosulfónico de la 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[3-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]-fenil]-quinolina.

La Fig. 6 es una gráfica de los picos característicos distintivos de la Difracción de rayos X en Pulverizado del polimorfo Forma B de la sal del ácido bencenosulfónico de la 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[3-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]-fenil]-quinolina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I):



ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , -NO₂, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde los grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente un halógeno ó un OH;

R^1 es H, OH, halógeno, ó un grupo carbonilo, grupo -alquil C_1-C_6 , grupo -cicloalquil C_3-C_6 , grupo -alquenil C_1-C_6 , grupo -alcoxi C_1-C_6 , grupo aril, grupo heteroaril, -CN, grupo -heterociclo-alquil C_3-C_6 , grupo -amino, grupo -alquilamino C_1-C_6 , grupo -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, grupo -alquil C_1-C_6 -(oxi)-alquil C_1-C_6 , grupo -C(O)NH(aril), grupo -C(O)NH(heteroaril), grupo -SO_nNH(aril), grupo -SO_nNH(heteroaril), grupo -SO_nNH(alquil C_1-C_6), grupo -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), grupo -NH-SO_n-(alquil C_1-C_6), grupo -SO_n-(alquil C_1-C_6), grupo -(alquil C_1-C_6)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un

grupo $-(\text{alquil } C_1-C_6)-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, grupos cada uno de los cuales va opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-OH$, $-CN$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-\text{cicloalquil } C_3-C_6$, $-C(O)(\text{heterociclo-alquil } C_3-C_6)$, $-C(O)-O-(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-C(O)-\text{ariloxi}$, $-\text{alcoxi } C_1-C_6$, $(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)\text{amino}$, cicloalquiloxi , acil , aciloxi , $-\text{cicloalquil } C_3-C_6$, $\text{heterocicloalquil } C_3-C_6$, aril , heteroaril , carbonil , carbamoil , ó $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$;

A es CH , C-éster, ó $C-R^4$;

R^2 y R^3 independientemente son aril , heteroaril , H , halógeno, $-CN$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-\text{heterocicloalquil } C_3-C_6$, $-\text{alcoxi } C_1-C_6$, un grupo carbonilo, carbamoil , $-C(O)OH$, $-(\text{alquil } C_1-C_6)-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$, ó un grupo $-\text{alquilacilamino } C_1-C_6$, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-CN$, $N\text{-óxido}$, $-OH$, ó un grupo sustituyente aril , heteroaril , carbonil , $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-SO_n-(\text{aril})$, ariloxi , $-\text{heteroariloxi}$, $\text{alcoxi } C_1-C_6$, $-C(O)-\text{heterocicloalquil } C_3-C_6$, $-\text{NH-cicloalquil } C_3-C_6$, amino , $-(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)\text{amino}$, ó $-C(O)-N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-OH$, $\text{alcoxi } C_1-C_6$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-\text{cicloalquil } C_3-C_6$, ariloxi , $-C(O)OH$, $-C(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, ó $-C(O)-N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$;

uno entre R^2 y R^3 debe ser un aril ó heteroaril , opcionalmente sustituidos;

cuando R^2 y R^3 son ambos aril ó heteroaril , entonces R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó $(\text{alquil } C_1-C_4)$ con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

R^4 es un grupo aril , $-\text{alquil } C_1-C_6$, heteroaril , $-CN$, carbonil ,

carbamoil, $-(\text{alquil } C_1-C_6)-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$, ó un grupo $-\text{alquilacilamino } C-C_6$, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente carbonil, $-CN$, halógeno, $-C(O)(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-C(O)O(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , ó $-(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)\text{amino}$;

n es independientemente 0, 1, ó 2; y

R^2 ó R^3 pueden opcionalmente unirse a R^4 por medio de un enlace y formar así un anillo.

En un aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H , $-OH$, halógeno, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-NO_2$, $-CN$, ó $-\text{alcoxi } C_1-C_6$, en donde los grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH ;

R^1 es H , OH , halógeno, carbonil, ó $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-\text{cicloalquil } C_3-C_6$, $-\text{alquenil } C_1-C_6$, $-\text{alcoxi } C_1-C_6$, aril, heteroaril, $-CN$, $-\text{heterocicloalquil } C_3-C_6$, $-\text{amino}$, $-\text{alquilamino } C_1-C_6$, $-(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alquil } C_1-C_6)\text{amino}$, $-\text{alquil } C_1-C_6-(\text{oxi})-\text{alquil } C_1-C_6$, $-C(O)NH(\text{aril})$, $-C(O)NH(\text{heteroaril})$, $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)NH(\text{aril})$, $-SO_nNH(\text{heteroaril})$, $-SO_nNH(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-NH-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-(\text{alquil } C_1-C_6)-O-C(CN)-\text{dialquilamino}$, ó un grupo $(\text{alquil } C_1-C_6)-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-OH$, $-CN$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $-\text{cicloalquil } C_3-C_6$, $-C(O)(\text{heterocicloalquil } C_3-C_6)$, $-C(O)-O-(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-C(O)-\text{ariloxi}$,

-alcoxi C_1-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_6)(alquil\ C_0-C_6)amino$, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó $--SO_n-(alquil\ C_1-C_6)$;

A es CH;

R^2 y R^3 independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN, -alquil C_1-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , carbonil, carbamoil, $-C(O)OH$, $-(alquil\ C_1-C_6)-SO_n-(alquil\ C_1-C_6)$, $-C(O)N(alquil\ C_0-C_6)(alquil\ C_0-C_6)$, ó un grupo -alquilacilamino C_1-C_6 , grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-NO_2$, $-C(O)OH$, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , $-SO_n-(alquil\ C_1-C_6)$, $-SO_n-(aril)$, -ariloxi, -heteroariloxi, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, $-C(O)-heterocicloalquil\ C_3-C_6$, $-NH-cicloalquil\ C_3-C_6$, amino, -OH, ó un grupo sustituyente $-(alquil\ C_0-C_6)(alquil\ C_0-C_6)amino$, $-C(O)-N(alquil\ C_0-C_6)(alquil\ C_0-C_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -ariloxi, $-C(O)OH$, $-C(O)O(alquil\ C_1-C_6)$, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-SO_n-(alquil\ C_1-C_6)$, ó $C(O)-N(alquil\ C_0-C_6)(alquil\ C_0-C_6)$;

uno entre R^2 y R^3 debe ser un aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R^2 y R^3 son ambos aril ó heteroaril, entonces R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados; y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En una una práctica de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , -NO₂, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde los grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es un -alquil C_1-C_6 , opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente a halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C_1-C_6), (alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino;

A es CH;

R^2 y R^3 independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN, -alquil C_1-C_6 , heterociclo alquileno C_{3-6} , -alcoxi C_1-C_6 , carbonil, carbamoil, -C(O)OH, -(alquil C_1-C_6)-SO_n-(alquil C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), ó un grupo -alquilacilamino C_1-C_6 , grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , -SO_n-(alquil C_1-C_6), -SO_n-(aril), -O-aril, -O-heteroaril, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C_3-C_6 , -NH-cicloalquil C_3-C_6 , amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_6), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C_1-C_6), ó C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6);

uno entre R^2 y R^3 debe ser un aril ó un heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R^2 y R^3 son ambos aril ó heteroaril, entonces R^2 y R^3

pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C₁-C₄) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

n es independientemente 0, 1, or 2.

En otra práctica de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R¹ es un -cicloalquil C₃-C₆, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), C(O)-O-(alquil C₀-C₆), C(O)-O-aryl, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaryl, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² y R³ independientemente son aril, heteroaryl, H, halógeno, -CN, -alquil C₁-C₆, -heterocicloalquil C₃-C₆, -alcoxi C₁-C₆, carbonil, carbamoil, -C(O)OH, -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), ó un grupo -alquilacilamino C₁-C₆, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaryl, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aryl), -O-heteroaryl, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en

donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

uno entre R² y R³ debe ser un aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R² y R³ son ambos aril ó heteroaril, entonces R² y R³ pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C₁-C₄) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados; y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R¹ es un -alquenil C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² y R³ independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN,

17

-alquil C₁-C₆, heterociclo alquilenos C₃-C₆, -alcoxi C₁-C₆, carbonil, carbamoilo, -C(O)OH, -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), ó un grupo -alquilacilamino C₁-C₆, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -O-aril, -O-heteroaril, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

uno entre R² y R³ debe ser un aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R² y R³ son ambos aril ó heteroaril, entonces R² y R³ pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C₁-C₄) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es heteroaril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C_1-C_6);

A es CH;

R^2 y R^3 independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN, -alquil C_1-C_6 , heterociclo alquilenos C_{3-6} , -alcoxi C_1-C_6 , carbonil, carbamoil, -C(O)OH, -(alquil C_1-C_6)-SO_n-(alquil C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), ó un grupo -alquilacilamino C_1-C_6 , grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente un aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , -SO_n-(alquil C_1-C_6), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C_3-C_6 , -NH-cicloalquil C_3-C_6 , amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_6), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C_1-C_6), ó -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6);

uno entre R^2 y R^3 debe ser aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R^2 y R^3 son ambos aril ó heteroaril, entonces R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente

invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , $-NO_2$, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es -amino, -alquilamino C_1-C_6 , ó un grupo -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó $-SO_n$ -(alquil C_1-C_6);

A es CH;

R^2 y R^3 independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN, -alquil C_1-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , $-C_1-C_6$ alcoxi, carbonil, carbamoil, -C(O)OH, -(alquil C_1-C_6)- SO_n -(alquil C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), ó un grupo -alquilacilamino C_1-C_6 , grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-NO_2$, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , $-SO_n$ -(alquil C_1-C_6), $-SO_n$ -(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C_3-C_6 , -NH-cicloalquil C_3-C_6 , amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_6), halógeno, $-NO_2$, -CN, $-SO_n$ -(alquil C_1-C_6), ó -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6);

uno entre R^2 y R^3 debe ser un aril ó un heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R^2 y R^3 son ambos aril ó heteroaril, entonces R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En un práctica de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (1), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , -NO₂, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es un -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -alquenil C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C_3-C_6 , -amino, -alquilamino C_1-C_6 , -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, -alquil C_1-C_6 (oxi)alquil C_1-C_6 , -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), -SO_nNH(aril), -SO_nNH(heteroaril), -SO_nNH(alquil C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), -NH-SO_n-(alquil C_1-C_6), -SO_n-(alquil C_1-C_6), -carbamoil, -(alquil C_1-C_6)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C_1-C_6)-SO_n-(alquil C_1-C_6), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C_1-C_6);

A es CH;

R^2 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en

donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, carbonil, $-\text{CN}$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_n\text{-(aril)}$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{O-heteroaril}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, N-óxido, $-\text{C}(\text{O})\text{-heterocicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NH-cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, amino, $-\text{OH}$, ó un grupo sustituyente $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{amino}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ó $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$;

R^3 es heteroaril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, carbonil, $-\text{CN}$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_n\text{-(aril)}$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{O-heteroaril}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, N-óxido, $-\text{C}(\text{O})\text{-heterocicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NH-cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, amino, $-\text{OH}$, ó un grupo sustituyente $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{amino}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, ó $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$;

y n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, or $-\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6$, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es halógeno, carbonil, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$,

-alquenil C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C₃-C₆, -amino, -alquilamino C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino, -alquil C₁-C₆(oxi)alquil C₁-C₆, -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), -SO_nNH(aril), -SO_nNH(heteroaril), -SO_nNH(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), -NH-SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(alquil C₁-C₆), -carbamoil, -(alquil C₁-C₆)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), en donde cualquiera de los grupos va opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, -heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² es aril, opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

R³ es aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente

sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆); y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R¹ es halógeno, carbonil, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -alquenil C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C₃-C₆, -amino, -alquilamino C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino, -alquil C₁-C₆(oxi)alquil C₁-C₆, -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), -SO_nNH(aril), -SO_nNH(heteroaril), -SO_nNH(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), -NH-SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(alquil C₁-C₆), -carbamoil, -(alquil C₁-C₆)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆)-(alquil C₁-C₆), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² es un carbonilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, en donde el sustituyente es aril, heteroaril, -C(O)OH, carbonil, -alquil C₁-

C₆, -O-aril, -O-heteroaril, -O-(alquil C₁-C₆), -heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, -O(alquil C₁-C₆), -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -O(aril), -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -cicloalquil C₃-C₆ ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

R³ es aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, -alcoxi C₁-C₆, N-óxido, C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆); y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (1), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R¹ es halógeno, carbonil, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -alquenal C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C₃-C₆, -amino, -alquilamino C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino,

alquil C₁-C₆(oxi)alquil C₁-C₆, -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), -SO_nNH(aril), -SO_nNH(heteroaril), -SO_nNH(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), -NH-SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(alquil C₁-C₆), -carbamoil, -(alquil C₁-C₆)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² es un carbamoil, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -O-aril, -O-heteroaril, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -alquil C₁-C₆(amino), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, -O(alquil C₁-C₆), -O(aril), -COOH, -COO(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

R³ es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, C(O)-N(alquil C₁-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-

C₆); y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S₁, S₂, y S₃ son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C₁-C₆, -NO₂, -CN, ó -alcoxi C₁-C₆, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R¹ es un halógeno, carbonil, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -alquenil C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C₃-C₆, -amino, -alquilamino C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆)amino, -alquil C₁-C₆(oxi)alquil C₁-C₆, -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), -SO_n-(aril), -SO_nNH(heteroaril), -SO_nNH(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), -NH-SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(alquil C₁-C₆), -carbamoil, -(alquil C₁-C₆)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² y R³ son cada uno independientemente aril, opcionalmente sustituidos, conectados entre sí por un puente tio, oxi, ó alquil C₁-C₄) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados; y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , $-NO_2$, -CN, or -alcoxi C_1-C_6 ;

R^1 es halógeno, carbonil, -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -alquenil C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C_3-C_6 , -amino, -alquilamino C_1-C_6 , -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, -alquil C_1-C_6 (oxi)alquil C_1-C_6 , -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), - SO_n NH(aril), - SO_n NH(heteroaril), - SO_n -(alquil C_1-C_6), -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), -NH- SO_n -(alquil C_1-C_6), - SO_n -(alquil C_1-C_6), -carbamoil, -(alquil C_1-C_6)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C_1-C_6)- SO_n -(alquil C_1-C_6), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó - SO_n -(alquil C_1-C_6);

A es CH;

R^2 es un grupo -(alquil C_1-C_6)- SO_n -(alquil C_1-C_6), opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-NO_2$, -COOH, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , - SO_n -(alquil C_1-C_6), -O-aril, -O-heteroaril, -C(O)-heterocicloalquil C_3-C_6 , -NH-cicloalquil C_3-C_6 , amino, -OH, ó un grupo sustituyente -alquil C_1-C_6 (amino), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, -O(alquil C_1-C_6), -O(aril), -COOH, -COO(alquil C_1-C_6), halógeno, $-NO_2$, -CN, ó -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6);

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, carbonil, $-\text{CN}$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_n\text{-(aril)}$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{O-heteroaril}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, N-óxido, $-\text{C}(\text{O})\text{-heterocicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{NH-cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, amino, $-\text{OH}$, ó un grupo sustituyente $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{amino}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{ariloxi}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, or $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$; y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, $-\text{OH}$, halógeno, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, ó alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es halógeno, carbonil, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{cicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{alquenal } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6$, aril, heteroaril, $-\text{CN}$, $-\text{heterocicloalquil } \text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{amino}$, $-\text{alquilamino } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{amino}$, $-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6(\text{oxi})\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{aril})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{heteroaril})$, $-\text{SO}_n\text{NH}(\text{aril})$, $-\text{SO}_n\text{NH}(\text{heteroaril})$, $-\text{SO}_n\text{NH}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)$, $-\text{NH-SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{carbamoil}$, $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O-C}(\text{CN})\text{-dialquilamino}$, ó un grupo $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-SO}_n\text{-(alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)$, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$,

-C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆);

A es CH;

R² es C(O)N-(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -NO₂, -COOH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ariloxi, -heteroariloxi, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -alquil C₁-C₆(amino), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, -O(alquil C₁-C₆), -O(aril), -COOH, -COO(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

R³ es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente un aril, heteroaril, halógeno, -NO₂, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C₁-C₆, N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-cicloalquil C₃-C₆, amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), or -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆); y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , $-NO_2$, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde dichos grupos alquil y alcoxi are opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es halógeno, carbonil, -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -alquenil C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , aril, heteroaril, -CN, -heterocicloalquil C_3-C_6 , -amino, -alquilamino C_1-C_6 , -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, -alquil C_1-C_6 (oxi)alquil C_1-C_6 , -C(O)NH(aril), -C(O)NH(heteroaril), - SO_n NH(aril), - SO_n NH(heteroaril), - SO_n NH(alquil C_1-C_6), C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), -NH- SO_n -(alquil C_1-C_6), - SO_n -(alquil C_1-C_6), -carbamoil, -(alquil C_1-C_6)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C_1-C_6)- SO_n -(alquil C_1-C_6), grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó - SO_n -(alquil C_1-C_6);

A es CH;

R^2 es-CN;

R^3 es aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-NO_2$, -C(O)OH, carbonil, -CN, -alquil C_1-C_6 , - SO_n -(alquil C_1-C_6), - SO_n -(aril), -ariloxi, -O-heteroaril, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, -C(O)-heterocicloalquil C_3-C_6 , -NH-cicloalquil C_3-C_6 , amino, -OH, ó un grupo sustituyente -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , -ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_6), halógeno, -

NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{SO}_n$ -(alquil C_1 - C_6), or $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)$;
y

n es independientemente 0, 1, ó 2.

En otra práctica adicional este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, $-\text{OH}$, halógeno, -alquil C_1 - C_6 , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, ó -alcoxi C_1 - C_6 , en donde dichos grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno ó OH;

R^1 es -alquil C_1 - C_6 , opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, -alquil C_1 - C_6 , -cicloalquil C_3 - C_6 , $-\text{C}(\text{O})(\text{heterocicloalquil } \text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})$ -ariloxi, -alcoxi C_1 - C_6 , $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)\text{amino}$, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3 - C_6 , heterocicloalquil C_3 - C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó $-\text{SO}_n$ -(alquil C_1 - C_6);

A es CH_2 ,

R^2 y R^3 cada independientemente son aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente un aril, heteroaril, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, carbonil, $-\text{CN}$, -alquil C_1 - C_6 , $-\text{SO}_n$ -(alquil C_1 - C_6), $-\text{SO}_n$ -(aril), ariloxi, -heteroariloxi, alcoxi C_1 - C_6 , N-óxido, $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquil C_3 - C_6 , $-\text{NH}$ -cicloalquil C_3 - C_6 , amino, $-\text{OH}$, ó un grupo sustituyente $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)\text{amino}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)(\text{alquil } \text{C}_0\text{-}\text{C}_6)$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, alcoxi C_1 - C_6 , -alquil C_1 - C_6 , -cicloalquil C_3 - C_6 ,

ariloxi, $-C(O)OH$, $-C(O)O(\text{alquil } C_1-C_6)$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_n-$ (alquil C_1-C_6), ó $-C(O)-N(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$;

R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (C1-C4 alquil) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados; y

n es independientemente 0, 1, ó 2;

En incluso otra práctica más de este aspecto, un compuesto de la presente invención es el representado por la Fórmula (I), ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

S_1 , S_2 , y S_3 son cada uno H;

R^1 es -alquil C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, $-OH$, $-CN$, -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , $-C(O)(\text{heterocicloalquil } C_3-C_6)$, $-C(O)-O-(\text{alquil } C_0-C_6)$, $-C(O)$ -ariloxi, -alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$;

A es CH_3 ,

R^2 y R^3 cada uno son independientemente aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente aril, heteroaril, halógeno, $-NO_2$, $-C(O)OH$, carbonil, $-CN$, -alquil C_1-C_6 , $-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-SO_n-$ (aril), ariloxi, -heteroariloxi, alcoxi C_1-C_6 , N-óxido, $-C(O)$ -heterocicloalquil C_3-C_6 , $-NH$ -cicloalquil C_3-C_6 , amino, $-OH$, ó un sustituyente grupo $-(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$ amino, $-C(O)-N(\text{alquil } C_0-C_6)$;

C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C_1-C_6), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C_1-C_6), or -C(O)-N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6);

R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados; y

n es independientemente 0, 1, ó 2;

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquil" así como también otros grupos que tienen el prefijo "al" tales como, por ejemplo, alcoxi, alcanoil, alquenil, alquinil y similares, se refiere a cadenas carbonadas las cuales pueden ser lineales ó ramificadas, ó combinaciones de éstas. Entre los ejemplos de grupos alquil se incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, sec- y tert-butil, pentil, hexil, heptil y similares. "Alquenil", "alquinil" y otros términos similares incluye cadenas carbonadas que contienen por lo menos un enlace insaturado C-C.

El término "cicloalquil" se refiere a carbociclos que no contienen heteroátomos, e incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, así como también sistemas anulares fusionados. Tales sistemas anulares fusionados pueden incluir un anillo parcial ó completamente insaturado tal como por ejemplo un anillo bencénico con lo cual forman sistemas anulares fusionados como por ejemplo carbociclos benzofusionados. el término cicloalquil incluye tales sistemas anulares fusionados como por ejemplo los sistemas anulares espirofusionados. Entre los ejemplos de cicloalquil se incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, decahidronaftaleno, adamantano, indanil, indenil, fluorenil, 1,2,3,4-

tetrahidronaftaleno y similares. Similarmente, "cicloalquenil" se refiere a carbociclos que no contienen heteroátomos y por lo menos un doble enlace C-C no aromático, e incluye carbociclos parcialmente saturados mono-, bi- y tricíclicos, así como también cicloalquenos benzofusionados. Entre los ejemplos de cicloalquenil se incluyen ciclohexenil, indenil, y similares.

El término "cicloalquiloxi" a menos que específicamente se indique lo contrario, incluye un grupo cicloalquil conectado al átomo conector oxi.

El término "alcoxi" a menos que específicamente se indique lo contrario incluye un grupo alquil unido al átomo conector oxi.

El término "aril" a menos que específicamente se indique lo contrario incluye sistemas de anillos múltiples así como también sistemas de un solo anillo tales como, por ejemplo, fenil ó naftil.

El término "ariloxi" a menos que específicamente se indique lo contrario incluye sistemas de múltiples anillos así como también de un solo anillo tales como, por ejemplo, fenil ó naftil, unidos a través del átomo conector oxi al correspondiente sitio de enlace.

El término "alquil C₀-C₆" incluye grupos alquilo que contienen 6, 5, 4, 3, 2, 1, ó ningún átomo de carbono. Un alquil sin átomos de carbono es un sustituyente del tipo de un átomo de hidrógeno ó un enlace directo - dependiendo de si el alquil es una terminal ó una porción molecular que sirva de puente.

El término "hetero", a menos que específicamente se indique lo contrario, incluye uno ó más átomos de O, S, ó N. Por ejemplo, los términos heterocicloalquil y heteroaril incluyen sistemas anulares que contienen uno ó más átomos de O, S, ó N en el anillo, incluyendo aquí las mezclas de tales átomos. Los heteroátomos reemplazan átomos de carbono del

anillo. Por consiguiente, por ejemplo, un heterocicloalquil C_5 es un anillo de cinco miembros que contiene desde 5 hasta ningún átomo de átomo de carbono.

Entre los ejemplos de heteroaril se incluyen, por ejemplo, piridinil, quinolinil, isoquinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, quinoxalinil, furil, benzofuril, dibenzofuril, tienil, benzotienil, pirrolil, indolil, pirazolil, indazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, bencimidazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil.

El término "heteroariloxi", a menos que específicamente se indique lo contrario, describe un grupo heteroaril unido a través de un átomo conector oxi al sitio de unión.

Entre los ejemplos de heteroarilalquil(C_{1-6}) se incluyen, por ejemplo, furilmetil, furiletil, tienilmetil, tieniletil, pirazolilmetil, oxazolilmetil, oxazoliletil, isoxazolilmetil, tiazolilmetil, tiazoliletil, imidazolilmetil, imidazoliletil, bencimidazolil metil, oxadiazolil metil, oxadiazoliletil, oxadiazolilmetil, tiadiazoliletil, triazolilmetil, triazoliletil, tetrazolilmetil, tetrazoliletil, piridinilmetil, piridiniletil, piridazinilmetil, pirimidinilmetil, pirazinilmetil, quinolinilmetil, isoquinolinilmetil y quinoxalinilmetil.

Entre los ejemplos de heterocicloalquil C_{3-7} se incluyen, por ejemplo, azetidini, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, imidazolinil, pirolidin-2-ona, piperidin-2-ona, y tiomorfolinil.

Entre los Ejemplos de arilalquil(C_{1-6}) se incluyen, por ejemplo, fenilalquil(C_{1-6}), y naftilalquil(C_{1-6}).

Ejemplos de heterocicloalquil C_{3-7} -carbonil-alquil(C_1-C_6) se incluyen, por ejemplo, azetidilcarbonilalquil(C_{1-6}), pirrolidinilcarbonilalquil(C_1-C_6),

-piperidinilcarbonilalquil(C₁₋₆), -piperazinilcarbonil(C₁₋₆)alquil,
morfolinilcarbonil(C₁₋₆)alquil, y tiomorfolinilcarbonilalquil(C₁₋₆).

El término "amina", a menos que específicamente se indique lo contrario, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias.

A menos que se afirme lo contrario, el término "carbamoil" se usa para incluir -NHC(O)O-alquil C₁₋₄, y -OC(O)NH-alquil C₁₋₄.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Con el término "opcionalmente sustituido" se pretende incluir tanto sustituido como no sustituido. Así, por ejemplo, aril opcionalmente sustituido podría representar un anillo pentafluorofenil ó uno fenil. Por otra parte, la sustitución puede realizarse en cualquiera de los grupos. Por ejemplo, arilalquil(C₁₋₆) sustituido incluye la sustitución en el grupo aril como también la sustitución el grupo alquil.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno ó más dobles enlaces y pueden por lo tanto dar lugar a isómeros cis/trans así como también a otros isómeros conformacionales. La presente invención abarca todos los posibles isómeros así como también las mezclas de tales isómeros.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno ó más centros asimétricos y pueden por lo tanto dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención abarca todos los posibles diastereómeros así como también sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. La Fórmula I ya presentada, se ilustra sin una stereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de

éstos. Además, quedan incluidas las mezclas de estereoisómeros así como también los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, ó cuando se realizan procedimientos de racemización ó epimerización conocidos por los expertos en este campo de la industria, los productos de tales procedimientos pueden tratarse de una mezcla de estereoisómeros.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases ó ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicas. Cuando el compuesto de la presente invención es de naturaleza ácida, su correspondiente sal puede convenientemente prepararse usando bases farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, entre las que se incluyen las bases inorgánicas y bases orgánicas. Entre las sales obtenidas a partir de dichas bases inorgánicas se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (I y II), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (I y II), potasio, sodio, zinc y sales similares. Particularmente preferidas son las sales amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, se incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como también las aminas cíclicas y las aminas sustituidas tales como las aminas sustituidas sintetizadas o las que se presentan normalmente en la naturaleza. Puede formarse otras bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, como aquellas formadas a partir de resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, resinas de arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, y de resinas poliamina, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es de naturaleza básica, sus correspondientes sales pueden convenientemente prepararse a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, entre las que se incluyen los ácidos inorgánicos y orgánicos. Entre tales ácidos se incluyen, por ejemplo, los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Particularmente preferidos son los ácidos bencenosulfónico, cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fósforico, sulfúrico, y tartárico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (ó sales farmacéuticamente aceptables de éste) a manera del ingrediente activo, un vehículo portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos ó auxiliares de formulación. Entre tales ingredientes terapéuticos adicionales se incluyen, por ejemplo, i) antagonistas de los receptores del Leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis del Leucotrieno, iii) corticosteroides, iv) antagonistas de los receptores H₁, v) agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2, vi) inhibidores selectivos de la COX-2, vii) estatinas, viii) drogas anitinflamatorias no esteroideas ("NSAIDs" [AINEs]), y ix) antagonistas de las M2/M3. Dentro de las composiciones se incluyen las composiciones apropiadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo aquí administración subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la ruta más apropiada en cualquier caso dependerá del huésped en particular, la naturaleza y severidad de las condiciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden ir convenientemente presentadas en formas de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la industria farmacéutica.

Pueden emplearse para uso tópico cremas, ungüentos, jaleas, soluciones, ó suspensiones que contengan el compuesto acorde con la Fórmula I. Quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención los enjuagues bucales ó gargarismos de uso tópico.

Los niveles de dosificación oscilan desde desde aprox. 0,001 mg/kg hasta aprox. 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de condiciones tales como: asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), granuloma eosinofílico, psoriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel benignas ó malignas, shock endotóxico (y condiciones relacionadas tales como laminitis y cólico en caballos), shock séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesiones por reperfusión del miocardio y cerebro, artritis inflamatoria, osteoporosis, glomerulonefritis crónica, dermatitis atópica, urticaria, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del infante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, diabetes insípida, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, restenosis arterial, aterosclerosis, inflamación neurogénica, dolor, tos, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, rechazo de transplantes e injertos versus enfermedad del huésped, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis bacterial ó shock séptico inducidos por hongos, bacterias o virus, inflamación y degeneración crónica de tejidos mediadas por citoquinas, osteoartritis, cáncer, caquexia, deterioro muscular, depresión, déficit de memoria, depresión monopolar, enfermedad de Alzheimer aguda y crónica, trauma de médula espinal, lesiones craneanas, esclerosis múltiple, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos normales, condiciones patológicas y enfermedades las cuales responden a la inhibición de la PDE4, ó alternativamente dosis desde aprox. 0,05 mg hasta aprox. 7 g por paciente/día. Por ejemplo, la inflamación puede eficazmente tratarse mediante la administración de aprox. 0,01 mg - 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal/día, ó alternativamente desde aprox. 0,5 mg hasta aprox. 2,5 g por paciente/día. Por otra parte, debe entenderse que

los compuestos inhibidores de la PDE4 acordes con la presente invención pueden administrarse a niveles de dosificación profilácticamente eficaces con el fin de prevenir el desarrollo de las condiciones anteriormente citadas.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales que funcionan como vehículos portadores y producir así una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped a tratar y del modo de administración que en particular se utilice. Por ejemplo, una formulación diseñada para administración oral a humanos puede convenientemente contener desde aprox. 0,5 mg hasta aprox. 5 g de principio activo, acondicionada con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo portador la cual puede variar desde aprox. 5 hasta aprox. 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán, en términos generales, entre aprox. 0,01 mg y aprox. 1 000 mg de ingrediente activo, típicamente 0,01 mg, 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg ó 1 000 mg.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores entre los que se incluye la edad, peso corporal, estado general de la salud, sexo, dieta, hora de administración, ruta de administración, rata de excreción, combinación con otras drogas y de la severidad misma de la enfermedad que en particular esté siendo sometida a tratamiento.

En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I, ó las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, acordes con la presente invención, como ingredientes activos, pueden combinarse en mezcla íntima con un vehículo portador farmacéutico en concordancia con las técnicas farmacéuticas de formulación convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, e.g., oral ó parenteral

(incluyendo, la intravenosa). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse a manera de unidades discretas apropiadas para administración oral tales como cápsulas, sobres ó tabletas, en donde cada una de las cuales contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Por otra parte, las composiciones pueden presentarse a manera de: un polvo, granulado, solución, suspensión en un líquido acuoso ó en un líquido no acuoso, emulsión aceite en agua ó a manera de una emulsión líquida agua en aceite. Además de las formas comunes de dosificación antes mencionadas, el compuesto representado por la Fórmula I, ó las sales farmacéuticamente aceptables de éste, pueden también administrarse empleando formas ó dispositivos de liberación controlada y dispositivos de administración similares. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte de la farmacia. En general, tales métodos incluyen un paso de combinación o mezcla del ingrediente activo con el vehículo portador conformado por uno ó más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan a través de la co-mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con los vehículos portadores líquidos ó con vehículos portadores del tipo de sólidos finamente divididos, ó con ambos. El producto puede luego convenientemente acondicionarse en la presentación deseada.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un vehículo portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Los compuestos de Fórmula I, ó las sales farmacéuticamente aceptables de éste, pueden también incorporarse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno ó más compuestos terapéuticamente activos diferentes.

El vehículo portador farmacéutico empleado pueden tratarse, por ejemplo, de un sólido, líquido, ó un gas. Entre los ejemplos de vehículos portadores sólidos se incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco,

gelatina, agar, pectina, goma acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Entre los ejemplos de vehículos portadores líquidos se mencionan jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de olivas, y agua. Entre los ejemplos de vehículos portadores gaseosos se incluyen el dióxido de carbono y el nitrógeno.

Al preparar las composiciones en formas de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, puede usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, y similares para confeccionar las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los vehículos portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, y similares, pueden usarse para confeccionar las preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas constituyen formas preferidas de dosificación oral, en las cuales se emplean vehículos portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, las tabletas pueden revestirse usando técnicas acuosas y no acuosas estándares.

Puede prepararse una tableta que contiene la composición de la presente invención por compresión ó moldeado, opcionalmente con uno ó más ingredientes inertes ó auxiliares de formulación. Las tabletas comprimidas pueden prepararse por compresión, en una máquina tableteadora, en donde el ingrediente activo en una forma que exhibe un flujo libre, tal como un polvo ó un granulado, opcionalmente se mezcla con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo ó agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina apropiada, en donde una mezcla del compuesto en polvo se humedece con un diluyente líquido inerte. Cada tableta preferiblemente contiene desde aprox. 0,1 mg hasta aprox. 500 mg de ingrediente activo y cada sobre ó cápsula preferiblemente contiene desde aprox. 0,1 mg hasta aprox. 500 mg de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención apropiadas para administración parenteral pueden prepararse a manera de soluciones ó suspensiones del compuesto activo en agua. Un apropiado tensioactivo puede incluirse, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Puede también prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de éstos en aceites. Además, puede incluirse un preservativo para prevenir el crecimiento nocivo de microorganismos.

Entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención apropiadas para uso inyectable se incluyen las soluciones ó dispersiones acuosas estériles. Por otra parte, las composiciones pueden encontrarse en la forma de polvos estériles diseñados para la preparación posterior de tales soluciones ó dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma final inyectable deberá ser estéril y eficazmente fluida para facilitar su aplicación por jeringa. Las composiciones farmacéuticas deberán ser estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento; por lo tanto, preferiblemente deberán preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo portador puede tratarse de un solvente ó medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (e.g. glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y las mezclas apropiadas de éstos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse en una forma apropiada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear, ó similares. Además, las composiciones pueden encontrarse en una forma apropiada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse, utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de la presente invención, ó sales farmacéuticamente aceptables de éste, vía métodos convencionales de procesamiento. A manera de ejemplo, una crema ó ungüento se prepara a través de la mezcla de material hidrofílico y agua, junto con aprox. 5 % en peso hasta aprox. 10 % en peso del

compuesto, para producir una crema ó ungüento que presente una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse en la forma apropiada para administración rectal en donde el vehículo portador es un sólido. Se prefiere que la mezcla forme supositorios de dosificación unitaria. Entre los vehículos portadores apropiados se incluyen la manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en este campo de la industria. Los supositorios pueden convenientemente formarse por mezclado en primer lugar de la composición con el ó los vehículos portadores fundidos a ablandados, a lo cual sigue el enfriado y acondicionamiento en los moldes.

Además de los ingredientes portadores anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas antes descritas pueden incluir, según sea apropiado, uno ó más ingredientes portadores adicionales tales como diluentes, buffers, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, preservativos (incluyendo antioxidantes) y similares. Adicionalmente, pueden incluirse otros auxiliares de formulación para hacer que la formulación sea isotónica respecto de la sangre del recipiente. Las composiciones que contienen un compuesto definido por la Fórmula I, ó las sales farmacéuticamente aceptables de éste, pueden también prepararse en polvo ó forma de concentrados líquidos.

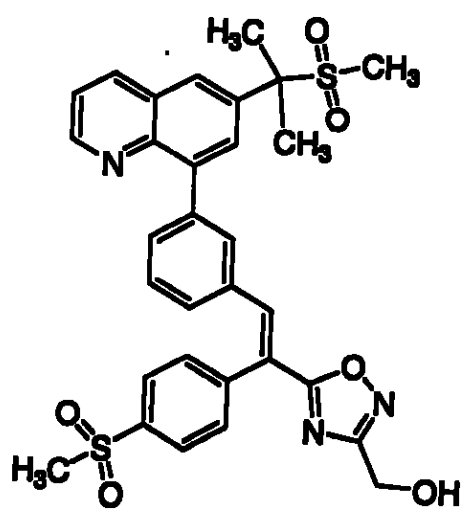
Se ha encontrado que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención exhiben actividad biológica como inhibidores de la PDE4. En consecuencia, otro aspecto de la invención es el tratamiento en mamíferos de, por ejemplo, el asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), granuloma eosinofílico, psoriasis y otras enfermedades de la piel proliferativas benignas ó malignas, shock endotóxico (y condiciones relacionadas tales como laminitis y cólico en caballos), shock séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn,

lesiones por reperfusión del miocardio y cerebro, artritis inflamatoria, osteoporosis, glomerulonefritis crónica, dermatitis atópica, urticaria, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria del infante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, diabetes insípida, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, restenosis arterial, aterosclerosis, inflamación neurogénica, dolor, tos, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, rechazo de transplantes e injertos versus enfermedad del huésped, hipersecreción de ácido gástrico, sepsis bacterial ó shock séptico inducidos por hongos, bacterias o virus, inflamación y degeneración crónica de tejidos mediadas por citoquinas, osteoartritis, cáncer, caquexia, deterioro muscular, depresión, déficit de memoria, depresión monopolar, enfermedad de Alzheimer aguda y crónica, trauma de médula espinal, lesiones craneanas, esclerosis múltiple, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos normales, -enfermedades las cuales son susceptibles de atenuación a través de la inhibición de la isoenzima PDE4 y de los resultantes niveles elevados de AMPc - gracias a la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. El término "mamíferos" incluye humanos, así como también otros animales tales como, por ejemplo, perros, gatos, caballos, cerdos, y vacunos. En consecuencia, se entiende que el tratamiento de mamíferos diferentes a los humanos consiste en el tratamiento de aflicciones que se correlacionan clínicamente con aquellas enfermedades antes citadas para los humanos.

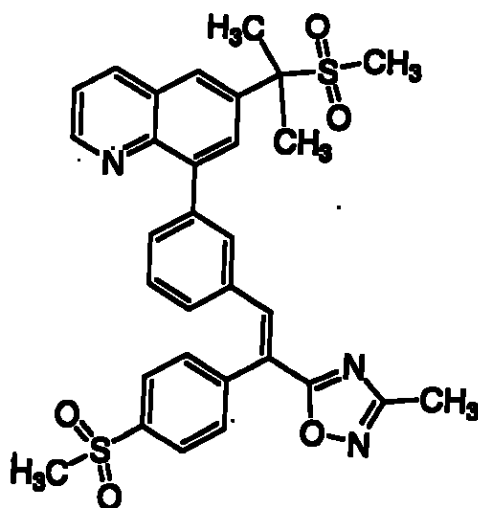
Por otra parte, y tal como se describió anteriormente, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros compuestos terapéuticos. En particular, las combinaciones de compuestos inhibidores de la PDE4 acordes con la presente invención, pueden ventajosamente emplearse en combinación con i) antagonistas de los receptores del Leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis del Leucotrieno, iii) corticosteroides, iv) antagonistas de los receptores H₁, v) agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2, vi) inhibidores selectivos de la COX-2,

vii) estatinas, viii) drogas anitinflamatorias no esteroideas ("NSAIDs" [AINEs]), y ix) antagonistas de las M2/M3.

En otro aspecto, hemos encontrado que un compuesto de la presente invención puede convertirse en un metabolito activo dentro del organismo del mamífero. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 19, el (5-{(E)-2-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-1-[4-(metilsulfonil)-fenil]etenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol;



el cual es un inhibidor de la PDE4, se forma *in vivo* como un metabolito cuando se administra el compuesto del Ejemplo 14:



En consecuencia, la presente invención incluye precursores de drogas que forman inhibidores de la PDE4 *in vivo* a manera de un metabolito después de la administración de tales precursores de drogas a un mamífero.

Además, la presente invención incluye un método de tratamiento de enfermedades (ya citadas) que consiste en la administración de un precursor de droga a fin de formar *in vivo* una cantidad eficaz de un inhibidor PDE4 definido por la Fórmula I.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los significados que aparecen en las siguientes Tablas. Las abreviaturas no tabuladas tienen los significados comúnmente usados, a menos que específicamente se indique lo contrario.

Ac	acetil
Bn	bencil
AMPc	3', 5'-monofosfato cíclico de adenosina
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
Et₃N	triethylamina
GST	glutathione transferase
HMDS	hexametildisilazida
LDA	diisopropilamida de litio
m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
MMPP	ácido monoperoxiftálico
MPPM	ácido monoperoxiftálico, sal magnésica 6H₂O
Ms	metanosulfonil = mesil = SO₂Me
MsO	metanosulfonato = mesilato
NSAID	droga antiinflamatoria no esteroideal (AINE)
o-Tol	orto-tolil
OXONE®	2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄
Pcc	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio

PDE	fosfodiesterasa
Ph	fenil
Phe	bencenodiil
PMB	para-metoxibencil
Pye	piridinodiil
r.t.	temperatura ambiente
Rac.	racémico
SAM	aminosulfonil ó sulfonamida ó SO₂NH₂
SEM	2-(trimetilsilil)etoximatoxi
SPA	ensayo de proximidad por centelleo
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
Th	2- ó 3-tienil
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Thi	tiofenodiil
TLC	cromatografía de capa fina
TMS-CN	cianuro de trimetilsilil
TMSI	yoduro de trimetilsilil
Tz	1H (ó 2H)-tetrazol-5-il
CAN	nitrato de amonio cérico
C₃H₃	alil

ABREVIATURAS DE LOS GRUPOS ALQUIL

Me	Metil
Et	etil
n-Pr	propil normal
i-Pr	isopropil
n-Bu	butil normal
i-Bu	isobutil
s-Bu	butil secundario
t-Bu	butil terciario
c-Pr	ciclopropil
c-Bu	ciclobutil
c-Pen	ciclopentil
c-Hex	ciclohexil

ENSAYOS QUE DEMUESTRAN LA ACTIVIDAD BIOLOGICA

ENSAYOS DE TNF- α Y LTB₄ INDUCIDOS POR LPS y FMLP EN SANGRE ENTERA HUMANA

La sangre entera proporciona un medio rico en proteínas y células apropiado para el estudio de la eficacia bioquímica de los compuestos anti-inflamatorios tales como lo son los inhibidores selectivos de la PDE4. La sangre humana normal no estimulada no contiene niveles detectables de TNF- α y LTB₄. Luego de la estimulación con LPS, los monocitos activados expresan y secretan TNF- α hasta por 8 horas y los niveles plasmáticos permanecen estables durante 24 horas. Los estudios publicados han demostrado que la inhibición del TNF- α lograda a través del incremento del AMPc intracelular vía inhibición de la PDE4 y/o de la actividad incrementada de la adenililciclase, ocurre a nivel transcripcional. La síntesis de LTB₄ es también sensible a los niveles de AMPc intracelular y puede completamente inhibirse por inhibidores PDE4-selectivos. Puesto que existe poco LTB₄ producido durante una estimulación de 24 horas por LPS de la sangre entera, se hace necesario una estimulación adicional por LPS seguida de un reto ante FMLP de la sangre humana para poder evaluar la síntesis mediada por neutrófilos activados. Por consiguiente, con el empleo de la misma muestra de sangre, es posible evaluar la potencia de un compuesto sobre los marcadores previstos para evaluar la actividad contra la PDE4 en la sangre entera, siguiendo el siguiente procedimiento.

Se recolectó sangre fresca en tubos heparinizados, por punción de la vena de voluntarios humanos sanos (hombres y mujeres). Estos sujetos no presentaban condiciones inflamatorias y no habían tomado NSAIDs durante por lo menos 4 días antes de la recolección de la sangre. Se pre-incubaron luego alícuotas de 500 μ L de sangre con ya sea 2 μ L de vehículo (DMSO) ó con 2 μ L de compuesto de prueba a concentraciones

variables durante 15 minutos a 37°C. A esto siguió la adición de ya sea 10 µL de vehículo (PBS) como el blanco ó de 10 µL de LPS (concentración final, 1 µg-mL, #L-2630 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) proveniente de la E. coli, serotipo 0111:B4; diluido en 0,1 % p/v de BSA (en PBS)). Después de 24 horas de incubación a 37°C, se agregaron otros 10 µL de PBS (el blanco) (concentración final, 1 µg/mL) a la sangre y se incubó durante 30 minutos a 37°C. La sangre luego se sometió a prueba de reto (challenge) con ya sea 10 µL de PBS (blanco) ó 10 µL de fMLP (concentración final: 1 µM, #F-3506 (Sigma); diluido en 1% p/v de BSA (en PBS)) durante 15 minutos a 37°C. Las muestras de sangre se centrifugaron a 1 500 x g durante 10 minutos a 4°C a fin de obtener el plasma. Se mezcló luego una alícuota de 50 µL de plasma con 200 µL de metanol para efectos de la precipitación de proteínas y se centrifugó de la manera antes descrita. El sobrenadante se sometió a prueba en cuanto al contenido de LTB₄ usando un kit de inmunoensayo enzimático (#520111 producido por Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI), siguiendo las instrucciones del fabricante. El TNF-α se ensayó en plasma diluido (en PBS) usando un kit ELISA (Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ) de acuerdo con los procedimientos indicados por el fabricante. Los valores de la CI₅₀ obtenidos para los compuestos de los Ejemplos 1-42 cayeron, en términos generales, en el rango entre 0,04 µM y 8,71 µM.

ACTIVIDAD ANTI-ALERGICA *IN VIVO*

Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba en cuanto a sus efectos sobre la inflamación pulmonar alérgica mediada por las IgE, inflamación inducida por la inhalación de un antígeno por parte de conejillos de indias sensibilizados. Los cobayos fueron inicialmente sensibilizados frente a la ovoalbumina bajo inmunosupresión moderada inducida por ciclofosfamida, a través de la inyección intraperitoneal del antígeno en combinación con hidróxido de aluminio y vacuna pertussis. Dos y cuatro semanas más tarde se suministraron dosis incrementadas del antígeno. A las seis semanas, los animales se sometieron a reto con

ovoalbúmina aerosolizada mientras que se les administraba a manera de protección un agente antihistamínico (mepiramina). Después de 48 horas más, se realizaron lavados alveolo-bronquiales (BAL) y se efectuó el recuento del número de eosinófilos y de otros leucocitos en los fluidos BAL. Los pulmones también se removieron para efectos de su examen histológico en cuanto a la presencia de daños inflamatorios. La administración de los compuestos de los Ejemplos (0,001-10 mg/kg i.p. ó p.o.), hasta tres veces, durante las 48 h siguientes a la aplicación del antígeno, condujo a una significativa reducción en la eosinofilia y en la acumulación de otros leucocitos inflamatorios. Se observó también menor daño inflamatorio en los pulmones de los animales tratados con los compuestos acordes con la presente invención.

PROTOCOLO DEL ENSAYO DE ACTIVIDAD CONTRA LA PDE BASADO EN UN SPA

Se investigaron los compuestos que inhiben la hidrólisis de la AMPc a AMP realizada por fosfodiesterasas de tipo-IV AMPc-específicas, en un modelo en placas de microvaloración de 96 orificios, como sigue:

En una placa de microvaloración de 96 orificios a 30°C se agregó el compuesto de prueba (disuelto en 2 µL de DMSO), 188 µL del buffer de sustrato que contenía [2,8-³H] fosfato 3', 5' cíclico de adenosina (AMPc, 100 nM a 50µM), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA, 50 mM de Tris, pH 7,5. La reacción se inició mediante la adición de 10 µL de PDE4 recombinante humana (la cantidad se controló de modo que 10% del producto se formará en 10 min). La reacción se detuvo después de 10 min mediante la adición de 1 mg de esferas de PDE-SPA (Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ). El producto AMP generado se cuantificó en una contador para placas de 96 orificios Wallac Microbeta^R (EG&G Wallac Co., Gaithersburg, MD). La señal en ausencia de la enzima se definió como el fondo (background). El valor 100% de actividad se definió como la señal detectada en presencia de la enzima y

DMSO, menos el fondo. El porcentaje de inhibición se calculó consecuentemente. El valor de CI_{50} se aproximó con un ajuste de regresión no lineal usando la ecuación standard de 4-parámetros/múltiples sitios de ligamiento, a partir de una titulación de 10 puntos.

Los valores CI_{50} de los Ejemplos 1-42 se determinaron con AMPc 100 nM usando la proteína de fusión GST purificada de la fosfodiesterasa IVa recombinante humana (met-248) producida a partir de un sistema de expresión en baculovirus/Sf-9. Los valores CI_{50} de los Ejemplos 1-42 generalmente oscilaron entre 0,14 nM a 10,24 nM, aunque uno de los compuestos exhibió un valor CI_{50} de 109 nM.

Los Ejemplos que se consignan a continuación constituyen una ilustración de ciertas prácticas preferidas de la invención, y no se pretende con ellos limitar el alcance de la presente invención.

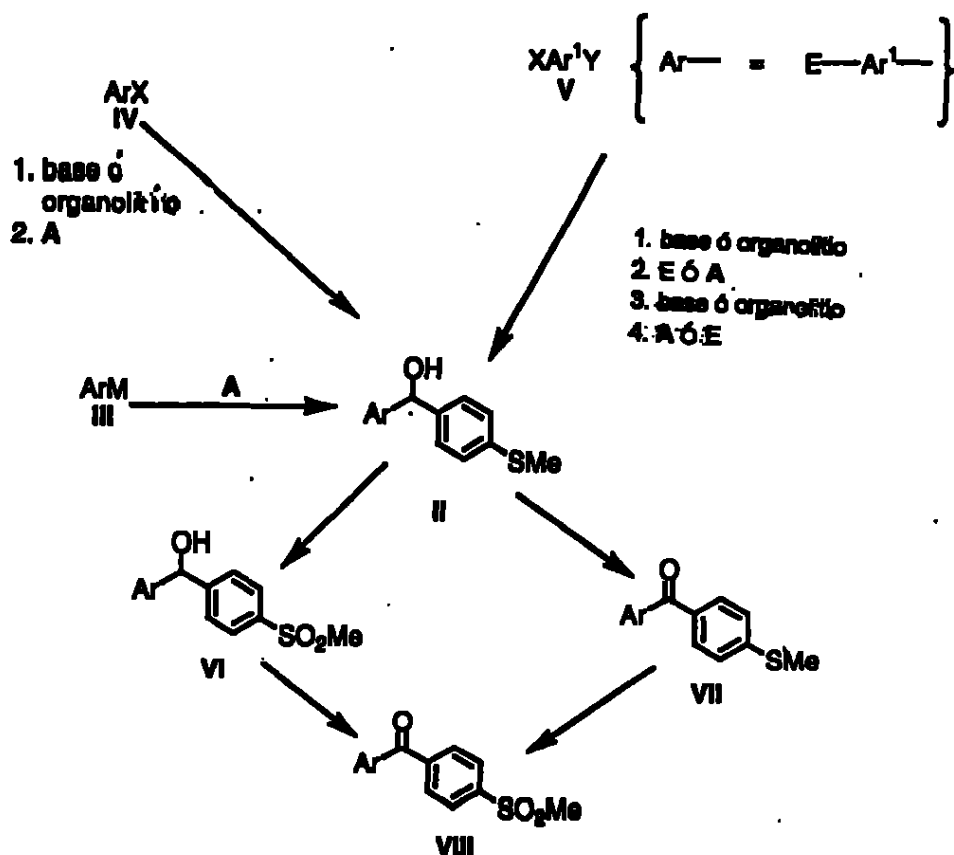
A menos que se especifique lo contrario, los experimentos experimentales se realizaron bajo las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente - esto es, a una temperatura en el rango entre 18-25°C. La evaporación de los solventes se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600 - 4000 pascales: 4,5-30 mm de Hg) con un baño a una temperatura de hasta 60°C. El curso ó progreso de las reacciones fue seguido por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se suministran solamente con propósitos de ilustración. Los puntos de fusión no se corrigieron, y 'd' indica "con descomposición". Los puntos de fusión reseñados son aquellos obtenidos para los materiales preparados en la forma descrita en cada síntesis. El polimorfismo puede dar lugar al aislamiento de materiales con diferentes puntos de fusión en algunas preparaciones. La estructura y pureza de todos los productos finales se

determinó usando por lo menos una de las siguientes técnicas: TLC, espectrometría de masas y, espectrometría por resonancia magnética nuclear (RMN), ó datos microanalíticos. Los rendimientos se suministran con propósitos de ilustración. Cuando se suministran, los datos de la RMN se encuentran en la forma de valores delta (δ) para los protones de diagnóstico principal, expresados en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz, 400 MHz ó 500 MHz y usando el solvente indicado. Las abreviaturas convencionales usadas para la forma de las señales son: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = banda o señal ancha; etc. Además, "Ar" significa una señal propia de un aromático. Los símbolos químicos tienen sus significados usuales. Se usan también las siguientes abreviaturas: v (volumen), w (peso), p.eb. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), L (litro), mL (mililitro), g (gramo), mg (miligramo), mol (moles), mmol (milimoles), eq (equivalentes).

Métodos de Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse con base en los siguientes métodos. Los sustituyentes son los mismos que se definen para la Fórmula I, excepto cuando se indique otra cosa.

ESQUEMA 1 **Síntesis de Cetonas**



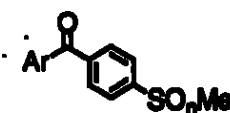
En donde X =halógeno, H
 Y =halógeno, H
 A =4-(metiltio)benzaldehído
 E =electrófilo
 Ar =aril ó heteroaril

Haciendo referencia al Esquema 1, y a la Tabla del Esquema 1 presentada más adelante, el alcohol intermediario II puede prepararse por reacción de una especie aril ó heteroaril metálica III tal como, por ejemplo, un haluro de un organomagnesio, con 4-(metiltio)benzaldehído (A) en un solvente orgánico como por ejemplo THF. El alcohol intermediario II puede también prepararse por tratamiento de un aril ó heteroaril hidruro ó bromuro IV, con una base ó un organometálico tal como n-butil litio en un solvente orgánico tal como THF, a lo cual sigue el tratamiento con 4-

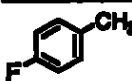
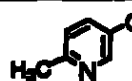
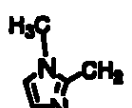
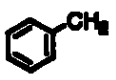
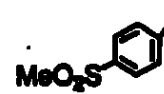
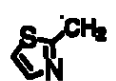
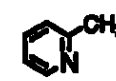
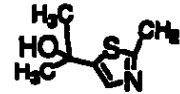
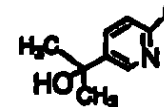
(metiltio)benzaldehído. Alternativamente, el alcohol intermediario II puede prepararse también mediante las siguientes transformaciones químicas: 1) Tratamiento de un aril ó heteroaril dihidruro, haluro-hidruro ó dihaluro V con una base ó con un organometálico tal como n-butil litio en un solvente orgánico tal como THF, a lo cual sigue el tratamiento con un electrófilo tal como acetona ó 4-(metiltio)benzaldehído; 2) Tratamiento subsiguiente con una base ó con un organometálico tal como n-butil litio en un solvente orgánico tal como THF, a lo cual sigue el tratamiento con un electrófilo tal como acetona ó 4-(metiltio)benzaldehído, en donde ya sea en la primera ó en la segunda transformación deberá usarse 4-(metiltio)benzaldehído con el electrófilo. La sulfona-alcohol VI puede prepararse por oxidación del sulfuro-alcohol II con un agente oxidante tal como Oxone en un solvente como por ejemplo una mezcla de THF/MeOH/H₂O. Las cetonas VII y VIII pueden prepararse por oxidación de los alcoholes II y VI, respectivamente, con un agente oxidante tal como MnO₂ en un solvente como por ejemplo CH₂Cl₂. La sulfona-cetona VIII puede también prepararse por oxidación del sulfuro-cetona VII con un agente oxidante tal como Oxone en un solvente tal como una mezcla de THF/MeOH/H₂O.

TABLA DEL ESQUEMA 1:

Cetonas



VII (n=0)
VIII (n=2)

Ar	n	Cetona	Ar	n	Cetona
	2	K1		2	K7
	0	K2		2	K8
	2	K3		2	K9
	0	K4		2	K10
	2	K5			
	2	K6		2	K11

Cetona K1

(4-Fluorofenil)[4-(metilsulfonil)]fenil cetona

La Cetona K1 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (4-fluorofenil)[4-(metiltio)fenil]cetona

A una solución a -78°C de 4-(metiltio)benzaldehído (2,5 g, 16,4 mmol) en THF (100 mL) se agregó gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1,0 M en THF, 19,7 mL, 19,7 mmol). La solución resultante se agitó a 78°C durante 3 h, y se extinguió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla luego se diluyó con EtOAc y HCl al 10%, se extrajo y se lavó (NaHCO_3 (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo luego se trató con MnO_2 (28,6 g, 330 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, La mezcla se filtró a través de

un plug de sílica (EtOAc) produciendo 2,6 g del compuesto (4-Fluorofenil)[4-(metiltio)fenil]cetona.

Paso 2: (4-Fluorofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

A una solución del sulfuro -en otras palabras, de la (4-Fluorofenil)[4-(metiltio)fenil]cetona- obtenida en el paso 1 anterior (2,0 g, 8,1 mmol) en THF/MeOH/H₂O (80/40/40 mL) se agregó Oxone (7,5 g, 12,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con NaHCO₃ (saturado), y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cristalización (CH₂Cl₂/Hexanos) produjo (4-Fluorofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona, el compuesto Cetona K1, a manera de un sólido blanco.

Cetona K2

(1-Metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]cetona

La Cetona K2 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (1-Metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol

A una solución de N-metilimidazol (10,0 g, 122 mmol) en 500 mL de THF a -78°C se agregó gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 48,7 mL, 118 mmol)) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 min luego se agregó a -78°C 4-(Metiltio)benzaldehído (14,73 mL, 110 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se hubo completado la reacción según TLC, y se extinguió con NH₄Cl (sat). La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se extrajo y se lavó (NaHCO₃ (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cristalización (EtOAc/Hexanos) produjo el (1-Metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol

Paso 2: (1-Metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]cetona

A una solución del alcohol obtenido en el paso 1 anterior (25,7 g, 111 mmol) en EtOAc (250 mL) y CH₂Cl₂ (250 mL) se agregó MnO₂ (140 g,

1,66 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un plug de sílica (EtOAc) para producir así la Cetona K2.

Cetona K3
(4-Metilsulfonil)(fenil)cetona

La Cetona K3 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (4-Metiltio)(fenil)metanol

A una solución de 4-(metiltio)benzaldehído (1,0 g, 6,5 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se agregó cloruro de fenilmagnesio (2 M, en THF, 3,5 mL, 7,0 mmol). Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos se lavaron (H_2O), (salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por agitación vigorosa en hexano/ Et_2O y filtración produjo (4-Metiltio)(fenil)metanol a manera de un sólido blanco.

Paso 2: (4-Metiltio)(fenil)cetona

La (4-Metiltio)(fenil)cetona se obtuvo mediante el tratamiento del (4-Metiltio)(fenil)metanol obtenido en el paso 1 anterior con MnO_2 de la manera descrita más adelante en el paso 2 del procedimiento para la cetona K4.

Paso 3: (4-Metilsulfonil)(fenil)cetona

A una solución de la (4-Metiltio)(fenil)cetona obtenida en el paso 2 anterior (0,98 g, 4,3 mmol) en CHCl_3 (10 mL) a 0°C se agregó mCPBA (ácido m-cloroperbenzoico) (1,7 g, 10 mmol). Después de 0,5 h a temperatura ambiente, se agregó $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (1,7 g, 23 mmol) a la mezcla la cual se agitó durante 1 h. La filtración sobre Celite® y la concentración produjo la Cetona K3 a manera de un sólido blanco.

Cetona K4
(1,3-Tiazol-2-il) [4-(metiltio)fenil]cetona

La Cetona K4 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (1,3 -Tiazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol

A una solución a -78°C de tiazol (5,0 g, 58,7 mmol) en THF (250 mL) se agregó gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 23,5 mL, 58,7 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se agregó a -78°C 4-(Metiltio)benzaldehído (7,1 mL, 53,4 mmol). La mezcla resultante se agitó hasta que se hubo completado la reacción, la cual se extinguió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla luego se diluyó con EtOAc y HCl al 10%, se extrajo y se lavó (NaHCO_3 (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo luego se purificó mediante cromatografía flash (80% de CH_2Cl_2 /20% de EtOAc) para producir así (1,3-Tiazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol.

Paso 2: (1,3-Tiazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]cetona

A una solución del (1,3-Tiazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol obtenido en el paso 1 anterior (10,0 g, 42,1 mmol) en EtOAc (250 mL) se agregó MnO_2 (70 g, 843 mmol) y la reacción se agitó a 25°C en el transcurso de una noche. La mezcla se filtró a través de un plug de sílica (EtOAc) para formar el compuesto Cetona K4.

Cetona K5

(1,3-Tiazol-2-il)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K5 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de K4 (1,3-Tiazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]cetona (8,2 g, 34,7 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (350/175/175 mL) se agregó Oxone (42,6 g, 69,4 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 3 h y se extinguió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla resultante luego se diluyó con EtOAc, se extrajo y se lavó (NaHCO_3 (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo luego se

60

purificó mediante la cristalización (EtOAc/Hexanos) para producir así la (1,3-Tiazol-2-il)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona.

Cetona K6

[5-(1-Hidroxi-1-Metiletil)-1,3-tiazol-2-il][4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K6 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: [5-(1-Hidroxi-1-Metiletil)-1,3-tiazol-2-il][4-(metiltio)fenil]-cetona

A una solución a -78°C de tiazol (1,0 g, 12,0 mmol) en THF (100 mL) se agregó gota a gota *n*-butil litio (2,3 M en hexanos, 5,3 mL, 12,3 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se agregó a -78°C 4-(Metiltio)benzaldehído (7,1 mL, 53,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a 10 min y se enfrió a -78°C . Luego se agregó gota a gota *n*-butil litio (2,3 M en hexanos, 5,3 mL, 12,3 mmol) y la solución resultante se agitó a 25°C durante 10 min y se extinguió con acetona (3,0 mL). La mezcla luego se diluyó con EtOAc y HCl al 10%, se extrajo y se lavó (NaHCO_3 (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo luego se trató con MnO_2 (20,4 g, 235 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante luego se filtró a través de un plug de sílica (EtOAc). La cromatografía flash (90% de CH_2Cl_2 /10% de EtOAc) produjo [5-(1-Hidroxi-1-Metiletil)-1,3-tiazol-2-il][4-(metiltio)fenil]cetona.

Paso 2: [5-(1-Hidroxi-1-Metiletil)-1,3-tiazol-2-il][4-(metilsulfonil)fenil]-cetona

A una solución del sulfuro -esto es, de la [5-(1-Hidroxi-1-Metiletil)-1,3-tiazol-2-il][4-(metiltio)fenil]cetona- obtenido en el paso 1 anterior (1,7 g, 5,8 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (100/50/50 mL) se agregó Oxone (7,1 g, 11,5 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 3 h y se extinguió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla luego se diluyó con

EtOAc, se extrajo y se lavó (NaHCO₃ (sat.), salmuera). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo luego se purificó mediante cristalización (EtOAc/Hexanos) para producir la Cetona K6.

Cetona K7

(6-Metil-3-piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K7 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (6-Metil-3-piridinil)[4-(metiltio)fenil]metanol

A una solución de 3-bromo-6-metilpiridina (760 mg, 1 eq) en THF (20 mL) a -78°C, se agregó lentamente *n*-butil litio en hexano (1,1 eq). La solución luego se agitó 30 min, luego se agregó lentamente 4-(tiometil)benzaldehído (738 mg, 1,1 eq). La solución se calentó a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl (sat.), luego agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El (6-Metil-3-piridinil)[4-(metiltio)fenil]metanol se obtuvo mediante precipitación con éter/hexano y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (6-Metil-3-piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]metanol

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento del paso 2 de la Cetona K1 anterior pero utilizando como material de partida el sulfuro (6-Metil-3-piridinil)[4-(metiltio)fenil]metanol del anterior paso 1 en lugar de (4-fluorofenil)[4-(metiltio)fenil]cetona.

Paso 3: (6-Metil-3-piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K7 se obtuvo siguiendo el procedimiento del paso 2 de la Cetona K2 anterior pero utilizando como el material de partida el (6-Metil-3-piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]metanol obtenido en el paso 2 anterior en lugar de (1-metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol.

Cetona K8

(5-Metil-2-piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La cetona K8 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la Cetona K7 pero utilizando 2-bromo-5-metilpiridina en lugar de 3-bromo-6-metilpiridina.

Cetona K9

Bis-[(4-metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K9 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la Cetona K7 pero utilizando 4-bromotioanisol en lugar de 3-bromo-6-metilpiridina y empleando dos veces la cantidad de Oxone en el paso de oxidación del sulfuro.

Cetona K10

(2-Piridinil)[4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K10 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la Cetona K7 pero utilizando 2-bromopiridina en lugar de 3-bromo-6-metilpiridina.

Cetona K11

[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil][4-(metilsulfonil)fenil]cetona

La Cetona K11 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: [5-(1-Hidroxi-1 metiletil)-2-piridinil][4-(metiltio)fenil]metanol

A una suspensión de 2,5-dibromopiridina (5,12 g, 1 eq) en éter a -78°C, se agregó lentamente *n*-butil litio en hexano (1,05 eq). El precipitado amarillo-naranja resultante se agitó durante 30 min. Luego se agregó

acetona (1,54 mL, 1,05 eq). La solución se mantuvo a -78°C durante otros 30 min. Se inyectó lentamente *n*-butil litio en hexano (1,1 eq) a la suspensión naranja resultante. La suspensión luego se agitó 1 h a -78°C . A continuación de esto, se agregó 4-(metiltio)benzaldehído (2,85 mL, 1,1 eq.). La suspensión resultante se calentó a -35°C y se extinguió con una solución de NH_4Cl (sat.). Se agregaron agua y EtOAc y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc) para producir así [5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil][4-(metiltio)fenil]metanol.

Paso 2: [5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil][4-metilsulfonil]fenil]-metanol

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el paso 2 de la Cetona K1 pero utilizando como material de partida el sulfuro -esto es, el [5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil][4-(metiltio)fenil]metanol -obtenido en el paso 1 anterior, en lugar de la (4-fluorofenil)[4-(metiltio)fenil]cetona.

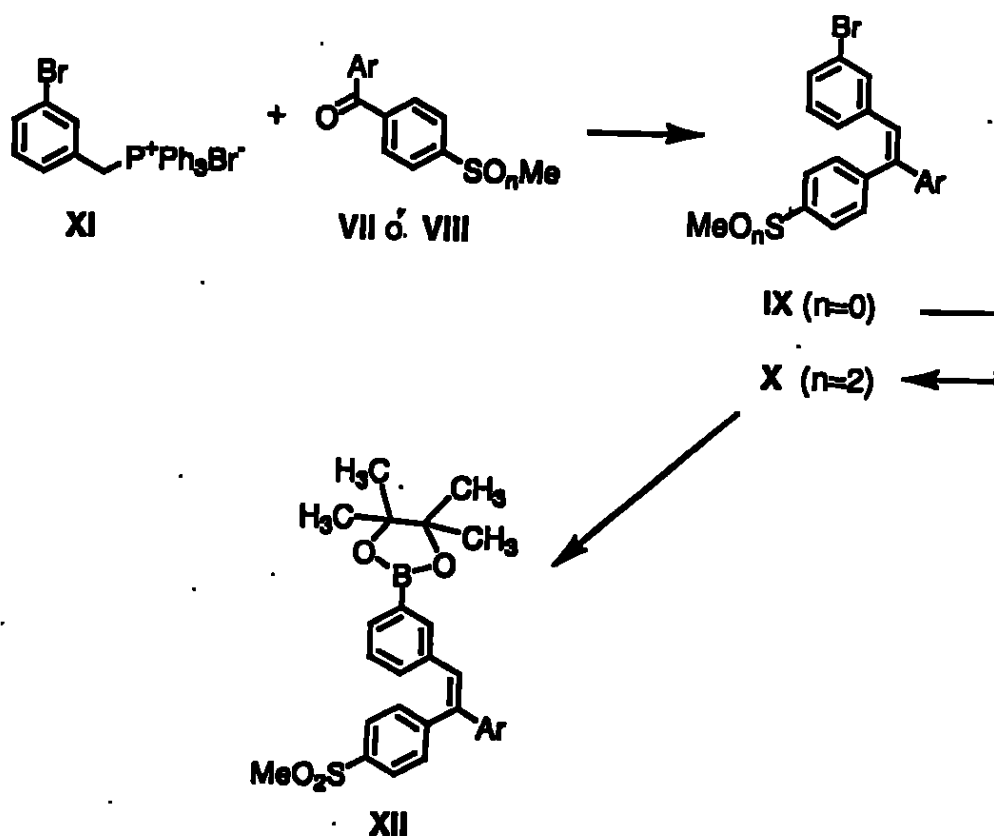
Paso 3: [5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil][4-(metilsulfonil)fenil]-cetona

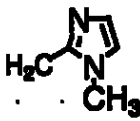
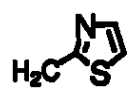
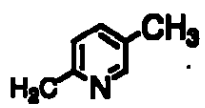
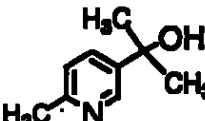
La Cetona K11 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el paso 2 de la Cetona K2 pero utilizando como material de partida el [5-(1-Hidroxi-1 metiletil)-2-piridinil][4-(metilsulfonil)fenil]metanol obtenido en el paso anterior 2 en lugar de (1-metil-1H-imidazol-2-il)[4-(metiltio)fenil]metanol.

Los compuestos borato utilizados para preparar los compuestos de la presente invención pueden obtenerse siguiendo el Esquema 2 ilustrado a continuación:

ESQUEMA 2

Síntesis de Boratos



Cetona (VII ó VIII)	Ar	n	Borato (XII)
K2		0	B1
K4		0	B2
K8		2	B3
K11		2	B4

Los Aril Bromuros IX y X pueden prepararse siguiendo el tratamiento del bromuro de bencil fosfonio XI con una base tal como *t*-BuOK ó LiHMDS en un solvente orgánico tal como THF, a lo cual sigue la adición de la Cetona VII ó VIII a la mezcla de reacción. El sulfuro en IX puede convertirse a la sulfona X mediante tratamiento con Oxone en un solvente

tal como una mezcla de THF/MeOH/H₂O. El éster borato XII puede prepararse mediante calentamiento del Aril Bromuro X con pinacol diborato en presencia de una base tal como KOAc y un catalizador tal como PdCl₂(dppf) en un solvente tal como DMF.

Borato B1

Pinacol 3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B1 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno

A una solución de bromuro de (3-bromobencil)(trifenil)fosfonio (10,2 g, 19,9 mmol) en THF (200 mL) y CH₃CN (50 mL) a 25°C, se agregó gota a gota *t*-BuOK (1,0 M en THF, 19,9 mL, 19,9 mmol) y la solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A este iluro resultante luego se agregó a 25°C la cetona K2 (4,4 g, 18,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 días y se extinguió con NH₄Cl (sat). La mezcla luego se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, y se usó directamente en el paso 2 siguiente.

Paso 2: (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno

A una solución del sulfuro crudo -esto es, el (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno obtenido en el paso 1 anterior (18,9 mmol) en THF/MeOH/H₂O (200/100/100 mL) se agregó Oxone (23,2 g, 37,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con NaHCO₃ (sat.), y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash (95% de EtOAc/5% de

Et_3N) produjo (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno (isómero sencillo) a manera de una espuma.

Paso 3: Pinacol 3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

Una suspensión del bromuro -esto es, del (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno -obtenido en el paso 2 anterior (2,0 g; 4,8 mmol), diborato de pinacol (1,5 g; 5,8 mmol), KOAc (1,65 g; 16,8 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,2 g; 0,24 mmol) en 50 mL de DMF se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash (95% de EtOAc/5% de Et_3N) produjo el Borato B1 a manera de una espuma.

Borato B2

Pinacol 3-{(E/Z)-2-(1,3-tiazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B2 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno

A una solución de bromuro de (3-bromobencil)(trifenil)fosfonio (44,5 g, 86,9 mmol) en THF (500 mL) y DMF (200 mL) a 0°C se agregó gota a gota LiHMDS (1,0 M en THF, 86,9 mL, 86,9 mmol) y la solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Al iluro resultante luego se agregó a 0°C la Cetona K4 (18,6 g, 79,0 mmol). La mezcla se agitó hasta que se hubo completado la reacción según TLC, y se extinguió con NH_4Cl (sat). La mezcla luego se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (sat.), salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash (CH_2Cl_2) produjo (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno (una mezcla 1,5 : 1 de isómeros).

Paso 2: (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)-fenil]eteno

A una solución del sulfuro -esto es, del (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno -obtenido en el paso 1 anterior (24,8 g, 63,9 mmol) en THF/MeOH/H₂O (600/300/300 mL) se agregó Oxone (78,5 g, 128 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se extinguió con NaHCO₃ (sat), y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat.), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir así (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno (3 hasta 2 mezcla de isómeros).

Paso 3: Pinacol 3-{(E/Z)-2-(1,3-tiazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

Una suspensión del bromuro (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno obtenido en el paso 2 anterior (15,0 g, 35,7 mmol), diborato de pinacol (10,9 g, 42,8 mmol), KOAc (12,3 g, 125 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,46 g, 1,78 mmol) en 350 mL de DMF se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (3x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía flash (Tol/Acetona, 9/1) produjo el Borato B2 (mezcla 3:1 de isómeros) a manera de una espuma.

Borato B3

Pinacol 3-{(E)-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B3 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(5-metil-2-piridinil)-1-[4-(metilsulfonil)-fenil]etileno

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el paso 1 del Borato B1 pero utilizando la Cetona K8 en lugar de la Cetona K2 como material de partida. Después de la separación de los isómeros mediante cromatografía flash se obtuvo el (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(5-metil-2-piridinil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etileno.

Paso 2: Pinacol 3-{(E)-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B3 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el paso 3 del Borato B1 pero utilizando el bromuro (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(5-metil-2-piridinil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etileno obtenido en el paso 1 anterior en lugar de (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno como material de partida.

Borato B4

Pinacol 3-{(E)-2-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B4 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (E)-2-(3-Bromofenil)-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el paso 1 del Borato B1 pero utilizando la Cetona K11 en lugar de la Cetona K2 como material de partida. El (E)-2-(3-Bromofenil)-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno se obtuvo después de la separación de isómeros mediante cromatografía flash.

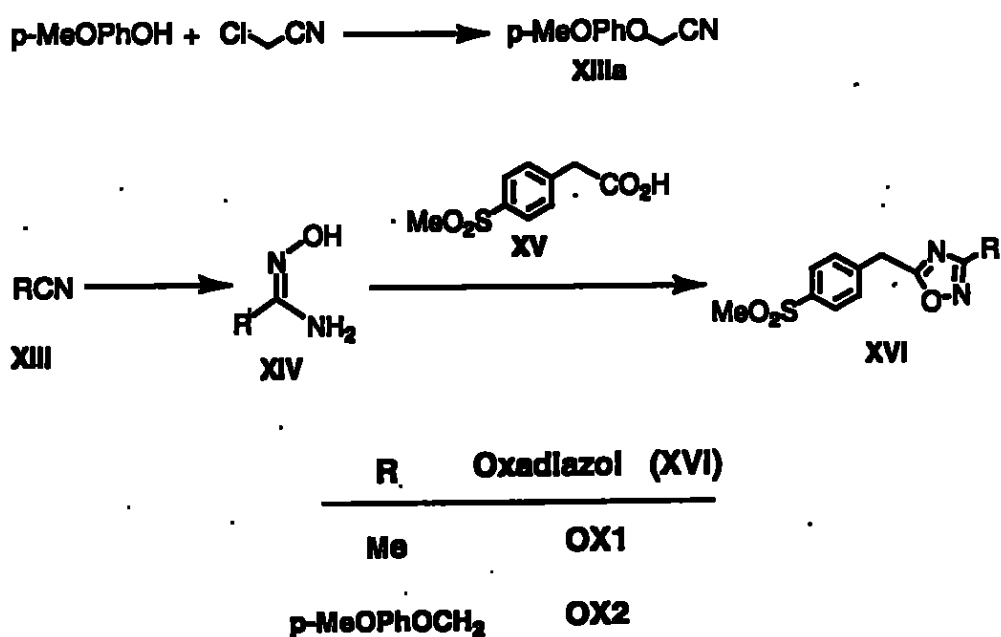
Paso 2: Pinacol 3-{(E)-2-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenilborato

El Borato B4 se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el paso 3 del Borato B1 pero utilizando el bromuro (E)-2-(3-Bromofenil)-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridinil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno obtenido en el paso 1 anterior en lugar de (E)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno como material de partida.

Los compuestos Aril Bromuro utilizados para preparar los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse siguiendo los Esquemas 3 y 4 ilustrados a continuación:

ESQUEMA 3

Síntesis de Oxadiazoles

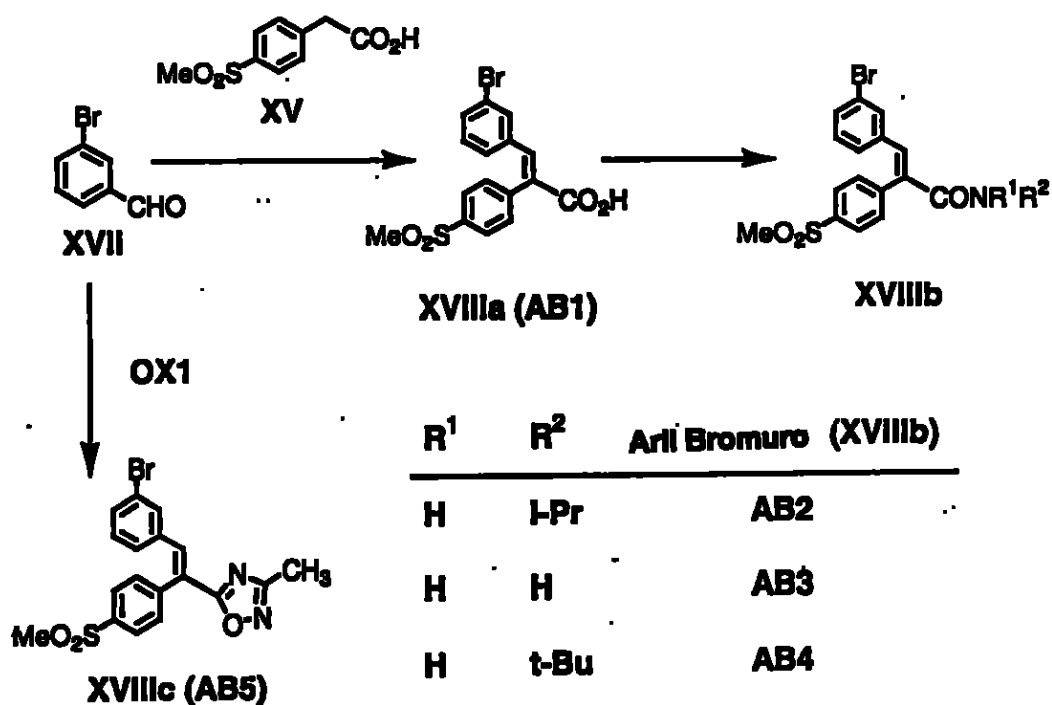


Haciendo referencia al Esquema 3 anterior, el nitrilo intermediario XIIIa puede prepararse mediante la alquilación del 4-metoxifenol con cloroacetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como acetona. La amida-oxima XIV puede prepararse mediante tratamiento del nitrilo XIII con hidroxilamina en un solvente tal como metanol en presencia de una base tal como acetato de sodio. La

formación del oxadizol XVI puede llevarse a cabo mediante la activación del ácido aril acético XV con carbonildiimidazol en un solvente tal como DMF seguido por la adición de la amida-oxima XIV y el subsecuente calentamiento de la mezcla de reacción.

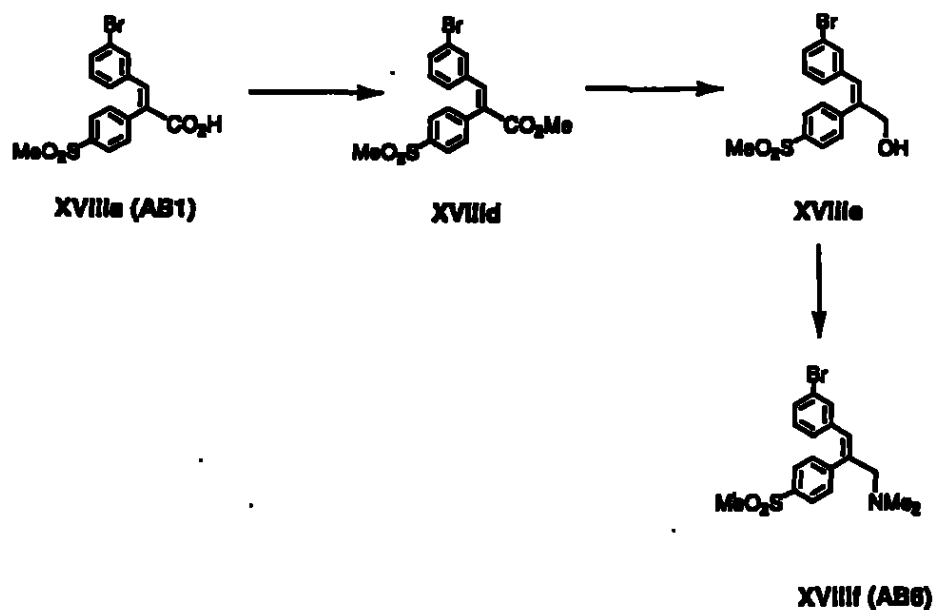
ESQUEMA 4

Síntesis de Aril Bromuros



Haciendo referencia ahora al Esquema 4 anterior, la condensación del aldehído XVII mediante calentamiento con el ácido arilacético XV en presencia de una base tal como piperidina en un solvente por ejemplo tolueno, produce el ácido insaturado XVIIIa. La formación del ácido cloruro de XVIIIa *in situ* mediante tratamiento con cloruro de tionilo y una base tal como trietilamina en un solvente como por ejemplo tolueno, a lo cual sigue la adición de una amina a la mezcla de reacción para producir así la amida XVIIIb. El oxadiazol-eteno XVIIIc puede formarse mediante calentamiento OX1 con XVII en presencia de una base tal como piperidina en un solvente tal como tolueno.

Apéndice del Esquema 4 Síntesis de Aril Bromuros



Haciendo referencia al apéndice del Esquema 4 anterior, el tratamiento del ácido XVIIIa con diazometano en un solvente como por ejemplo THF, produce el metil éster XVIIId. La reducción del éster XVIIId usando DIBAL-H en un solvente tal como THF produce el alcohol alifílico XVIIIe. La conversión del grupo alcohol en XVIIIe a un grupo desprendible como por ejemplo a un mesilato usando reactivos tales como metanosulfonil cloruro y trietilamina en un solvente como por ejemplo THF, seguido del desplazamiento con un nucleófilo tal como dimetilamina en un solvente tal como DMF, permiten la obtención del compuesto XVIIIf.

Aril Bromuro AB1

Acido (E)-3-(3-bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico

El Aril Bromuro AB1 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de 3-bromobenzaldehído (12,9 g, 70 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó ácido 4-(metilsulfonil)fenilacético (15 g, 70 mmol) y piperidina (2 mL). Después de un reflujo durante una noche, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. A la mezcla pastosa

formada, se agregó tolueno (10 mL) . La filtración proporcionó el ácido (E)-3-(3-Bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico a manera de un sólido blanco.

Aril Bromuro AB2

(E)-N-Isopropil-3-(3-bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propanamida

El Aril Bromuro AB2 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de AB1 (24,9 g, 65 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó cloruro de tionilo (14,3 mL, 196 mmol) y trietilamina (34 mL, 245 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h, se agregó isopropil amina (28 mL, 327 mmol). Después de agitar durante un tiempo adicional de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0°C y se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl, luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (Hex:EtOAc, 1:1 hasta EtOAc puro) produjo la (E)-N-Isopropil-3-(3-bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida.

Aril Bromuro AB3

(E)-3-(3-Bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida

El Aril Bromuro AB3 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Aril Bromuro AB2 pero utilizando hidróxido de amonio en lugar de isopropilamina como material de partida.

Aril Bromuro AB4

(E)-N-(t-Butil)3-(3-Bromofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propanamida

El Aril Bromuro AB4 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Aril Bromuro AB2 pero utilizando *t*-butil amina en lugar de isopropilamina como material de partida.

Aril Bromuro AB5

(E)-1-(3-Bromofenil)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno

El Aril Bromuro AB5 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (Esquema 3, Oxadiazol OX1): (3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) [4-(metilsulfonil)fenil]metano

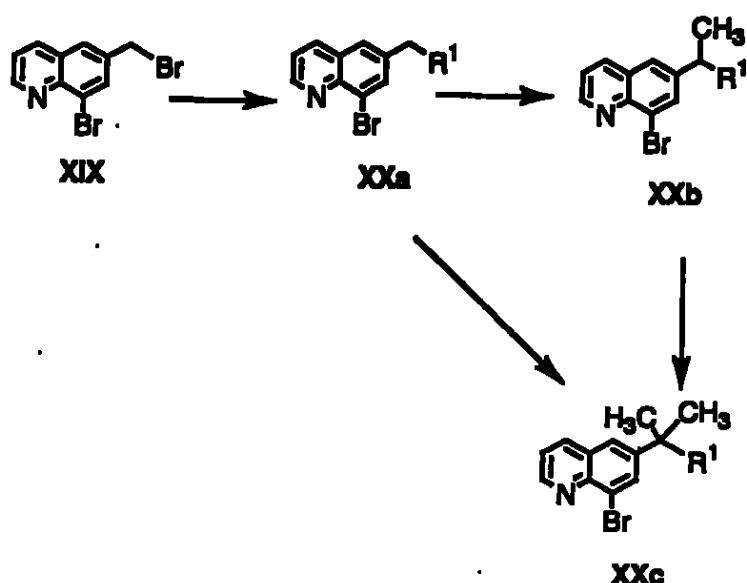
A una solución de ácido 4-(metilsulfonil)fenilacético (15 g, 70 mmol) en DMF (300 mL) a temperatura ambiente, se agregó carbonildiimidazol (12,5 g, 77 mmol). Después 0,5 h a temperatura ambiente, se agregó la oxima de la acetamida (5,7 g, 77 mmol). Después de agitación de la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 120°C durante 6 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (Hex:EtOAc, 1:1) produjo el (3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)[4-(metilsulfonil)fenil]metano.

Paso 2: (Esquema 4): (E)-1-(3-Bromofenil)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno

A una solución de 3-bromobenzaldehído (2,2 g, 11,9 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó el producto proveniente del paso 1 (OX1) (3,0 g, 11,9 mmol) y piperidina (0,4 mL). Después de un reflujo durante una noche, la mezcla se enfrió hasta bajar a la temperatura ambiente. A la mezcla pastosa resultante, se agregó MeOH (30 mL). Después de un tiempo adicional de reflujo se enfrió a 0°C. La filtración produjo (E)-1-(3-Bromofenil)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]eteno a manera de un sólido blanco.

Las Bromoquinolinas utilizadas para preparar los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con base en el Esquema 5 ilustrado a continuación:

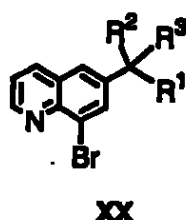
ESQUEMA 5
Preparación de las Bromoquinolinas



Haciendo referencia al Esquema 5 y a la Tabla del Esquema 5 ilustrada más adelante, el tratamiento del compuesto bromometil XIX con un nucleófilo tal como metanosulfonato de sodio ó cianuro de potasio en un solvente tal como DMF (puede usarse una mezcla de DMF y agua) da lugar a los compuestos XXa. El compuesto XXb puede prepararse mediante el tratamiento de XXa con una base tal como *t*-butóxido de potasio (1,1 equivalentes) en un solvente como por ejemplo THF, seguido por la adición de la mezcla resultante en una solución de yoduro de metilo en un solvente tal como THF. El compuesto XXc puede prepararse mediante tratamiento de XXb con una base tal como *t*-butóxido de potasio (1,1 equivalentes) en un solvente como por ejemplo THF, a lo cual sigue la adición de la mezcla resultante dentro de una solución de yoduro de metilo en un solvente tal como THF. El compuesto XXc (donde $R^1 = CN$) también puede prepararse mediante tratamiento de XXa con una base tal como *t*-butóxido de potasio (2,2 equivalentes) y yoduro de metilo en un solvente como por ejemplo THF. El compuesto XXc (en

donde $R^1 = SO_2Me$) también puede prepararse mediante tratamiento de XXa con una base tal como *t*-butóxido de potasio (1,3 equivalentes) y yoduro de metilo (1,6 equivalentes) en un solvente tal como THF, seguido por una cantidad adicional de yoduro de metilo (1,6 equivalentes) y una cantidad adicional de la misma base (1,0 equivalentes).

Tabla del Esquema 5
Bromoquinolinas



R^1	R^2	R^3	Bromoquinolina (XX)
SO_2Me	H	H	Q1
SO_2Me	Me	H	Q2
SO_2Me	Me	Me	Q3
CN	H	H	Q4
CN	Me	Me	Q5

Bromoquinolina Q1
6-(metilsulfonil)metil-8-bromoquinolina

La Bromoquinolina Q1 se preparó usando el siguiente procedimiento. Se agregó DMF (500 mL) a 6-bromometil-8-bromoquinolina (60 g, 200 mmol) (descrita en la Publicación de Patente Internacional WO 94/22852) y metanosulfonato de sodio (27,6 g, 270 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se extinguió con H_2O (2 000 mL), luego se agitó durante una hora, se aisló mediante filtración y se lavó con Et_2O para producir así 6-(metilsulfonil)metil-8-bromoquinolina.

76

Bromoquinolina Q2

6-[1-(metilsulfonil)etil]-8-bromoquinolina

La Bromoquinolina Q2 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de bromoquinolina Q1 (16,1 g, 54 mmol) en THF (500 mL) a -78°C , se agregó *t*-butóxido de potasio (59 mL, 1 N en THF). Después de 0,5 h a -78°C , la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 45 min y luego se transfirió vía cánula gota a gota a una solución de MeI (16,7 mL, 268,3 mmol) en THF (160 mL). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La agitación en éter, seguida por aislamiento mediante filtración proporcionó la 6-[1-(metilsulfonil)etil]-8-bromoquinolina.

Bromoquinolina Q3

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-bromoquinolina

La Bromoquinolina Q3 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de bromoquinolina Q2 (15,7 g, 50 mmol) en THF (500 mL) a 78°C , se agregó *t*-butóxido de potasio (55 mL, 1 N en THF). Después de agitar durante 0,5 h a -78°C , la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 45 min y luego se transfirió gota a gota en una solución de MeI (15,6 mL, 250 mmol) en THF (40 mL) a 0°C . Después agitación durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La agitación en éter, seguido por aislamiento mediante filtración produjo 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-bromoquinolina.

Bromoquinolina Q4

6-cianometil-8-bromoquinolina

La Bromoquinolina Q4 se preparó usando el siguiente procedimiento. se Se agregó DMF (10 mL) y H₂O (5 mL) a 6-bromometil-8-bromoquinolina (3 g, 10 mmol) (descrita en la Publicación de Patente Internacional WO 94/22852) y cianuro de potasio (1,6 g, 25 mmol). Después de un calentamiento a 100°C durante 1 hora, la mezcla resultante se extinguió con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (Hex :EtOAc, 3:1) produjo 6-cianometil-8-bromoquinolina.

Bromoquinolina Q5

6-[1-metil-1-cianoetil]-8-bromoquinolina

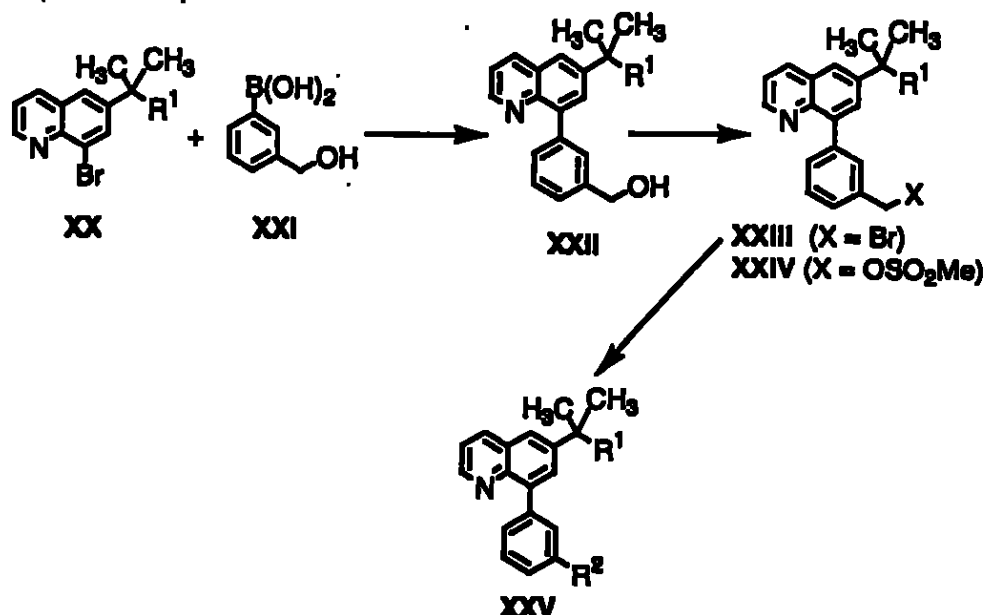
Bromoquinolina Q5 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución de bromoquinolina Q4 (3 g, 12,1 mmol) en THF (100 mL) a -78°C, se agregó MeI (1,7 mL, 27 mmol) seguido por *t*-butóxido de potasio (27 mL, 27 mmol). Después de 2 h a -78°C, la mezcla se calentó a 0°C y se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (Hex:EtOAc, 3:1) produjo la 6-[1-metil-1-cianoetil]-8-bromoquinolina.

Los Reactantes Bencil Fósforo utilizados para preparar los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 6 ilustrado a continuación:

78

ESQUEMA 6

Preparación de los Reactantes Bencil Fósforo



R ¹	R ²	React. Benc. Fós. (XXV)
H	CH ₂ P(F) ₃ ⁺ Br ⁻	P1
H	CH ₂ P(O)(OEt) ₂	P2
CN	CH ₂ P(O)(OEt) ₂	P3

Las arilquinolinas de Fórmula XXII pueden prepararse mediante acoplamiento de la bromoquinolina XX con el ácido bórico XXI mediante calentamiento en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ y una base tal como carbonato de sodio (acuoso) en un solvente como por ejemplo DME. El alcohol XXII puede convertirse al bromuro XXIII mediante tratamiento con HBr (ac) en un solvente tal como ácido acético. El alcohol XXII puede convertirse al éster metilsulfonato XXIV mediante tratamiento con metanosulfonil cloruro en presencia de una base como por ejemplo trietilamina en un solvente tal como diclorometano. Los reactantes bencil fósforo XXV pueden prepararse mediante calentamiento de XXIII en presencia de PPh₃ en un solvente tal como acetonitrilo o mediante tratamiento con XXIII o XXIV con dietilfosfito y una base tal como *t*-butóxido de potasio en un solvente tal como THF.

79

Bromuro de Bencilfosfonio P1

Bromuro de [3-(6-Isopropil-8-quinolinil)bencil](trifenil)fosfonio

El Bromuro de Bencilfosfonio P1 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: 6-Isopropil-8-[3-(hidroximetil)fenil]quinolina

Una mezcla de 6-isopropil-8-Bromoquinolina (11,1 g, 44,4 mmol) (descrita en la Publicación Internacional de Patente WO 94/22852), ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico (8,70 g, 57,2 mmol), Na_2CO_3 (2 M, 71 mL, 142 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,51 mg, 2,17 mmol) en 280 mL de DME se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash (Hex/EtOAc, 1/1) y la agitación en CH_2Cl_2 /hexano (1/9) produjo la 6-Isopropil-8-[3-(hidroximetil)fenil]quinolina a manera de un sólido blanco.

Paso 2: 6-Isopropil-8-[3-(bromometil)fenil]quinolina

Una suspensión del producto del compuesto hidroximetil obtenido en el paso 1 anterior (7,40 g, 26,7 mmol) en AcOH (50 mL) y HBr (50 mL, 48% ac) se agitó durante 12 h a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaOH (2 N) en hielo, el pH se ajustó a 8 y la mezcla se diluyó con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir así 6-Isopropil-8-[3-(bromometil)fenil]quinolina a manera de un sólido amarillo.

Paso 3: Bromuro de [3-(6-Isopropil-8-quinolinil)bencil](trifenil)fosfonio

A una solución del producto del compuesto bromometil obtenido en el paso anterior 2 (3,807g, 11,1 mmol) en 40 mL de CH_3CN se agregó trifenilfosfina (3,22 g, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró, y se lavó con éter para producir así Bromuro de [3-(6-Isopropil-8-quinolinil)bencil](trifenil)fosfonio.

Bencilfosfonato P2

Dietil 3-(6-isopropil-8-quinolinil)bencilfosfonato

El Bencilfosfonato P2 se preparó usando el siguiente procedimiento. El compuesto bromometil proveniente del paso 2 de la síntesis de P1 (11,34 g, 1 eq) se disolvió en THF (170 mL). Se agregó dietilfosfito (3,87 mL, 1,05 eq) y la solución se enfrió hasta llegar a los 0°C. A continuación, se agregó lentamente *t*-BuOK (3,87 mL, 1 N en THF). La reacción se agitó 2 h y se extinguió mediante adición de NH₄Cl (sat), agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (hexano:EtOAc, 1/9) proporcionó el Dietil 3-(6-isopropil-8-quinolinil)bencilfosfonato a manera de un aceite claro.

Bencilfosfonato P3

Dietil 3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencilfosfonato

El Bencilfosfonato P3 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: 6-(1-Ciano-1-metiletil)-8-[3-(hidroximetil)fenil]quinolina

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento del paso 1 descrito anteriormente para el Bromuro de Bencilfosfonio P1, pero utilizando la bromoquinolina Q5 en lugar de la 6-isopropil-8-bromoquinolina como material de partida.

Paso 2: 3-[6-(1-Ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencilmetanosulfonato

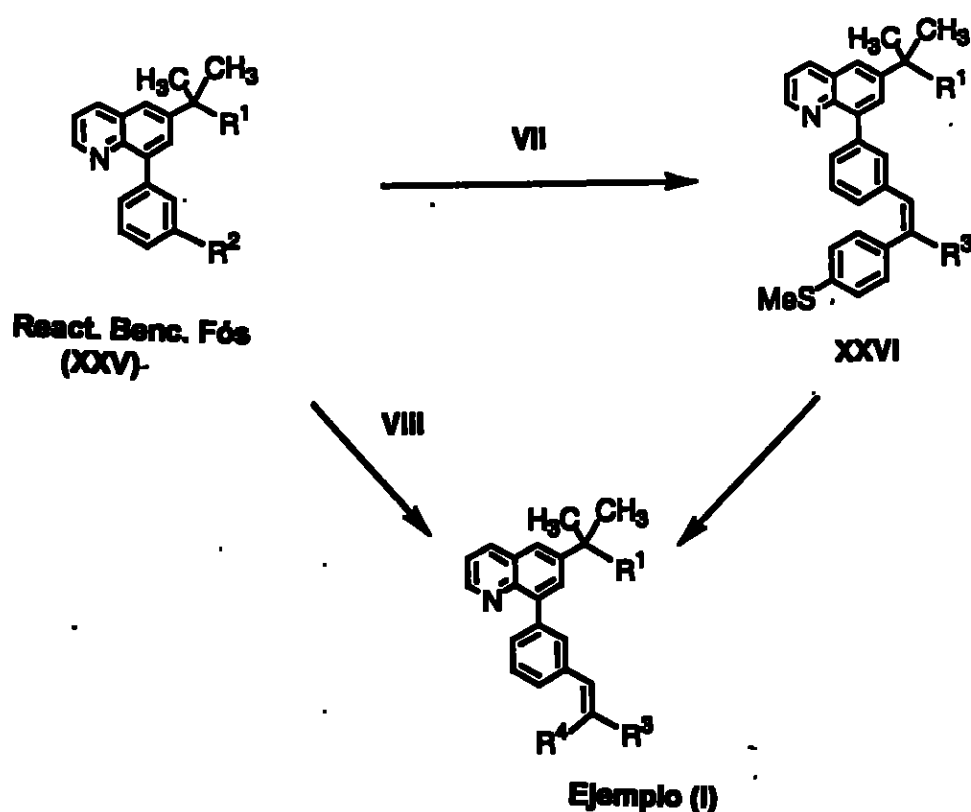
A una solución del alcohol 6-(1-Ciano-1-metiletil)-8-[3-(hidroximetil)fenil]quinolina obtenido en el paso 1 anterior (5,15 g, 17 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a -78°C se agregaron Et₃N (3,6 mL, 26 mmol) y cloruro de metanosulfonil ("MsCl") (1,6 mL, 21 mmol). Después de 0,5 h a -78°C, la mezcla se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir así 3-[6-(1-Ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencil metano-sulfonato a manera de una espuma blanca.

Paso 3: Dietil 3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencilfosfonato

A una solución de dietilfosfito (2,5 mL, 18 mmol) en THF (100 mL) a -78°C se agregó *t*-butóxido de potasio (1 M, en THF, 16 mL, 16 mmol) y el compuesto mesilato 3-[6-(1-Ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencil metanosulfonato obtenido en el paso 2 anterior (5,1 g, 13,5 mmol). Después de 0,5 h a -78°C y 12 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl , se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron (H_2O , salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (Hex:EtOAc, 1:4 - 1:10) produjo Dietil 3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]bencilfosfonato a manera de un aceite.

ESQUEMA 7

Acoplamiento de Reactante Bencil Fósforo - Cetonas

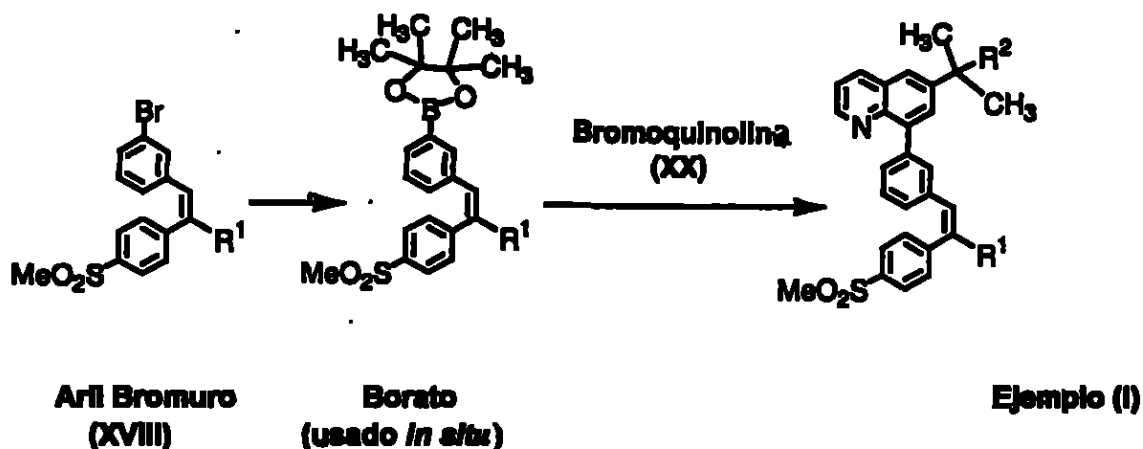


Los Compuestos acordes con la Fórmula I pueden prepararse usando la rutas de reacción bosquejadas en el Esquema 7. El compuesto XXVI puede prepararse mediante la adición de una solución de la cetona VII en

un solvente tal como THF a una mezcla del reactante bencil fósforo XXV y una base tal como *t*-butóxido de potasio en un solvente tal como THF. Los compuestos correspondientes de Fórmula I pueden prepararse mediante tratamiento de XXVI con Oxone en una mezcla de solventes tal como THF/MeOH/agua. Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar la cetona VIII con XXV en presencia de una base tal como *t*-butóxido de potasio en un solvente tal como THF.

Haciendo referencia al Esquema 7 anterior y a la Tabla 1 presentada a continuación, el acoplamiento de las cetonas con los reactantes bencil fósforo da como resultado los compuestos de los Ejemplos que aparecen en la siguiente Tabla.

Tabla 1		
Reac. Benc. Fós.	Cetona	Ejemplo
P2	K3	1
P2	K3	2
P1	K5	3
P1	K2	4
P2	K1	5
P2	K1	6
P2	K6	7
P3	K6	8
P3	K2	9
P2	Comercial	30
P2	K7	31
P2	K7	32
P2	K8	33
P2	K8	34
P2	K9	35
P3	K8	36
P3	K8	37
P3	K9	38
P3	K10	39

ESQUEMA 8**Acoplamiento de Aril Bromuros - Bromoquinolinas**

Haciendo referencia al Esquema 8, los compuestos correspondientes de Fórmula I pueden prepararse mediante conversión *in situ* del Aril Bromuro XVIII en el correspondiente éster borato mediante calentamiento con el éster diboro del pinacol, un catalizador tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) y una base tal como acetato de potasio en un solvente tal como DMF, seguido por la adición de la bromoquinolina XX, una cantidad adicional del mismo catalizador, una cantidad adicional de una base tal como carbonato de sodio (acuoso) y un periodo adicional de calentamiento.

Haciendo referencia al Esquema 8, Tabla 2 y al Apéndice de la Tabla 2, el resultado del acoplamiento de los Aril Bromuros con las Bromoquinolinas dan lugar a los compuestos de los Ejemplos que aparecen tabulados en dicha Tabla 2.

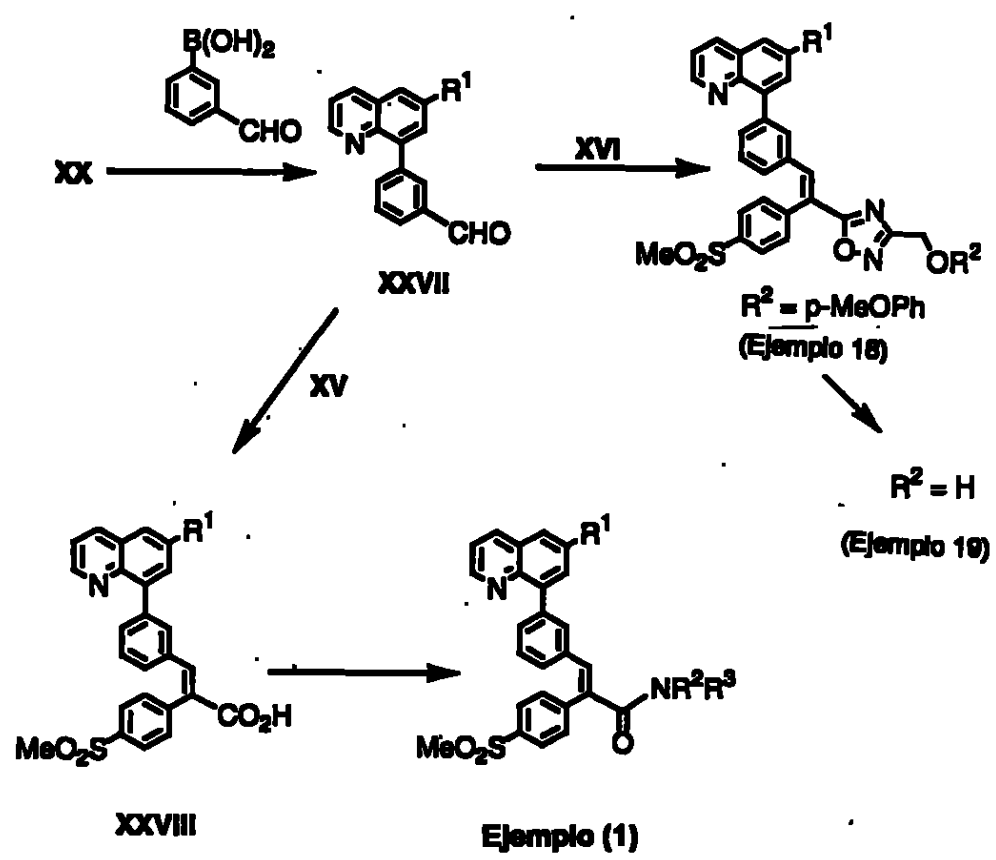
Tabla 2		
Aril Bromuro	Bromoquinolin a	Ejemplo
AB5	Q3	14
AB5	Q3	15
AB2	Q5	16
AB2	Q5	17
AB2	Q3	20
AB1	Q5	21
AB5	Q5	22
AB3	Q5	23
AB4	Q5	24
AB1	WO 94/22852	25
AB5	WO 94/22852	26

Apéndice de la Tabla 2

Aril Bromuro	Bromoquinolina	Ejemplo
AB6	Q5	43

Los Compuestos de la presente invención pueden prepararse siguiendo el Esquema 9 ilustrado a continuación.

ESQUEMA 9



NR^2R^3	
	Ejemplo 27
	Ejemplo 28
	Ejemplo 29

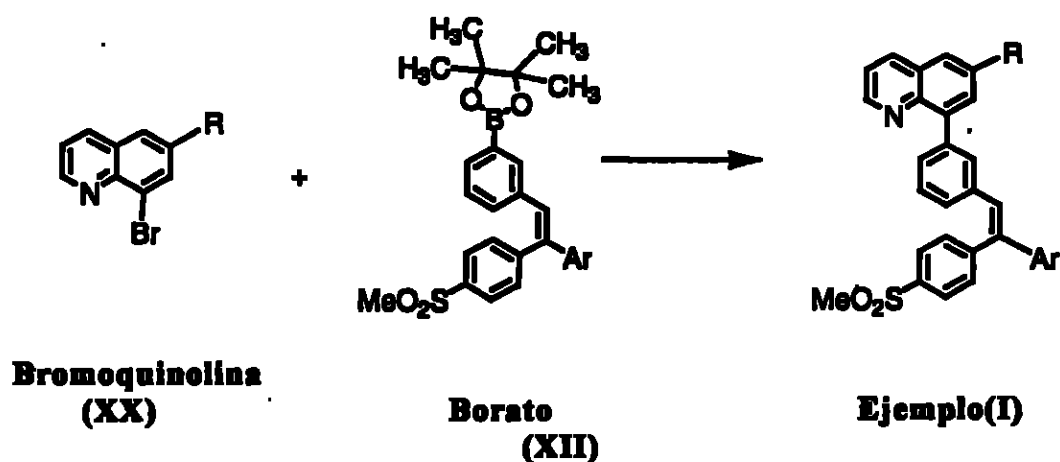
El Esquema 9 ilustra la preparación de compuestos de Fórmula I en donde el aldehído **XXVII** puede prepararse mediante calentamiento de la bromoquinolina **XX**, ácido 3-formilbencenobórico, un catalizador tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$ y una base como por ejemplo carbonato de potasio (acuoso) en un solvente tal como DME. El aldehído **XXVII** puede convertirse al compuesto del Ejemplo 18 por calentamiento con **XVI** en presencia de una base tal como piperidina en un solvente tal como

tolueno. El compuesto del Ejemplo 19 puede obtenerse mediante tratamiento del compuesto del Ejemplo 18 con nitrato de amonio cérico ("CAN") en una mezcla de solventes tal como acetonitrilo/agua. Alternativamente, el aldehído XXVII puede convertirse al ácido insaturado XXVIII mediante calentamiento con XV y una base tal como piperidina en un solvente como por ejemplo tolueno. El ácido XXVIII puede convertirse luego a la amida I (Ejemplo 27, 28 y 29) mediante tratamiento con un sistema de acoplamiento tal como EDCI, HOBt, y una amina en un solvente tal como DMF.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante acoplamiento de compuestos Bromoquinolina con compuestos Borato siguiendo el Esquema 10 ilustrado a continuación.

ESQUEMA 10

Acoplamiento de Bromoquinolinas - Boratos

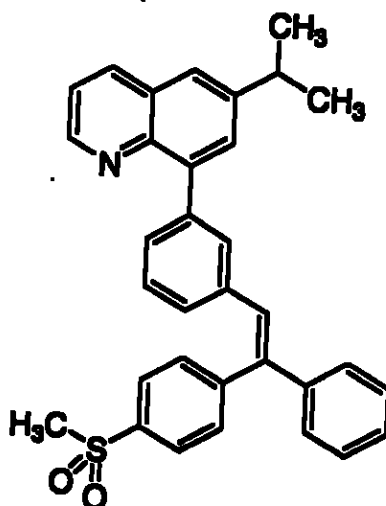


El Esquema 10 describe la forma como pueden obtenerse compuestos de Fórmula I mediante acoplamiento de la bromoquinolina XX con el éster borato XII en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , y una base tal como carbonato de sodio (acuoso) en un solvente tal como *n*-propanol. Haciendo referencia a la Tabla 3, el acoplamiento de Bromoquinolinas con Boratos da como resultado los compuestos de los Ejemplos que aparecen indicados en dicha Tabla.

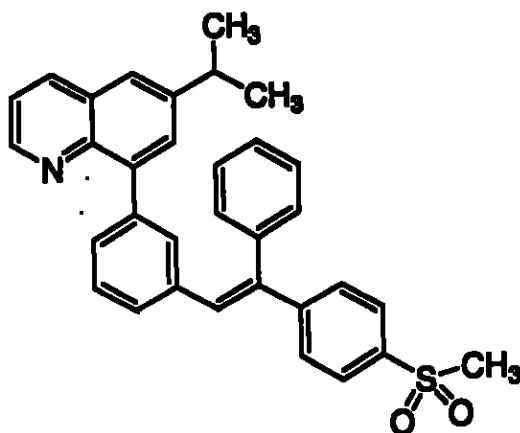
Tabla 3		
Bromoquinolina	Borato	Ejemplo
Q2	82	10
Q3	82	11
Q2	B1	12
Q3	B1	13
Q3	B3	40
Q3	B3	41
Q3	B4	42

EJEMPLOS 1 y 2

6-Isopropil-8-(3-((Z/E)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-feniletetil}fenil)quinolina



Ejemplo 1



Ejemplo 2

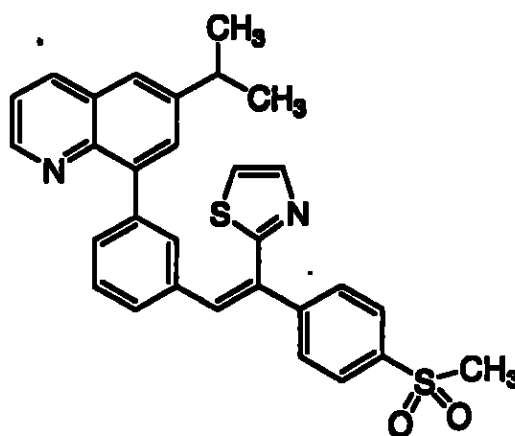
Los Ejemplos 1 y 2 se prepararon usando el siguiente procedimiento. A una mezcla del bencilfosfonato P2 (330 mg, 0,83 mmol) y la Cetona K3 (200 mg, 0,77 mmol) en THF (6 mL) a temperatura ambiente se agregó *t*-butóxido de potasio (1 M, en THF, 0,83 mL, 0,83 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron (H₂O), (salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (Hex:EtOAc, 7:3) produjo los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 a manera de espumas blancas siendo uno de los productos menos polar que el otro. El compuesto del Ejemplo 1 correspondió al isómero Z menos polar y el compuesto del Ejemplo 2 era el isómero E más polar.

Ejemplo 1: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,79 (q, 1H), 8,28 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,6-7,1 (m, 14H), 3,14 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 2: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,78 (q, 1H), 8,25 (q, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,45 (m, 3H), 7,39-7,2 (m, 8H), 3,11 (m, 4H), 1,34 (d, 6H).

EJEMPLO 3

6-Isopropil-8-{3-[(E/Z)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etenil]fenil}quinolina



El compuesto del Ejemplo 3 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una suspensión del Bromuro del Bencilfosfonio P1 (320 mg, 0,531 mmol) en 2,5 mL de THF a -78°C se agregó gota a gota *t*-BuOK (1,0 M en THF, 0,55 mL, 0,55 mmol) y la solución roja resultante se agitó durante 30 min a 0°C . A este iluro a -78°C luego se agregó gota a gota la Cetona K5 (122 mg, 0,455 mmol) en 2 mL de THF. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se agitó durante 1 h, se extinguió con NH_4Cl (sat.) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash (cartucho de sílica, Hex/EtOAc 10 - 100% en 20 min) produjo el compuesto del Ejemplo 3 (una mezcla 1,5: 1 de los isómeros).

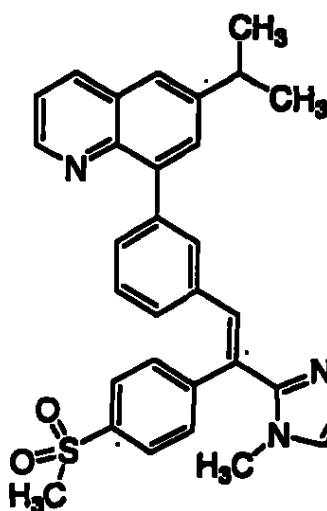
RMN ^1H (500 MHz en Acetona- d_6) δ 8,79-8,78 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,84 (d, 0,4H, menor), 7,78 (d, 0,6H, mayor), 7,73-7,47 (m, 10H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (t, 0,6H, mayor), 7,27 (t, 0,4H, menor), 7,18 (d, 0,6H, mayor), 7,09 (d, 0,4H, menor), 3,12 (m, 1H), 3,11 (s, 1,8H, mayor), 2,99 (s, 1,2H, menor), 1,36-1,33 (m, 6H).

MS (M+1) 511.

** (mayor = señal del isómero en mayor proporción)

EJEMPLO 4

6-Isopropil-8-(3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina



90

El compuesto del Ejemplo 4 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Pase 1: 6-Isopropil-8-(3-{{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metiltio)fenil]etenil}fenil}quinolina

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento del compuesto del Ejemplo 3 pero utilizando como material de partida la Cetona K2 en lugar de la K5.

Pase 2: 6-Isopropil-8-(3-{{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil}quinolina

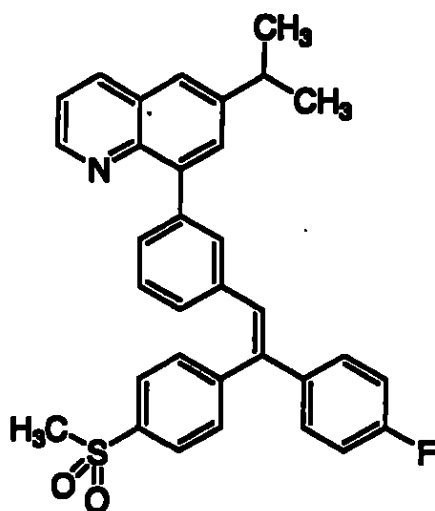
El compuesto del Ejemplo 4 se obtuvo siguiendo el procedimiento usado para la preparación del Borato B1 (paso 2 del Esquema 2) pero utilizando como material de partida el sulfuro obtenido en el paso 1 anterior en lugar del (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno.

RMN ¹H (500 MHz en acetona-d₆) δ 8,77 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,32 (d, 6H).

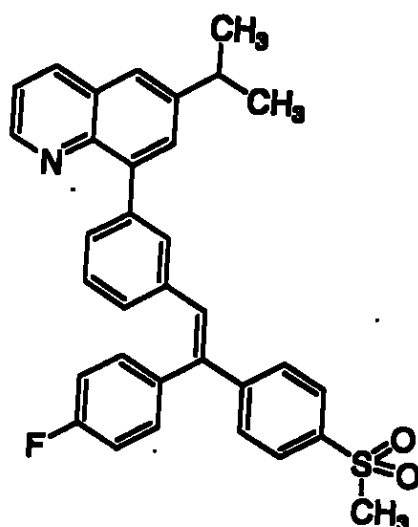
MS: (m+2): 509,4

EJEMPLOS 5 y 6

6-Isopropil-8-(3-{{(Z/E)-2-(4-fluorofenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil}quinolina



Ejemplo 5



Ejemplo 6

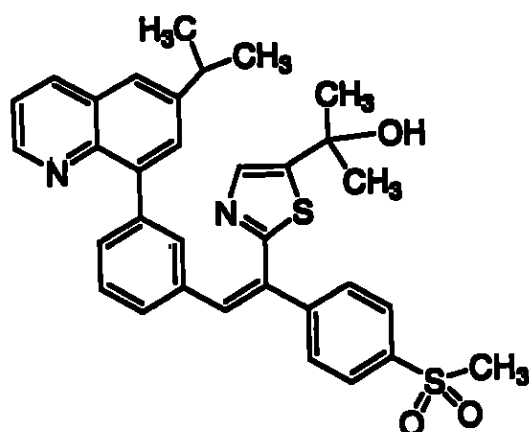
Los compuestos de los Ejemplos 5 y 6 se prepararon mediante el siguiente procedimiento. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando la Cetona K1 en lugar de la K3 como material de partida. La purificación se realizó por cromatografía flash (50% de EtOAc/50% de Hexanos) con lo cual se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 5 y 6.

RMN ^1H (500 MHz en acetona- d_6) Compuesto del Ejemplo 5: Isómero (Z) mayoritario: δ 8,78 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,55-7,40 (m, 6H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

RMN ^1H (500 MHz en acetona- d_6) Compuesto del Ejemplo 6: Isómero (E) minoritario: δ 8,78 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,35-7,15 (m, 9H), 3,12 (m, 4H), 1,34 (d, 6H).

EJEMPLO 7

2-(2-((E/Z)-2-[3-(6-Isopropil-8-quinolinil)fenil]-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}-1,3-tiazol-5-il)-2-propanol



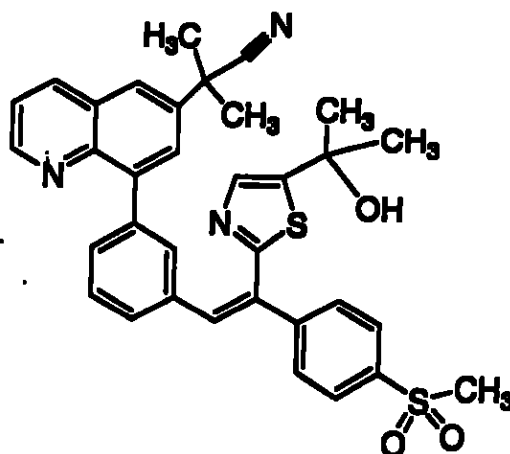
El compuesto del Ejemplo 7 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando como material de partida la Cetona K6 en lugar de la K3. La purificación mediante cromatografía flash (100% de EtOAc) produjo el compuesto del Ejemplo 7 a manera de una mezcla de isómeros.

RMN ^1H (400 MHz en acetona- d_6) δ 8,80 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (d (mayor), 1,44H), 7,93 (d (menor), 0,55H), 7,85 (s (mayor), 0,72H), 7,77 (s, (menor), 0,2811), 7,75-7,45 (m, 7H) 7,35 (t (menor), 0,28H), 7,28 (t,(mayor), 0,72H), 7,21 (d, (menor), 0,28H), 7,10 (d (mayor), 0,72H), 4,7 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,15 (s (menor), 0,84), 2,99 (s (mayor), 2,16H), 1,60 (m, 6H), 1,35 (m, 6H).

MS (m+1): 569,6

EJEMPLO 8

2-[8-(3-{E/Z}-2-[5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]-2-metilpropanonitrilo



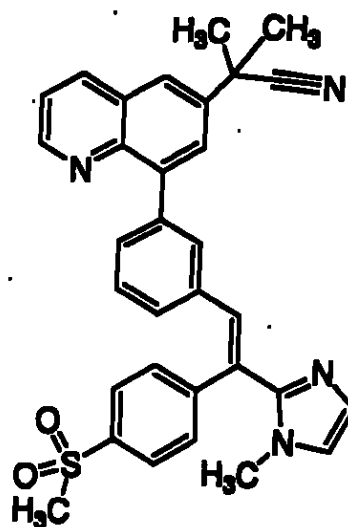
El compuesto del Ejemplo 8 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando la Cetona K6 en lugar de la K3 y el bencil fosfonato P3 en lugar del P2 como los materiales de partida. La purificación mediante cromatografía flash (20% de CH₂Cl₂/80% de EtOAc) produjo el compuesto del Ejemplo 8 a manera de un mezcla de isómeros.

RMN ¹H (400 MHz en acetona-d₆) δ 8,92 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,77-7,55 (m, XH), 7,40 (t (menor), 0,43H), 7,28 (t,(mayor), 0,57H), 7,21 (d (menor), 0,43H), 7,10(d (mayor), 0,57H), 4,67 (s,(mayor), 0,57H), 4,63 (s (menor), 0,43H), 3,15 (s(menor), 1,3H), 2,99 (s(mayor), 1,7H), 1,90 (m, 6H), 1,65 (s,(mayor), 3,4H), 1,45 (s (menor), 2,6H).

MS (m+1): 594,6

EJEMPLO 9

2-Metil-2-[8-(3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo



El compuesto del Ejemplo 9 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: El 2-Metil-2-[8-(3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metiltio)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo se preparó siguiendo

el procedimiento del Ejemplo 1 pero utilizando la Cetona K2 en lugar de la K3 y el bencil fosfonato P3 en lugar del P2 como materiales de partida.

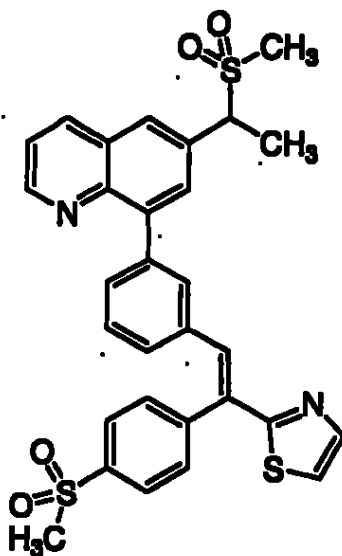
Paso 2: El 2-Metil-2-[8-(3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo, Ejemplo 9, se preparó siguiendo el procedimiento usado para la preparación del Borato B1 (paso 2 del Esquema 2) pero utilizando como material de partida el sulfuro obtenido en el paso 1 anterior en lugar del (E/Z)-2-(3-Bromofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1-[4-(metiltio)fenil]eteno. El compuesto del Ejemplo 9 se obtuvo después de la purificación mediante cromatografía flash (97% de EtOAc/3% de Et₃N).

RMN ¹H (400 MHz en acetona-d₆) δ 8,92 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,38 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,85 (s, 6H).

MS (m+1): 533,3

EJEMPLO 10

6-[1-(metilsulfonil)etil]-8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etenil]fenil}quinolina



El compuesto del Ejemplo 10 se preparó usando el siguiente

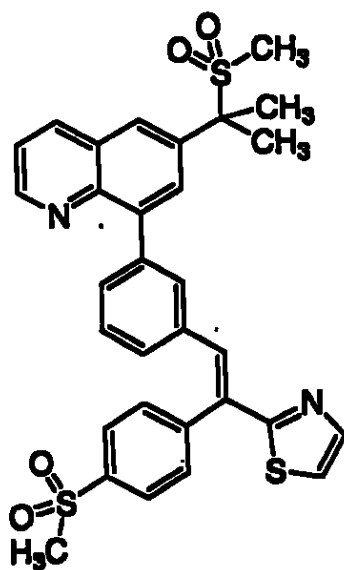
procedimiento. Una mezcla de la bromoquinolina Q2 (105 mg, 0,33 mmol), Borato B2 (236 mg, 0,51 mmol), Na_2CO_3 (2 M, 0,65 mL, 1,3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,3 mg, 0,028 mmol) y PPh_3 (28 mg, 0,11 mmol) en 4 mL de *n*-propanol se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía flash (Tol/Acetona; 4/1) y la agitación en Hexano/EtOAc produjo finalmente el compuesto del Ejemplo 10 (isómero sencillo) a manera de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H) 7,62-7,60 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H) 7,34 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,67 (q, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

MS (M + 1) 576.

EJEMPLO 11

6-[1-Metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etenil]fenil}quinolina



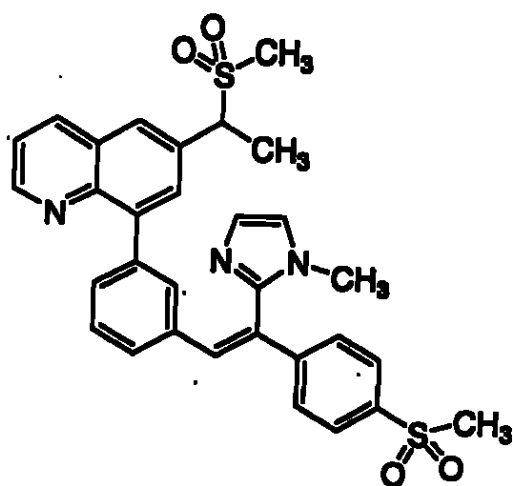
El compuesto del Ejemplo 11 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 pero utilizando la bromoquinolina Q3 en lugar de la Q2 y empleando el Borato B2. La cromatografía flash (Tol/Acetona; 9/1) y agitación en EtOAc/Hex produjo el compuesto del Ejemplo 11 (isómero sencillo) a manera de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6): δ 8,90 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02-7,99 (d, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60-7,54 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

MS (M+1) 523

EJEMPLO 12

8-(3-{(Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-(metilsulfonil)etil]quinolina



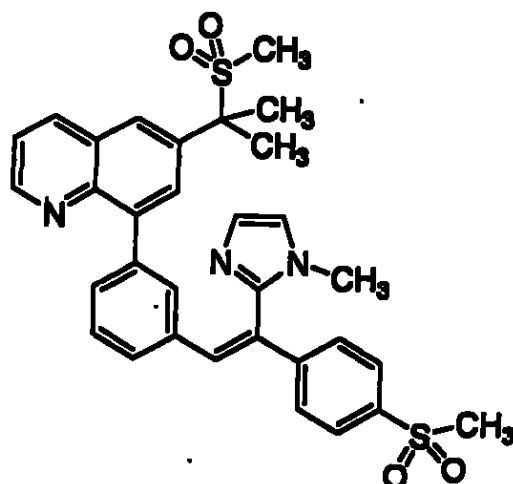
El compuesto del Ejemplo 12 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 usando la bromoquinolina Q2 pero utilizando el borato B1 en lugar del borato B2. La cromatografía flash (95%CH₂Cl₂/5%EtOH) produjo el compuesto del Ejemplo 12.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,92 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,76-7,65 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,70 (q, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,87 (d, 3H).

MS (m+1): 572,4

EJEMPLO 13

8-(3-{(Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]quinolina



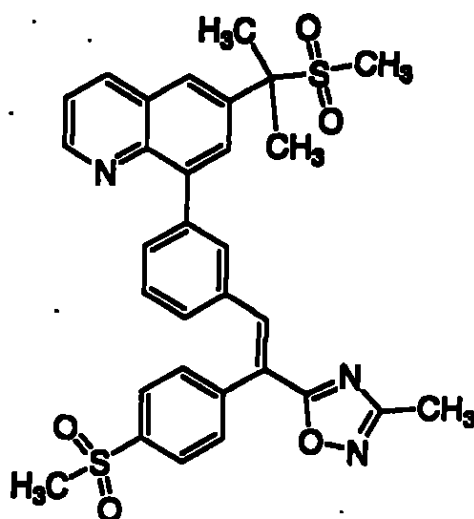
El compuesto del Ejemplo 13 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 pero utilizando la bromoquinolina Q3 en lugar de la Q2 y utilizando el borato B1 en lugar del borato B2. La cromatografía flash (95%EtOAc/5% Et₃N) produjo finalmente el compuesto del Ejemplo 13 (un solo isómero) a manera de una espuma.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,92 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,95 (s, 6H).

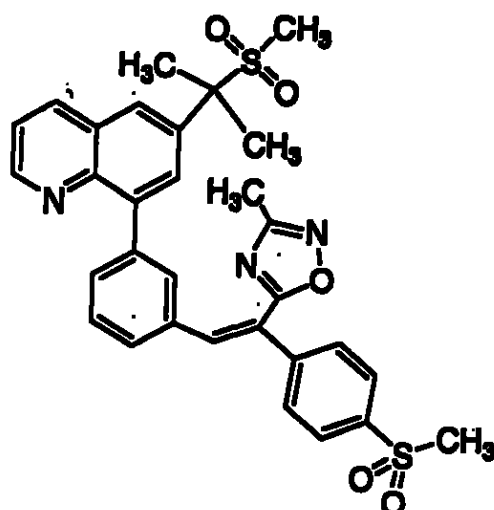
MS (m+1): 586,2

EJEMPLOS 14 y 15

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-(3-{E/Z}-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina



Ejemplo 14



Ejemplo 15

Los compuestos de los Ejemplos 14 y 15 se prepararon mediante el siguiente procedimiento. Una solución del aril bromuro AB5 (249 mg, 0,57 mmol), éster diboro del pinacol (167 mg, 0,66 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (12 mg, 0,015 mmol) y acetato de potasio (176 mg, 1,8 mmol) en DMF (N,N-Dimetilformamida) (10 mL) se desgasificó y se agitó a 80°C durante 3 h. A la mezcla resultante luego se agregó a 25°C la bromoquinolina Q3 (150 mg, 0,46 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (12 mg, 0,015 mmol) y carbonato de potasio (0,6 mL, 2 M). Después de desgasificar, la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (agua, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash (hexano:EtOAc:Et₃N, 22:68:10, luego hexano/EtOAc, 3:1) produjo ambos isómeros (Ejemplo 14 y Ejemplo 15).

RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆) Isómero mayoritario (E) (Ejemplo 14): δ 8,91 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

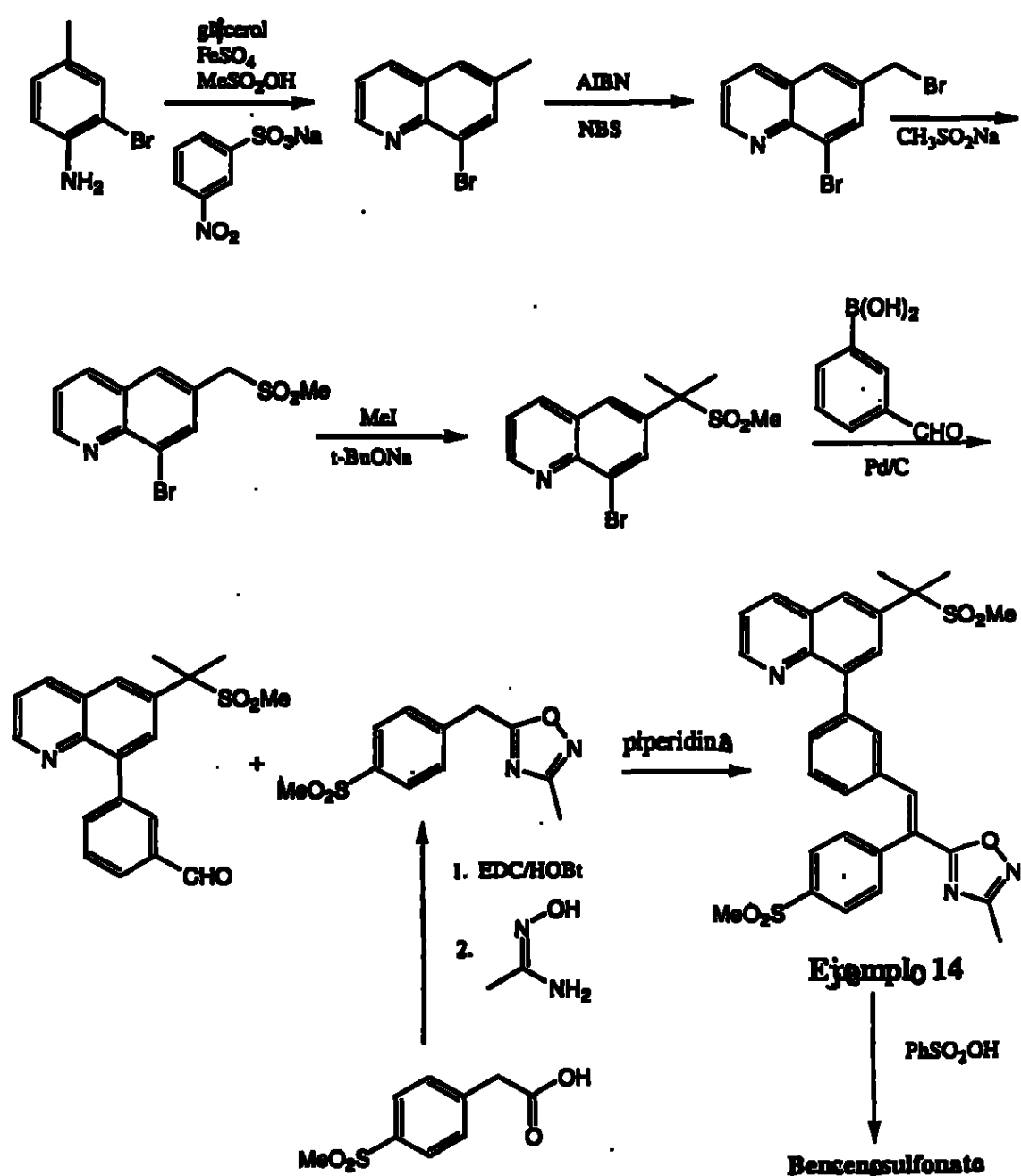
MS (M+1): 588,2

Isómero minoritario (Z) (Ejemplo 15): δ 8,92 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H),

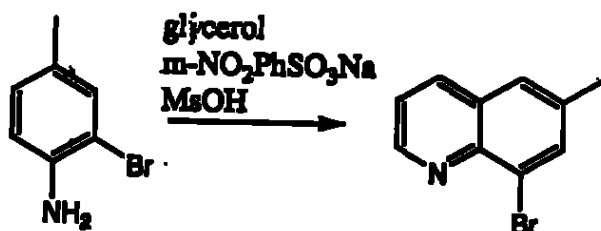
8,29 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (d, 1H) 3,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (s, 6H).

MS (M+1): 588,2

Alternativamente, el compuesto del **Ejemplo 14** puede prepararse a través del siguiente procedimiento:

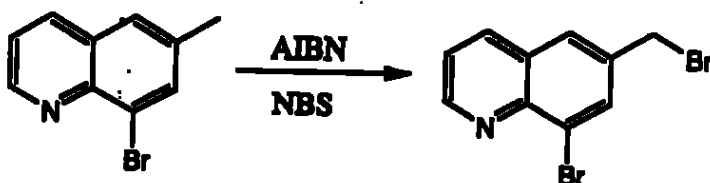


Paso 1. Reacción de Skraup



A ácido metanosulfónico (8-10 equiv) a 20°C se agregó m-nitrobenzenosulfonato de sodio (0,6-0,8 equiv), seguido por sulfato de hierro heptahidratado (0,01-0,05 equiv). Se agregó a la mezcla resultante 2-bromo-4-metilanilina (1 equiv). Se agregó glicerol (2-3 equiv) y la solución resultante se calentó a 120-140°C y se dejó madurar hasta que se completara la reacción. La mezcla se enfrió a 70-90°C y se diluyó con agua. La solución luego se enfrió hasta aprox. 20°C, y se neutralizó con NaOH y bicarbonato de sodio acuosos. Se agregó MTBE (metil t-butil éter) y la mezcla se filtró y las fases se separaron (el producto se encontraba en la capa MTBE).

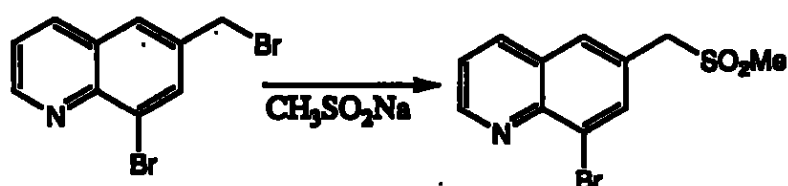
Paso 2. Bromación



A la solución MTBE obtenida en el paso 1 se le cambió el solvente a clorobenceno. Después de filtración a través de sílica gel y de una concentración parcial, se agregó N-bromosuccinimida (NBS, 0,6-0,8 equiv) y 2,2'-azobisisobutílnitrilo (AIBN, 0,01-0,1 equiv). La mezcla desgasificada se calentó a 55-85°C. La mezcla resultante se diluyó con ciclohexano. Se agregó una porción adicional de NBS (0,3-0,5 equiv) y de AIBN (0,01-0,05 equiv). La mezcla desgasificada se calentó a aprox. 55-85°C hasta que la reacción se completara. La mezcla se enfrió a 10-

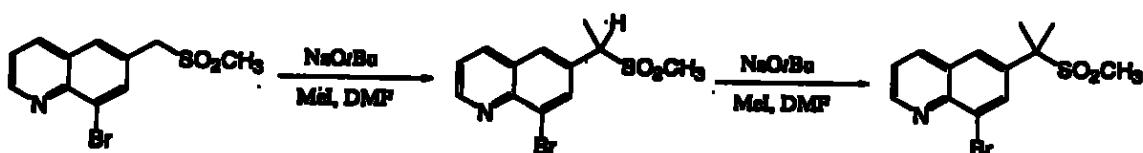
40°C y se diluyó con ciclohexano y se dejó madurar. El sólido se aisló mediante filtración.

Paso 3. Formación de la Sulfona



A una solución de la bromometil-bromoquinolina (producto del paso anterior, 1 equiv) en DMF se agregó metanosulfonato de sodio en polvo (1,0-1,5 equiv) a 10-60°C. La mezcla se calentó a aprox. 50-70°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua en tanto que se mantenía la temperatura a aprox. 50-70°C con vigorosa agitación, luego se enfrió hasta aprox. 10-20°C y se dejó madurar. La mezcla se filtró y el sólido se lavó secuencialmente con DMF/agua 1:4 y luego con agua y se secó.

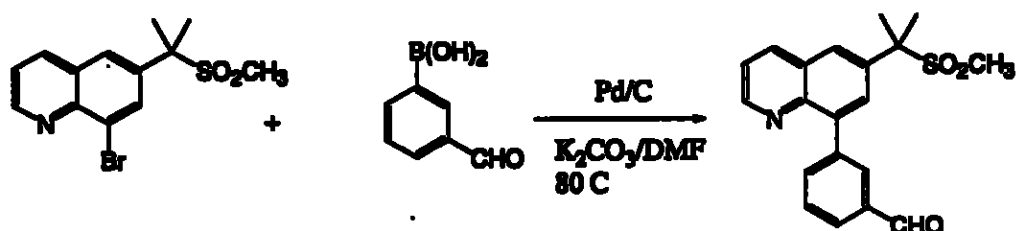
Paso 4. Metilación



Una solución de la sulfona (producto del paso anterior, 1 equiv) en DMF se enfrió hasta alcanzar una temperatura entre aprox. -10° y 0°C. Se agregó t-butoxido de sodio (~1 equiv). Se agregó luego lentamente una solución de yoduro de metilo/DMF (~1 equiv de MeI) mientras se mantenía la temperatura entre aprox. -10 y 0°C. Se agregó una segunda porción de t-butoxido de sodio sólido (~1 equiv), a lo cual siguió la adición de una solución de yoduro de metilo/DMF (~1 equiv) mientras se mantenía la temperatura entre -5 y 10°C (puede agregarse más base y MeI en caso de que la reacción no se complete). La reacción se extinguió

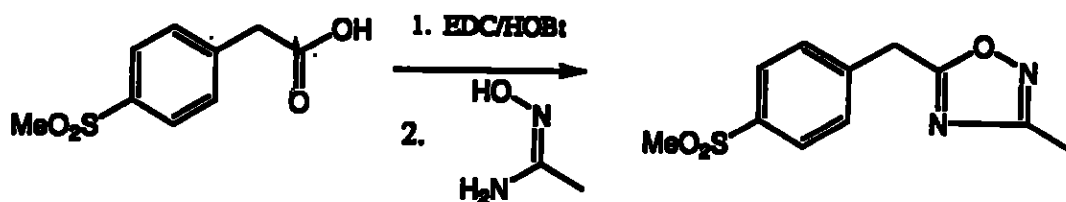
mediante la adición de agua y el producto luego cristalizó, se aisló y se secó.

Paso 5. Acoplamiento de Suzuki



A una solución de la sulfona proveniente del paso anterior (1 equiv) se agregó Pd/C (5 ó 10 % en peso, 0,005-0,1 equiv), carbonato de potasio (2-3 equiv), y ácido 3-formilfenilbórico (1-2 equiv). La reacción mezcla desgasificada se calentó a $60\text{-}120^\circ\text{C}$ hasta que se completara la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua. El producto se cristalizó y se aisló mediante filtración y se secó.

Paso 6. Oxadiazol



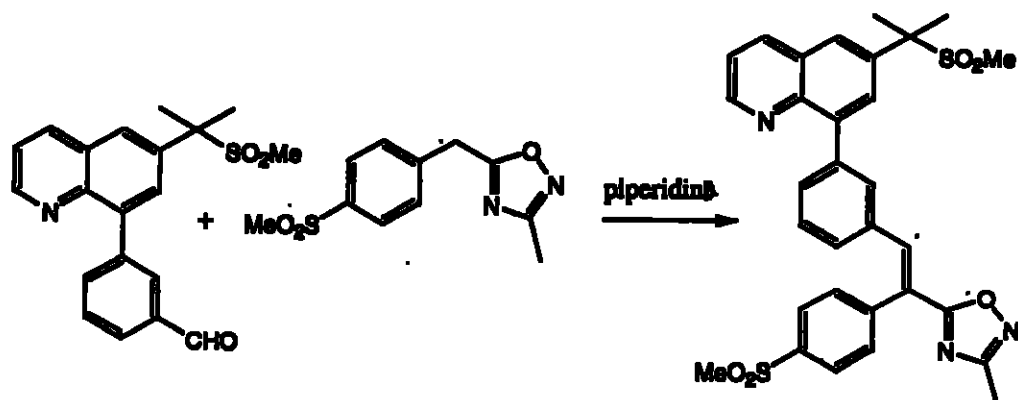
A una mezcla de hidroxibenzotriazol ("HOBt") hidrato (1-1,5 equiv), ácido 4-metilsulfonilfenilacético (1 equiv) en acetonitrilo se agregó EDC clorhidrato (1-1,5 equiv). La mezcla pastosa se dejó madurar a aprox. $20\text{-}30^\circ\text{C}$ durante 30 min.

Pueden también usarse otros compuestos N-OH, tales como N-hidroxiftalimida, 2-hidroxipiridina N-óxido, N-hidroxisuccinimida, para reemplazar el HOBt. Otras carbodiimidas, tales como díciclohexilcarbodiimida y diisopropilcarbodiimida pueden emplearse en

lugar del EDC clorhidrato (etil dimetilaminopropilcarbodiimida clorhidrato).

A la mezcla pastosa se agregó acetamida oxima (1-1,5 equiv). La mezcla resultante luego se calentó a reflujo hasta que se completara la reacción. La solución resultante se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La solución fue objeto de cambio de solvente, a 2-propanol, y el producto cristalizó luego de un enfriamiento, se aisló y se secó.

Pase 7. Condensación para formar el Compuesto del Ejemplo 14



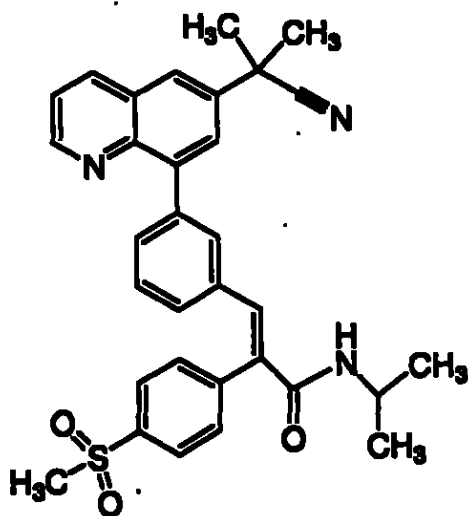
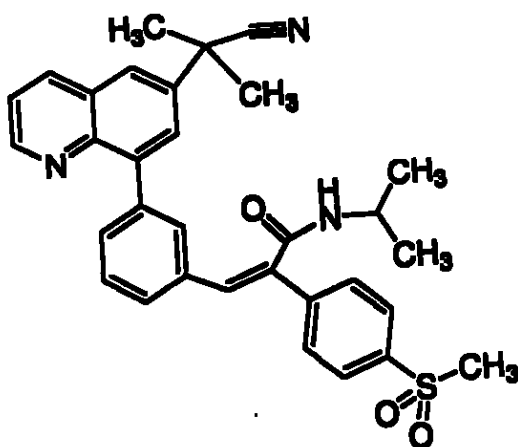
A una mezcla pastosa del aldehído obtenido en el paso 5 anterior (1 equiv) en 2-propanol, se agregó el oxadiazol del paso 6 (1-1,5 equiv), seguido por piperidina (0,2-1,5 equiv).

Se pueden utilizar en lugar del 2-propanol, otros solventes tales como, por ejemplo, DMF, acetonitrilo, 1-propanol, tolueno, ésteres, y otros alcoholes. La piperidina sirve a manera de un iniciador de carácter básico. En lugar de la piperidina, se pueden usar otras bases amina, especialmente aminas secundarias.

La mezcla resultante se calentó a reflujo sobre tamices moleculares hasta que la reacción se completara. Después de enfriar, el producto se aisló por filtración y se secó.

EJEMPLOS 16 y 17

(E/Z)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-N-isopropil-2-[4-(metil sulfonil)fenil]-2-propenamida

**Ejemplo 16****Ejemplo 17**

Los compuestos de los Ejemplos 16 y 17 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito previamente para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB2 en lugar del AB5 y la bromoquinolina Q5 en lugar de la Q3 como los materiales de partida. Los compuestos de los Ejemplos 16 y 17 se obtuvieron a manera de una mezcla de isómeros 4:1.

RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆) Isómero Mayoritario (E) (Ejemplo 16):
 8,89 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,81 (d, 1H),

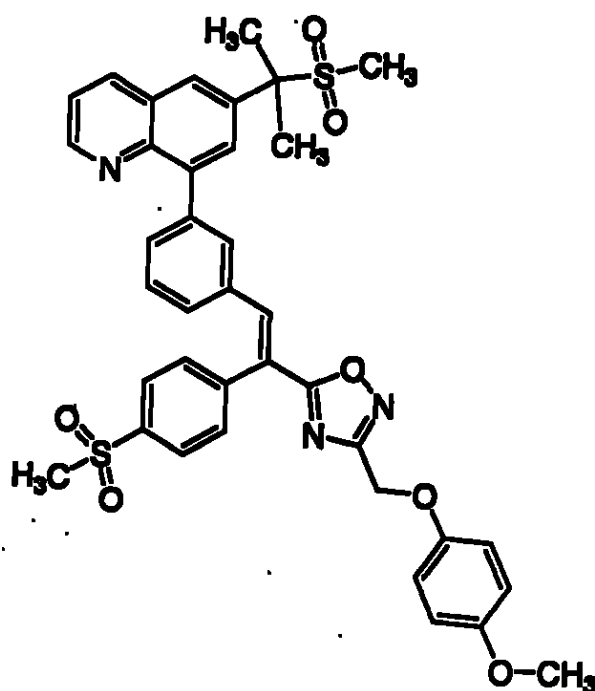
7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 4 H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,04 (d, 1 H), 6,71 (bd, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,12 (d, 6H). MS (M+1): 538,3

Isómero Minoritario (Z) (Ejemplo 17): 8 8,93 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,59 (q, 1H), 7,50 (m, 2 H), 7,28 (s, 1H), 4,15 (m, 1H) 3,13 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,04 (d, 6H).

MS (M+1): 538,3

EJEMPLO 18

8-(3-((E)-2-{3-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]quinolina



El compuesto del Ejemplo 18 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: (Esquema 3): (4-metoxifenoxi)acetonitrilo

Una mezcla de 4-metoxifenol (10 g, 50 mmol), cloroacetonitrilo (7,0 mL, 111 mmol) y K_2CO_3 (26 g, 188 mmol) en acetona (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró, se concentró y se

purificó por cromatografía flash (Hex:EtOAc, 4:1) para producir así el (4-metoxifenoxi)acetonitrilo a manera de un aceite claro.

Paso 2: (Esquema 3): oxima de la (4-metoxifenoxi)acetamida

Una mezcla del producto (4-metoxifenoxi)acetonitrilo (5,0 g, 31 mmol) obtenido en el paso 1, clorhidrato de hidroxilamina (4,3 g, 62 mmol) y acetato de sodio (5,1 g, 62 mmol) en MeOH (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se filtró en Celite®, se concentró, se agitó en CHCl₃ for 18 h y se filtró. La solución resultante se concentró para producir así la (4-metoxifenoxi)acetamida oxima a manera de una goma.

Paso 3 (Esquema 3, Oxadiazol OX2): 3-[(4-metoxifenoxi)metil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil] 1,2,4-oxadiazol

El 3-[(4-metoxifenoxi)metil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,2,4-oxadiazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 3 para el AB5, paso 1 (OX1) pero utilizando la (4-metoxifenoxi)acetamida oxima del paso 2 anterior en lugar de la acetamida oxima y calentando la reacción a 90°C durante 6 h. La purificación por cromatografía flash (Hex:EtOAc, 3:2 - 1:4) produjo el material deseado a manera de un sólido café claro.

Paso 4: 3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}benzaldehido

A una mezcla de la bromoquinolina Q3 (10,1 g, 30,9 mmol), ácido 3-formilbencenobórico (5,8 g, 38,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (2,1 g 1,86 mmol) y carbonato de potasio (39 mL, 2M) se agregó DME (330 mL). Después de desgasificar, la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla resultante se extinguió con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (agua, salmuera), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La agitación en éter, a lo cual siguió el aislamiento por filtración produjo el 3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}benzaldehido.

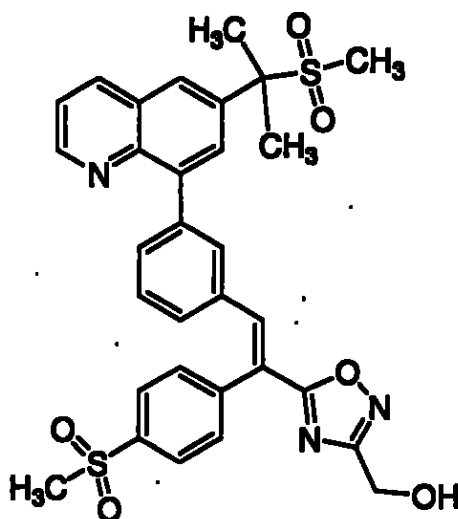
Paso 5: 8-(3-((E)-2-(3-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil)fenil)-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-quinolina

Una mezcla del producto obtenido en el paso 4 anterior (150 mg, 0,42 mmol), el oxadiazol OX2 obtenido en el paso 3 anterior (175 mg, 0,47 mmol) y piperidina (0.1 mL, 1,0 mmol) en tolueno (0,6 mL) se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se purificó por cromatografía flash (Hex:EtOAc, 3:2 a 1:4) para producir así Ejemplo 18 a manera de una espuma.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,90 (q, 1H), 8,42 (q, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,55 (q, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

EJEMPLO 19

(5-((E)-2-(3-(6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil)fenil)-(metilsulfonil)fenil]etenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol



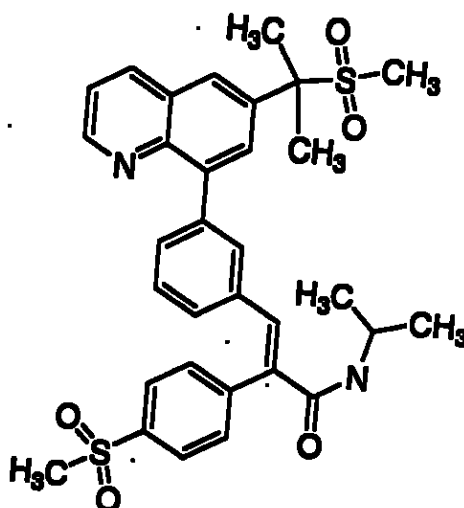
El compuesto del Ejemplo 19 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una solución del compuesto del Ejemplo 18 (250 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo:agua (4:1,8 mL) se agregó CAN (330 mg, 0,62 mmol) en dos porciones a temperatura ambiente. Después de 3 h a

temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaHCO_3 , se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (agua), (salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash (Hex :EtOAc, 3:7) produjo el compuesto deseado (5-{(E)-2-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol a manera de una espuma amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,90 (q, 1H), 8,42 (q, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,73-7,65 (m, 4H), 7,55 (q, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,67 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

EJEMPLO 20

(E)-N-isopropil-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida



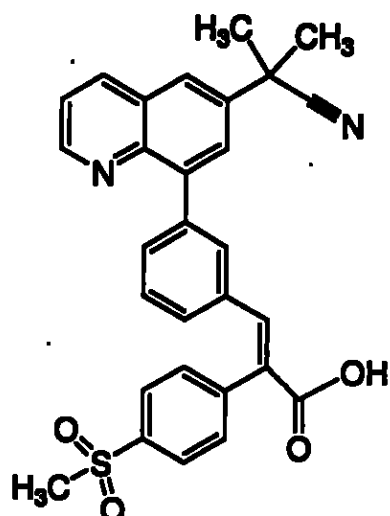
El compuesto del Ejemplo 20 se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB2 en lugar del AB5, y empleando la bromoquinolina Q3, como los materiales de partida.

RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,71 (bd, 1H), 4,14 (m, 1H) 2,9 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,13 (d, 6H).

MS(M+1): 591,3

EJEMPLO 21

Acido (E)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico



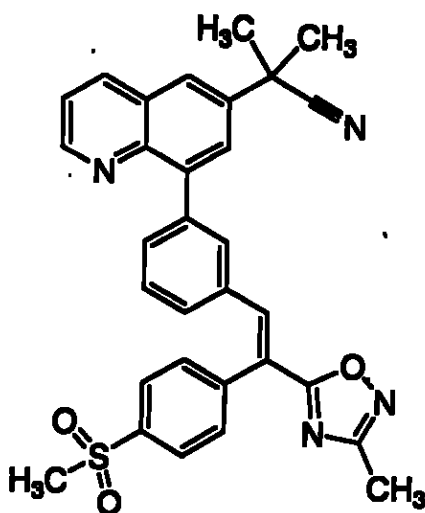
El compuesto del Ejemplo 21 se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB1 en lugar del AB5 y la bromoquinolina Q5 en lugar de la Q3 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Metanol) δ 8,8 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).

MS (M-CO₂): 451,4 (ión negativo).

EJEMPLO 22

2-metil-2-[8-(3-{(E)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo



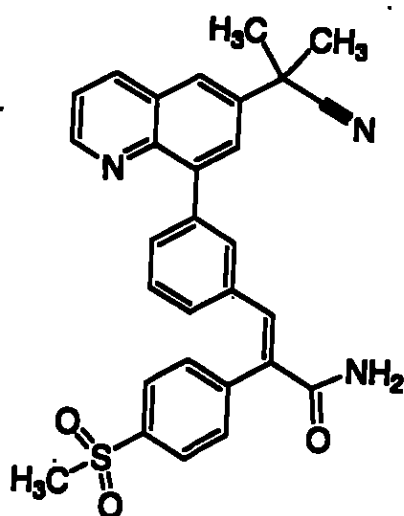
El compuesto del Ejemplo 22 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 14 y 15 usando el aril bromuro AB5 y utilizando la bromoquinolina Q5 en lugar de la Q3 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 8,90 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,1 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (t, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)

MS (M+1): 535,2

EJEMPLO 23

(E)-3-{3-[6-(1-ciano-1 metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida

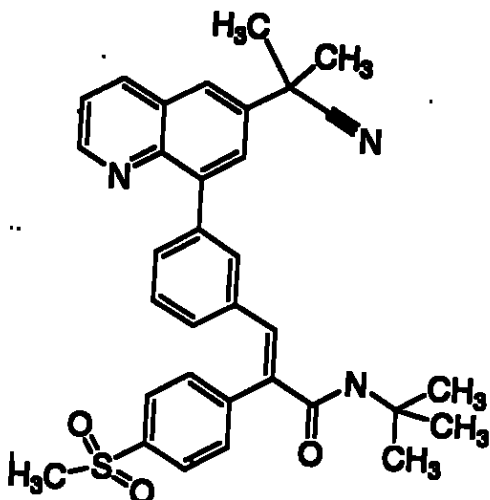


El compuesto del Ejemplo 23 se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB3 en lugar del AB5 y la bromoquinolina Q5 en lugar de la Q3 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,6 (bs, 1H), 6,7 (bs, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)

EJEMPLO 24

(E)-N-(tert-butil)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida



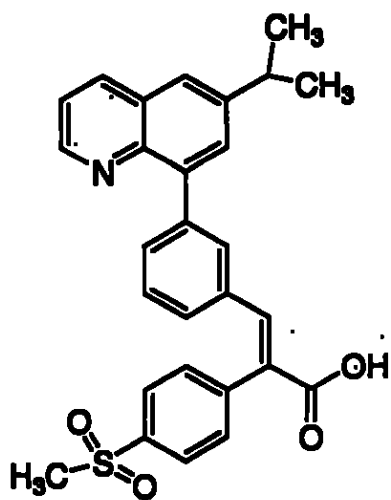
El compuesto del Ejemplo 24 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB4 en lugar del AB5 y la bromoquinolina Q5 en lugar del Q3 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,4 (bs, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,36 (s, 9H).

MS (M+1) 553.

EJEMPLO 25

Acido (E)-3-[6-isopropil-8-quinolinil]fenil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico



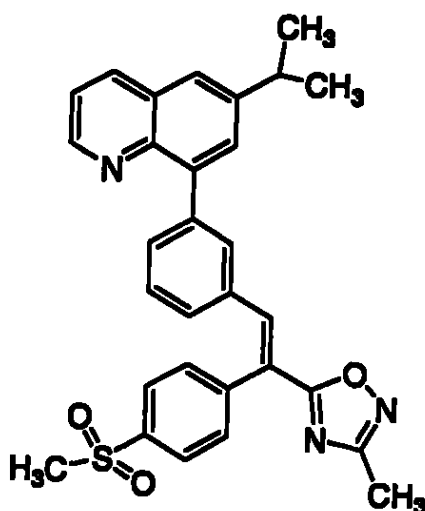
El compuesto del Ejemplo 25 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB1 en lugar del AB5, y 5-isopropil-8-bromoquinolina (descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO9422852) en lugar de la Q3, como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 8,69 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,36 (d, 6H).

MS (M + 1) 472.

EJEMPLO 26

6-Isopropil-8-(3-{(E)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4 (metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina



El compuesto del Ejemplo 26 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para los Ejemplos 14 y 15 usando el aril bromuro AB5, y empleando la 5-isopropil-8-bromoquinolina (descrita en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional WO9422852) en lugar de la Q3 como los materiales de partida.

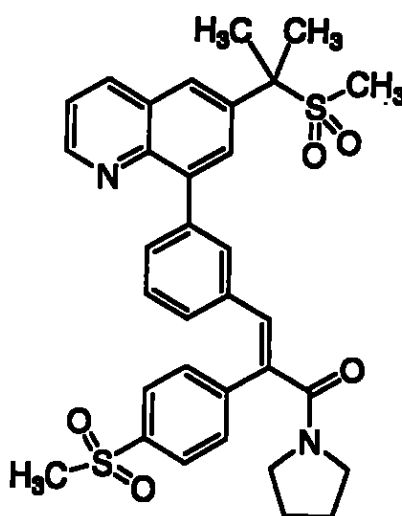
RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ 8,80 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (d, 1H),

7,47 (q, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) 1,36 (d, 6H).

MS (M+1) 510.

EJEMPLO 27

(E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona



El compuesto del Ejemplo 27 se preparó usando el siguiente procedimiento.

Paso 1: Acido (E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico

Una mezcla de 3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}benzaldehído obtenido en el paso 4 del Ejemplo 18 (2,33 g, 6,60 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilacético (1,71g, 7,98 mmol) y piperidina (0,20 mL, 1,98 mmol) en 10 mL de tolueno se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂, se sometió a cromatografía flash (CH₂Cl₂/EtOAc/AcOH, 50/50/1) y finalmente se agitó con (Et₂O/CH₂Cl₂) y se aisló con lo cual se obtuvo el ácido (E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico (un solo isómero) a manera de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,89 (dd, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,07 (d,

1H), 8,03 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H) 7,62-7,60 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H) 7,34 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,67 (q, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (s, 3H) 1,88 (s, 3H).

MS (M + 1) 576.

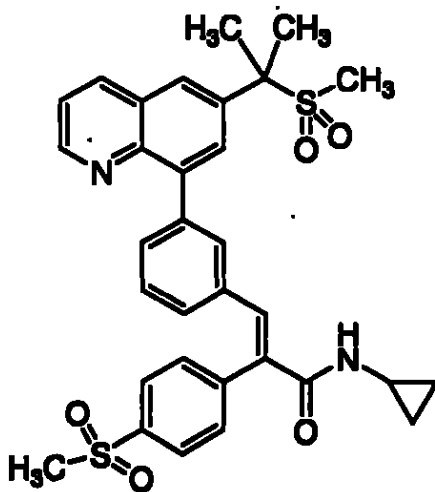
Paso 2: (E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona

Una mezcla de ácido (E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico (104 mg, 0.19 mmol) obtenido en el paso anterior 1, pirrolidina (24 μ L, 0.29 mmol), EDCI (1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato) (55 mg, 0.29 mmol) y HOBt (1-Hidroxibenzotriazol, hidrato) (34 mg, 0.25 mmol) en 1 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl (sat), H_2O (3x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La agitación en EtOAc/Hex produjo el compuesto del Ejemplo 27 a manera de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,88 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 1H) 7,55-7,52 (m, 2H) 7,34 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (bs, NH) 3,58 (bs, 2H), 3,44 (bs, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,69 (s, 3H) 1,95 (s, 6H), 1,88 (bs, 4H). MS (M + 1) 603.

EJEMPLO 28

(E)-N-ciclopropil-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida

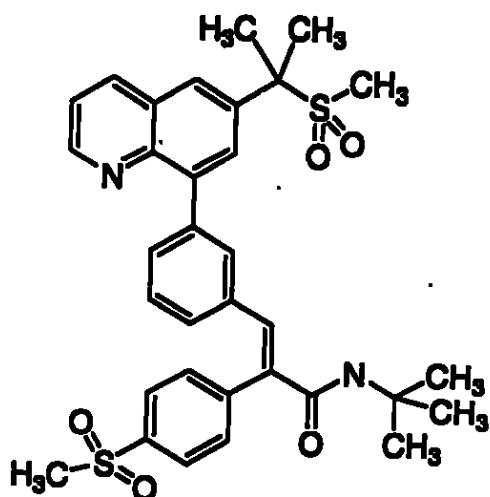


El compuesto del Ejemplo 28 se preparó siguiendo el procedimiento del paso 2 del Ejemplo 27 pero utilizando ciclopropil amina en lugar de pirrolidina, con lo cual se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (bs, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 0,67-0,63 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H). MS (M + 1) 589.

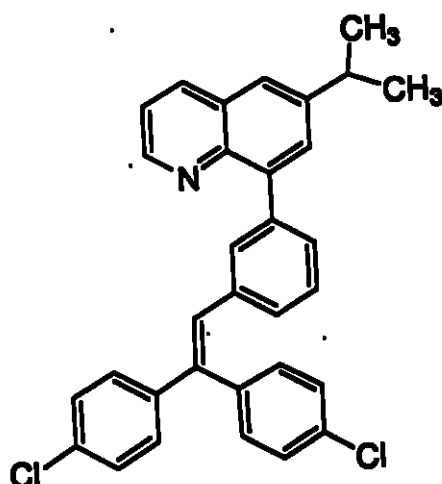
EJEMPLO 29

(E)-N-(tert-butil)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida



El compuesto del Ejemplo 2 se preparó siguiendo el procedimiento del paso 2 del Ejemplo 27 pero utilizando t-butilamina en lugar de pirrolidina. Se obtuvo un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,89 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,59-7,53 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,43 (bs, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,36 (s, 9H). MS (M+1) 606.

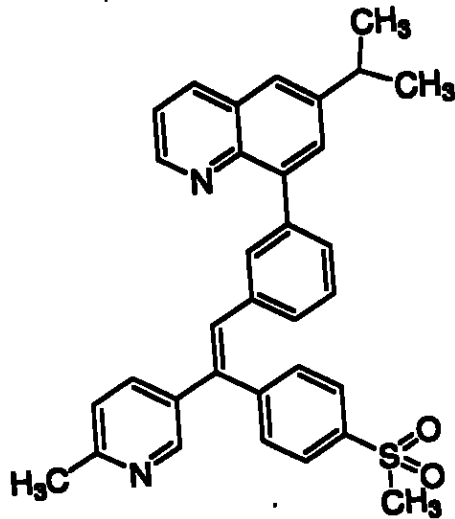
EJEMPLO 30**8-{3-[2,2-bis(4-clorofenil)vinil]fenil}-6-isopropilquinolina**

El compuesto del Ejemplo 30 se preparó usando el siguiente procedimiento. A una mezcla del bencilfosfonato P2 (100 mg; 0,25 mmol), 4,4'-diclorobenzofenona (63 mg, 0,25 mmol), en THF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó t-butoxido de potasio (1 M en THF, 0,35 mL, 0,35 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua/ NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron (H_2O), (salmuera), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash (Hex:EtOAc, 8:2) produjo el compuesto del Ejemplo 30 a manera de una espuma blanca.

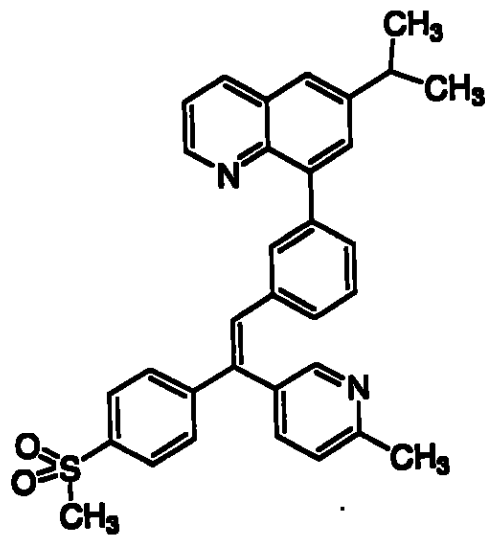
RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) δ 8,79 (dd, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,25 (m, 12H), 7,20-7,16 (m, 2H) 3,13 (hept, 1H), 1,36 (d, 6H).

EJEMPLOS 31 y 32

6-Isopropil-8-(3-{E/Z}-2-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina



Ejemplo 31



Ejemplo 32

Los compuestos de los Ejemplos 31 y 32 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K7 en lugar del 4,4'-diclorobenzofenona y empleando el bencilfosfonato P2 como los materiales de partida.

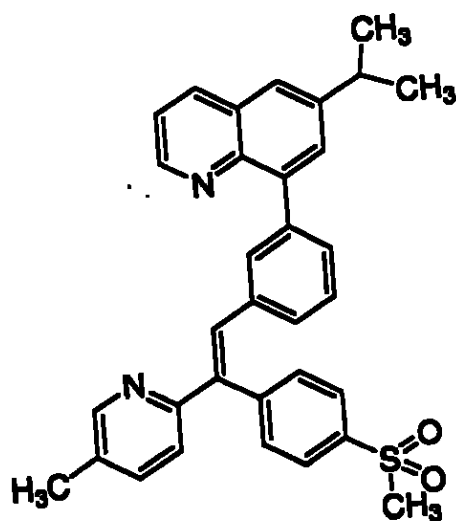
RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) Isómero (E) (Ejemplo 31): δ 8,79 (dd,

1H), 8,43 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,57-7,43 (m, 7H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 3,15 (hept, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

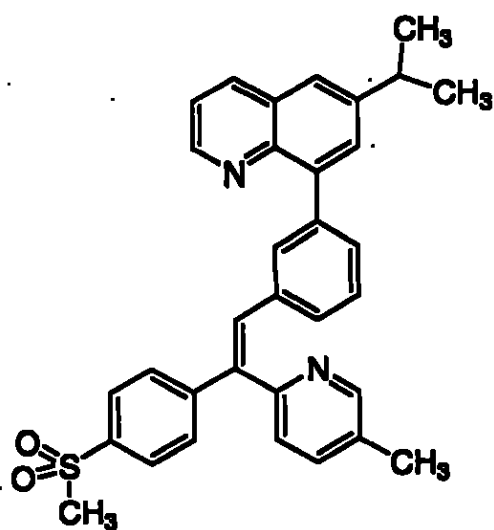
Isómero (Z) (Ejemplo 32): δ 8,79 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,61-7,30 (m, 10H), 7,19 (d, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,11 (hept, 1H), 1,35 (d, 6H).

EJEMPLOS 33 y 34

6-Isopropil-8-(3-{E/Z}-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina



Ejemplo 33



Ejemplo 34

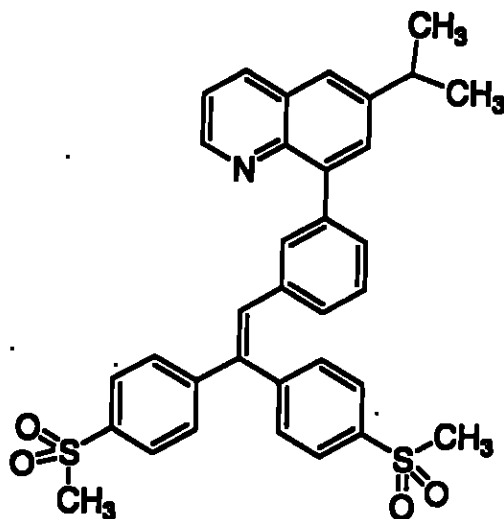
Los compuestos de los Ejemplos 33 y 34 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K8 en lugar de 4,4'-diclorobenzofenona y empleando el bencilfosfonato P2 como los materiales de partida.

RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) isómero (E) (Ejemplo 33): δ 8,80 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,99-7,96 (m, 3H), 7,97 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61-7,44 (m, 6H), 7,27 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,15 (hept, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,36 (d, 6H).

RMN ^1H (300MHz, Acetona- d_6) isómero (Z) (Ejemplo 34): δ 8,79 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,47 (dd, 1H), 7,42-7,23, (m, 5H), 7,11 (d, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,12 (hept, 1H), 1,36 (d, 6H).

EJEMPLO 35

8-(3-{2,2-bis [4-(metilsulfonil)fenil]vinil}fenil)-6-isopropilquinolina



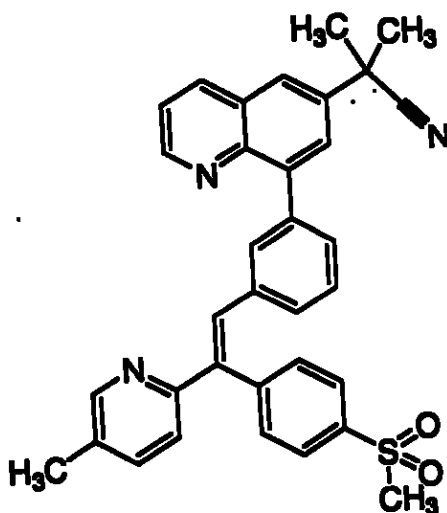
El compuesto del Ejemplo 35 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K9 en lugar de la 4,4'-diclorobenzofenona y empleando el bencilfosfonato P2 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8,80 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,98 (d,

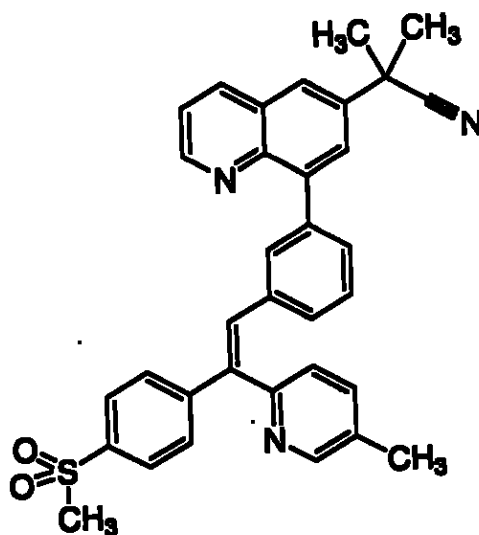
2H), 7,93 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H) 7,30 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,14 (hept, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,97(s, 3H), 1,35 (d, 6H).

EJEMPLOS 36 y 37

2-metil-2-[8-(3-{E/Z}-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo



Ejemplo 36



Ejemplo 37

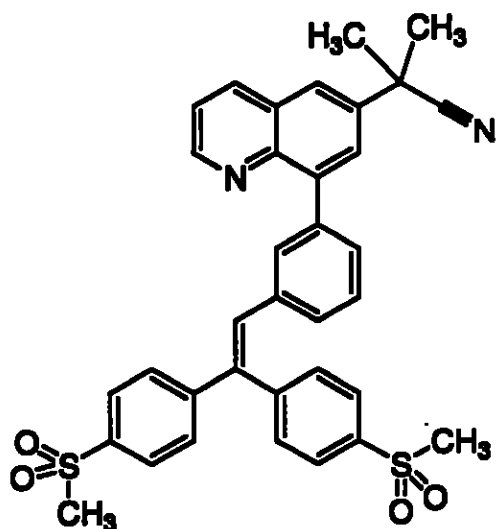
Los compuestos de los Ejemplos 36 y 37 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K8 en lugar de la 4,4'-diclorobenzofenona y utilizando el bencilfosfonato P3 en lugar del P2 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) isómero (E) (Ejemplo 36): δ 8,90 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,83 (d, 1H) 7,57-7,53 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).

RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) isómero (Z) (Ejemplo 37): δ 8,89 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,62-7,56 (m, 5H), 7,43-7,42 (m, 2H) 7,30 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).

EJEMPLO 38

2-[8-(3-{2,2-bis [4-(metilsulfonil)fenil]vinil}fenil)-6-quinolinil]-2-metilpropanonitrilo

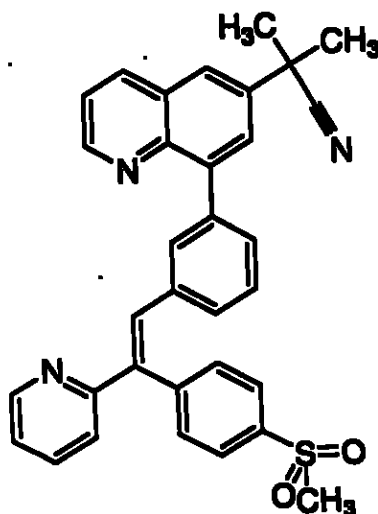


El compuesto del Ejemplo 38 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K9 en lugar de la 4,4'-diclorobenzofenona y empleando el bencilfosfonato P3 en lugar del P2 como los materiales de partida.

RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8,90 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (d, 2H) 7,58-7,55 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,86 (s, 6H).

EJEMPLO 39

2-metil-2-(8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-piridinil)etenil]fenil}-6-quinolinil)propanonitrilo

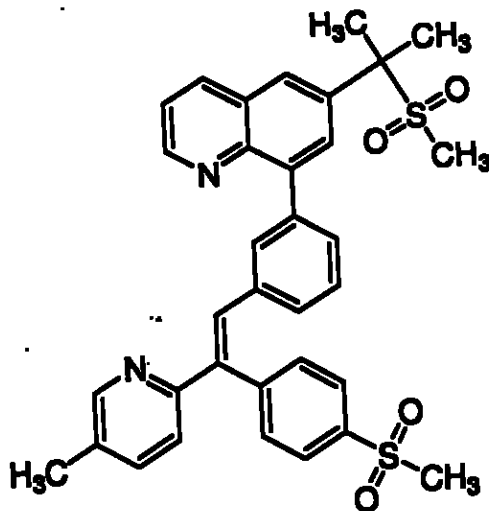


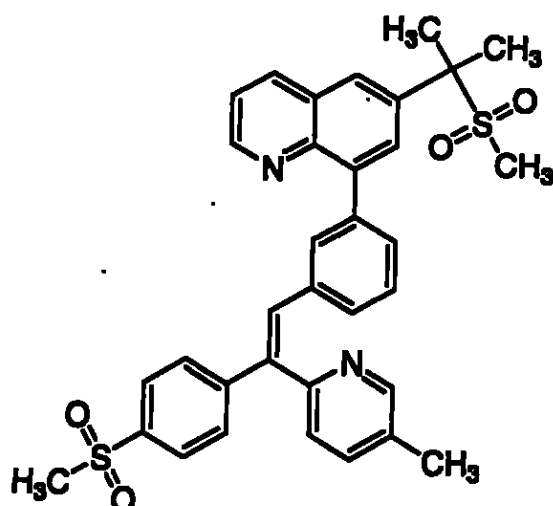
El compuesto del Ejemplo 39 se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 30 pero utilizando la cetona K10 en lugar de 4,4'-diclorobenzofenona y empleando el bencilfosfonato P3 en lugar del P2 como los materiales de partida.

RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6): δ 8,90 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 3H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 5H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33 (t, 1H) 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,86 (s, 6H).

EJEMPLOS 40 y 41

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-(3-{E/Z}-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina

**Ejemplo 40**



Ejemplo 41

Los compuestos de los Ejemplos 41 y 42 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 pero utilizando la bromoquinolina Q3 en lugar de la Q2 y empleando el borato B3 en lugar del borato B2.

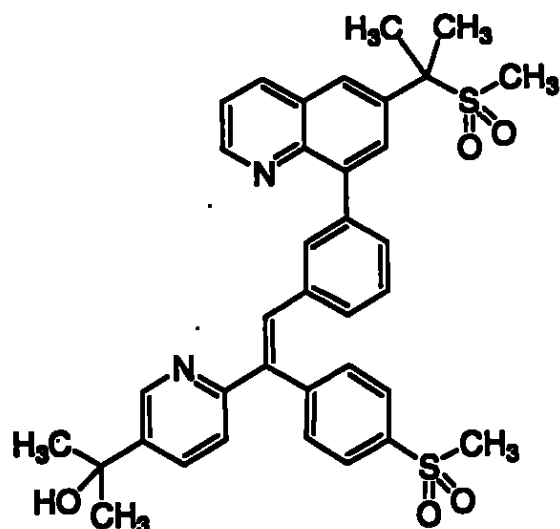
RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) isómero (E) (Ejemplo 40): δ 8,91 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,01-8,00 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,97 (s, 6H).

RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) isómero (Z) (Ejemplo 41): δ 8,88 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,61-7,55 (m, 5H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (s, 6H).

EJEMPLO 42

2-(6-((E)-2-(3-(6-[1-metil-1-(metilsulfonyl)etil]-8-quinolinil)fenil)-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil)-3-piridinil)-2-propanol

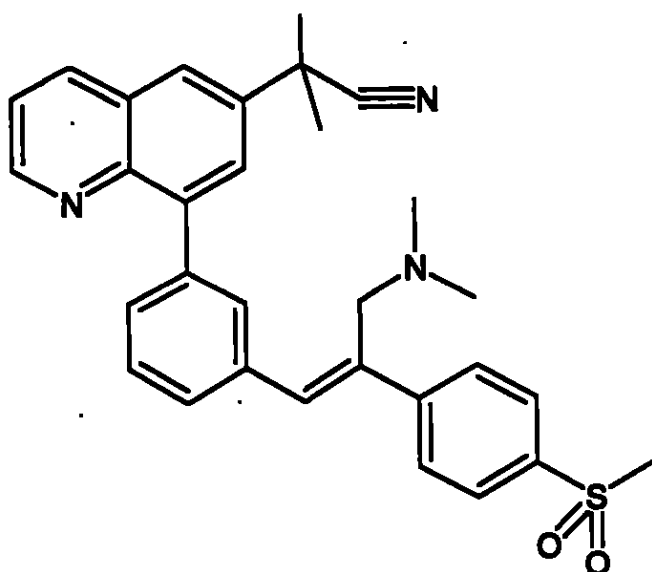
724



El compuesto del Ejemplo 42 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 pero utilizando la bromoquinolina Q3 en lugar de la Q2 y usando el borato B4 en lugar del borato B2.

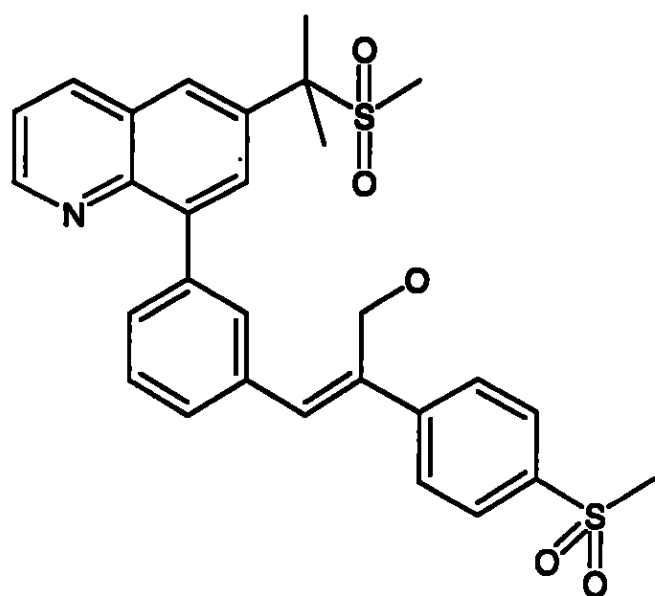
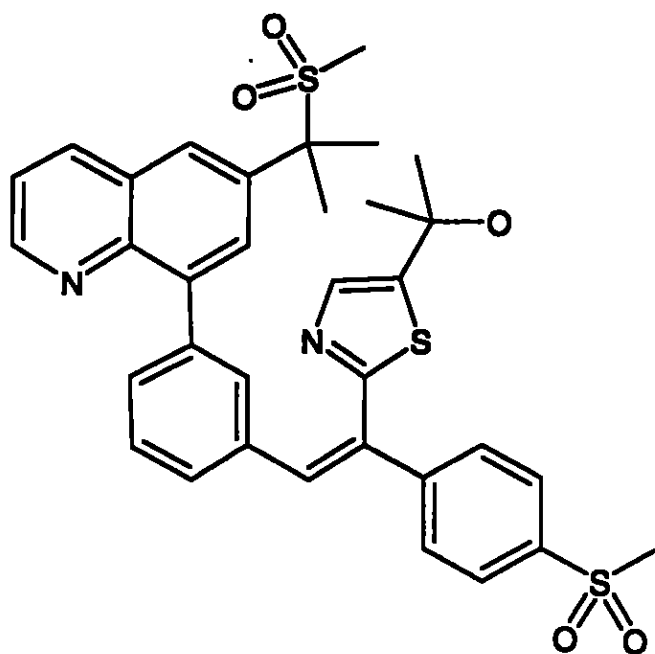
RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8,91 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58-7,54 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,56 (s, 6H).

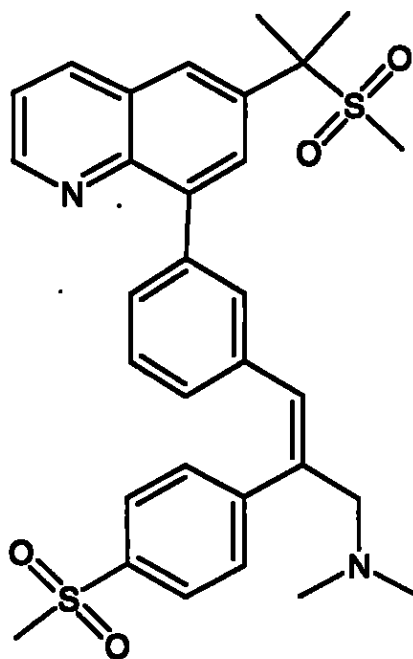
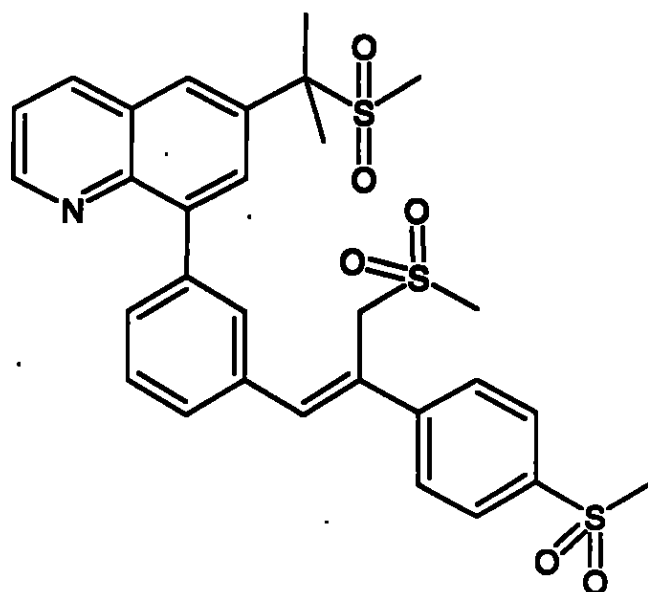
EJEMPLO 43

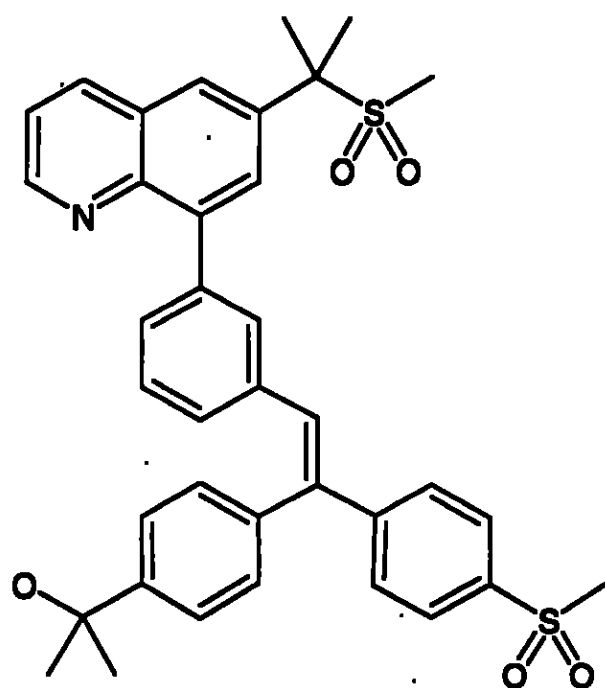
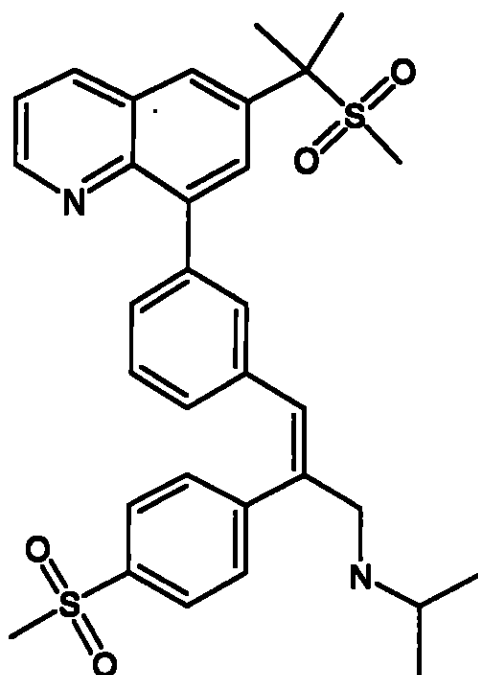


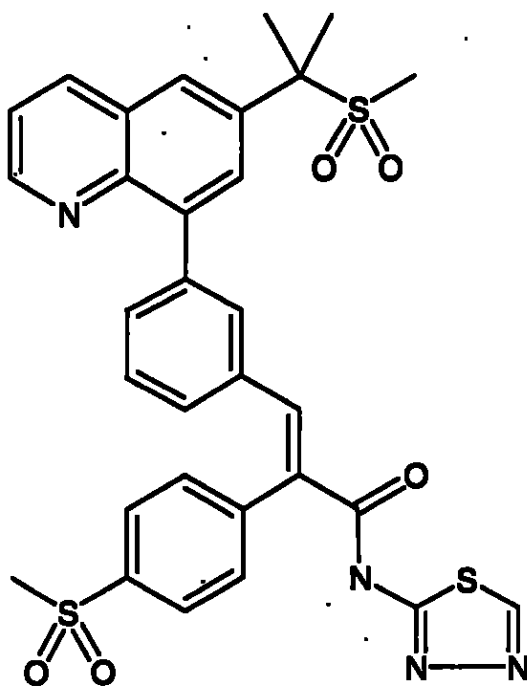
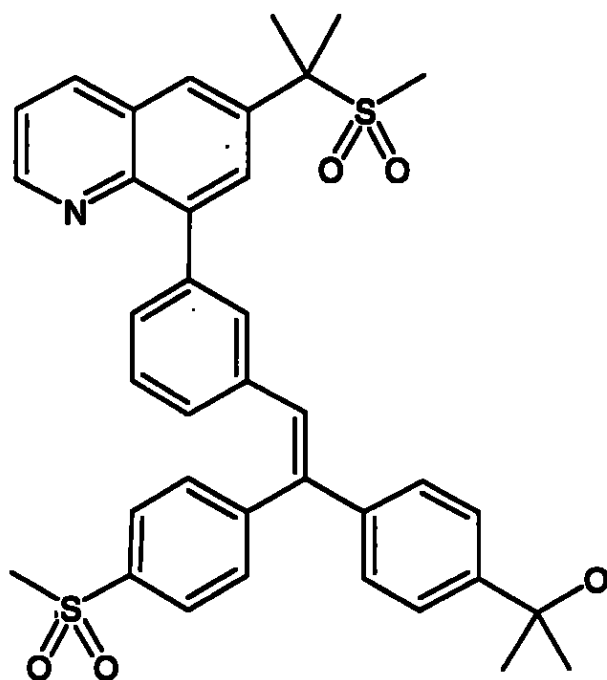
El compuesto del Ejemplo 43 se preparó siguiendo el procedimiento descrito previamente para los Ejemplos 14 y 15 pero utilizando el aril bromuro AB6 en lugar del AB5 y la bromoquinolina Q5 en lugar de la Q3 como los materiales de partida.

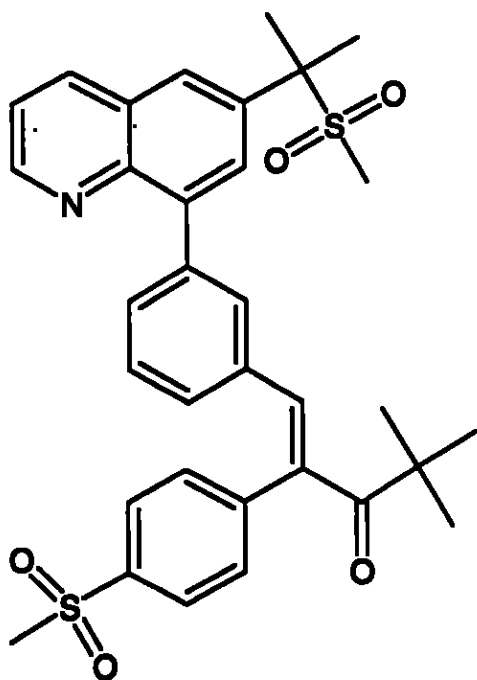
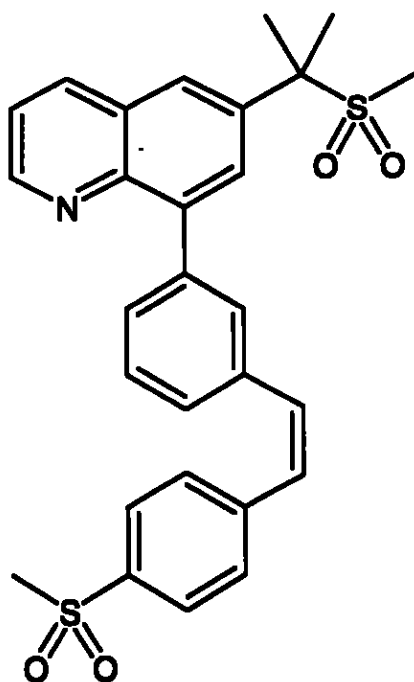
A continuación se presentan Ejemplos adicionales:

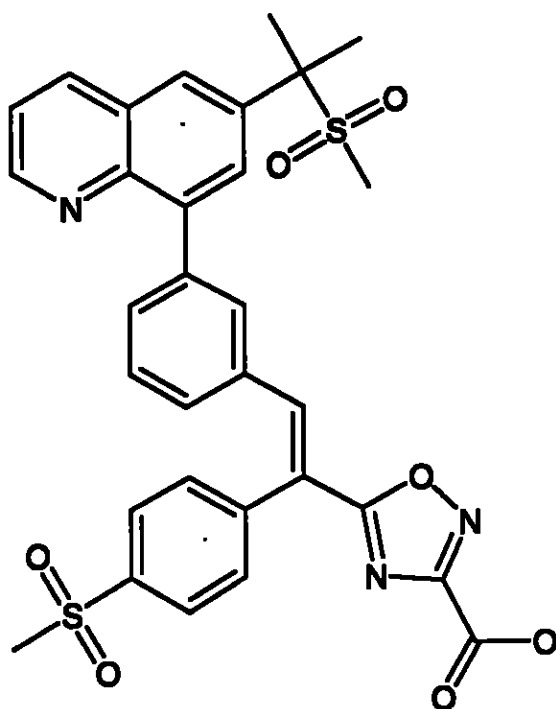
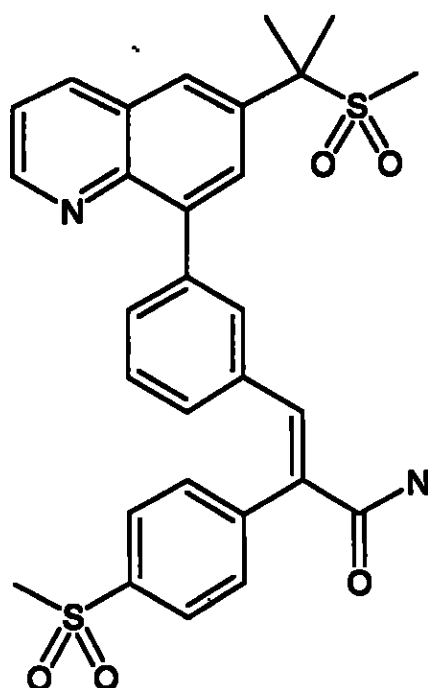


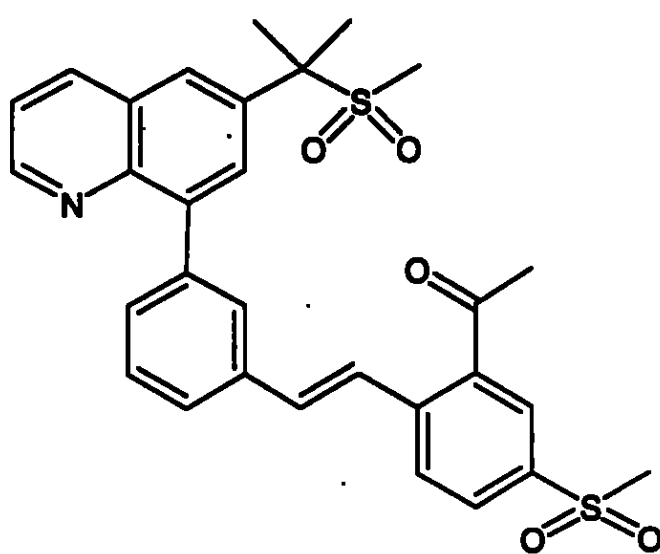
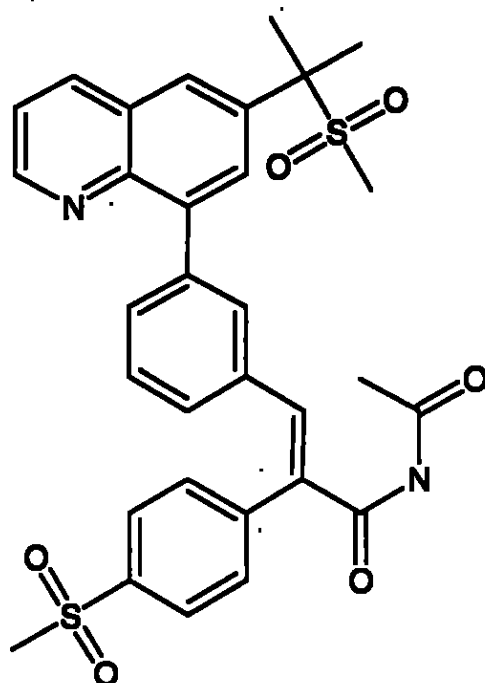


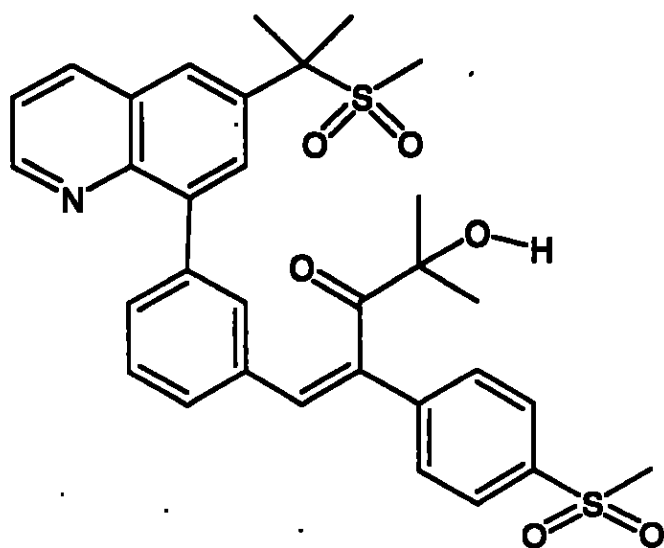
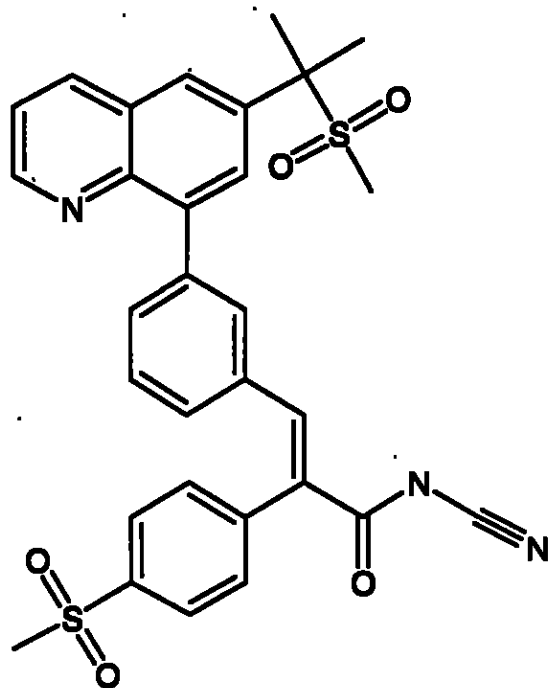


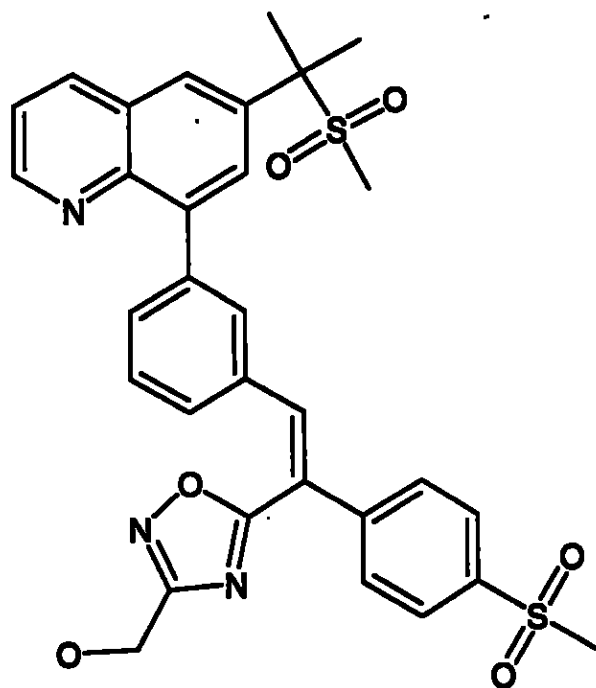
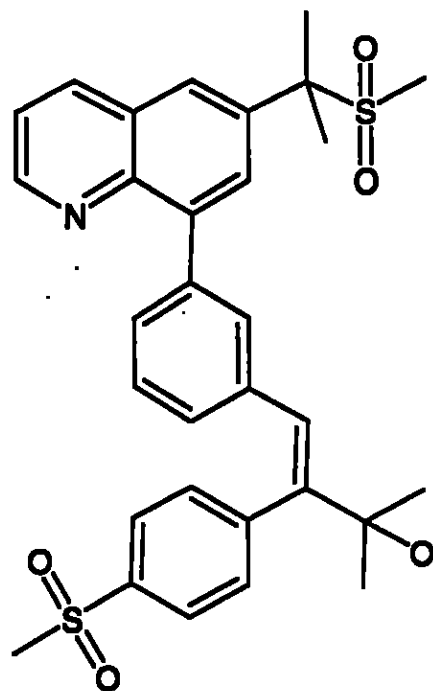


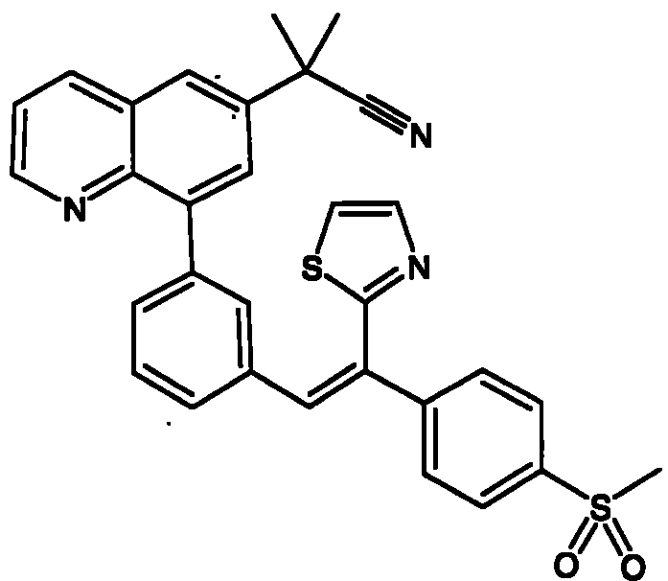
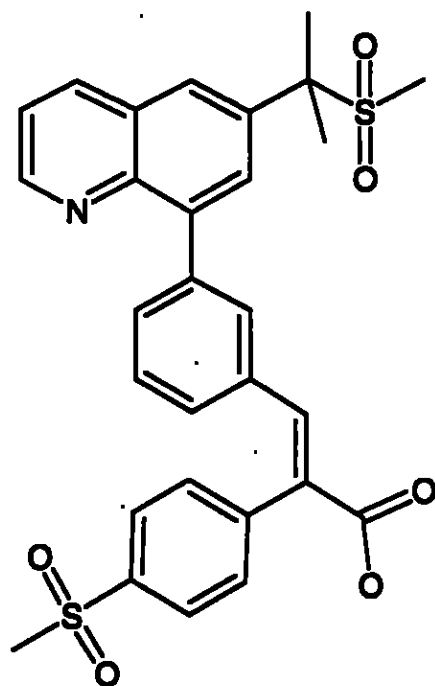


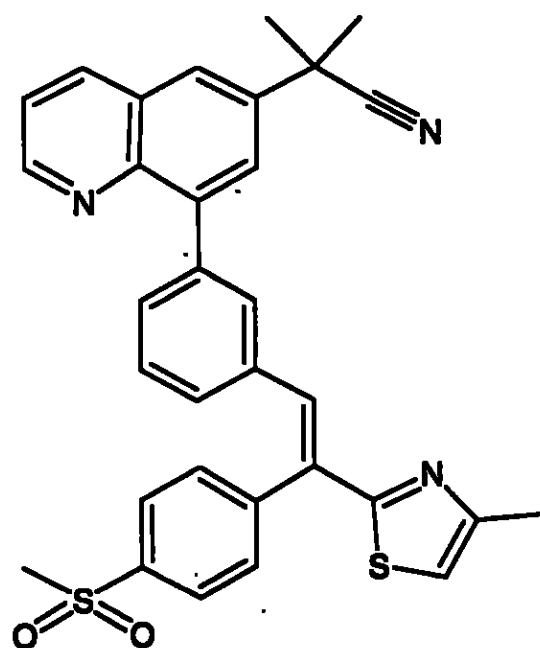
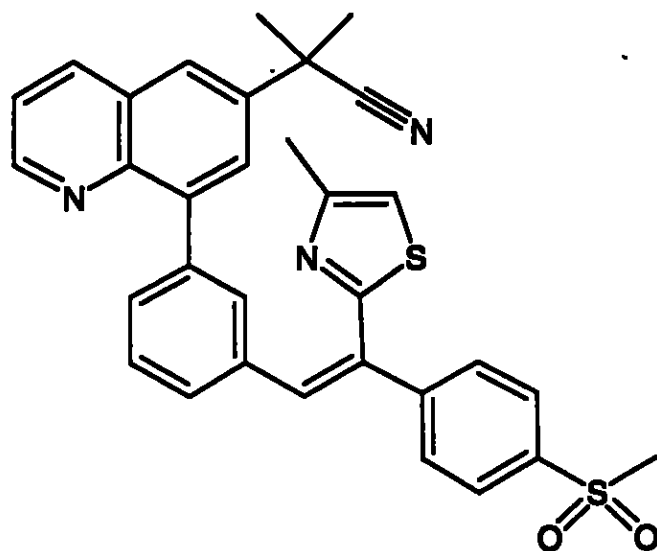


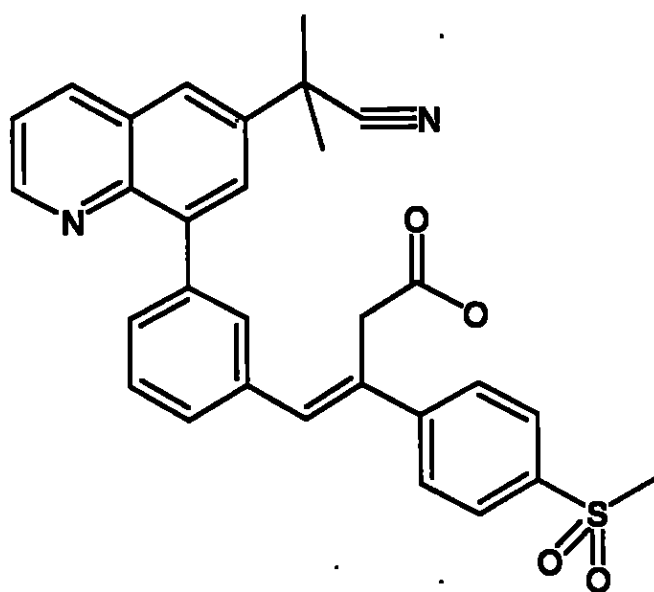
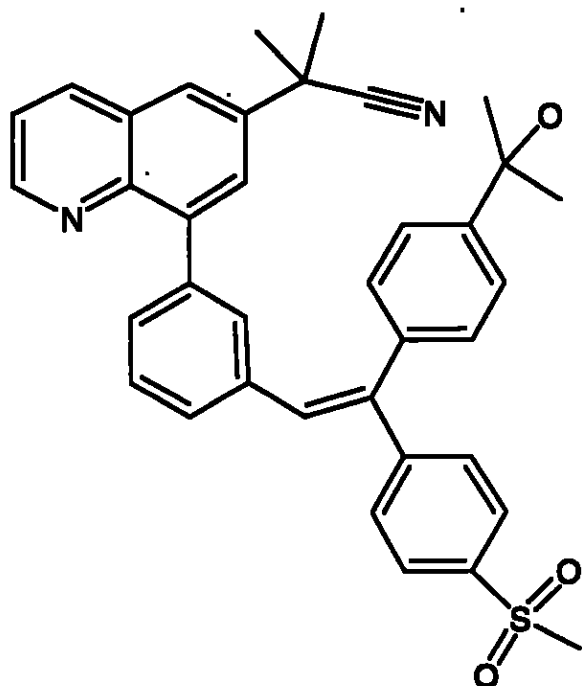


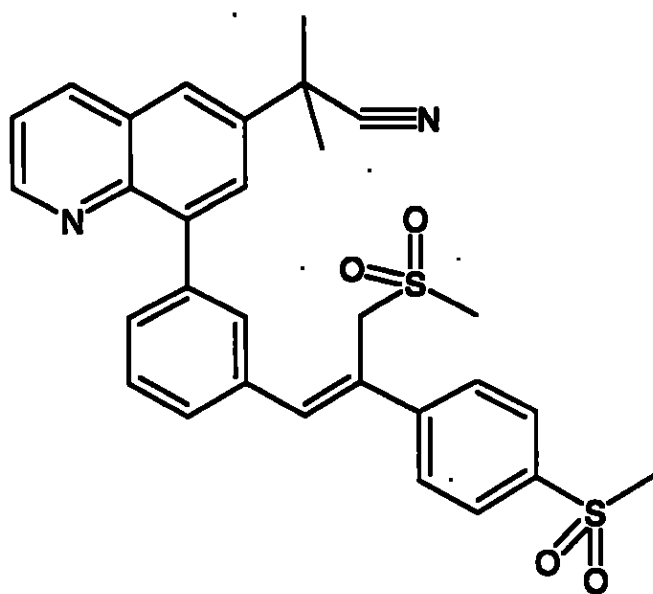
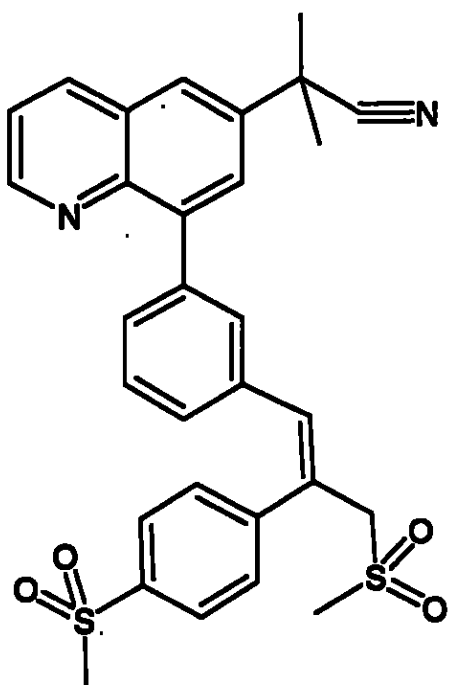


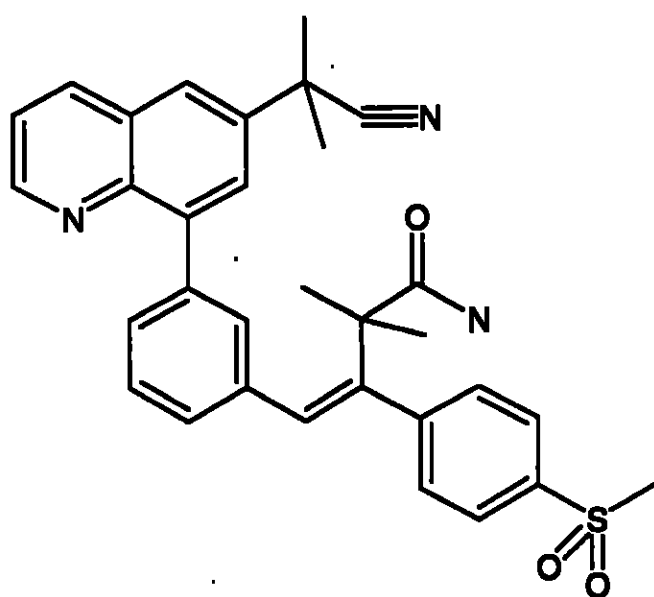
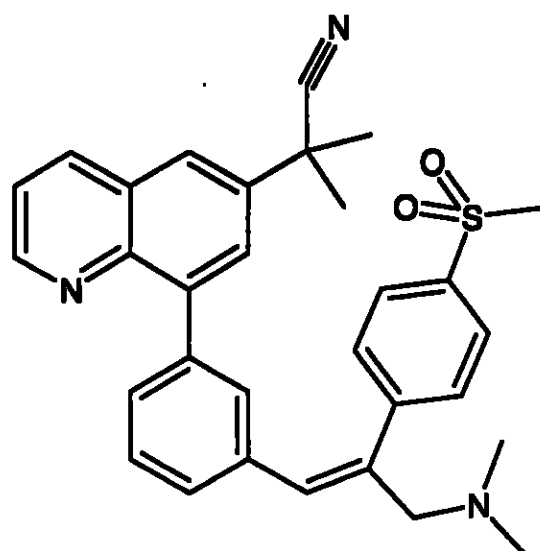




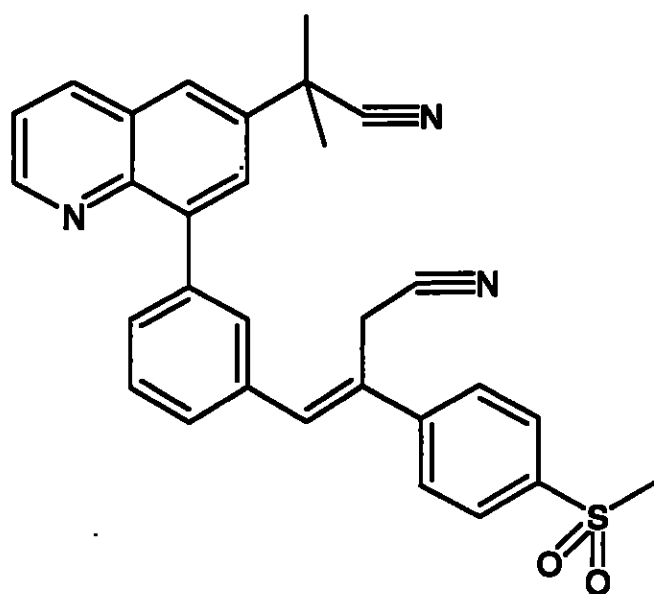
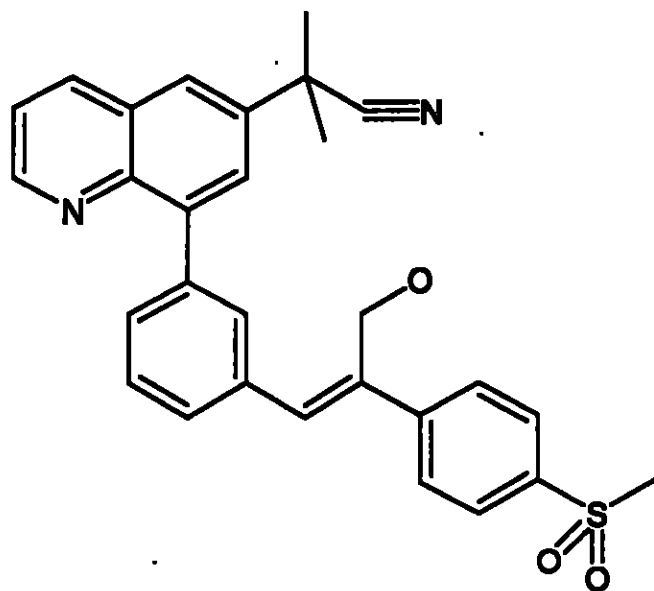


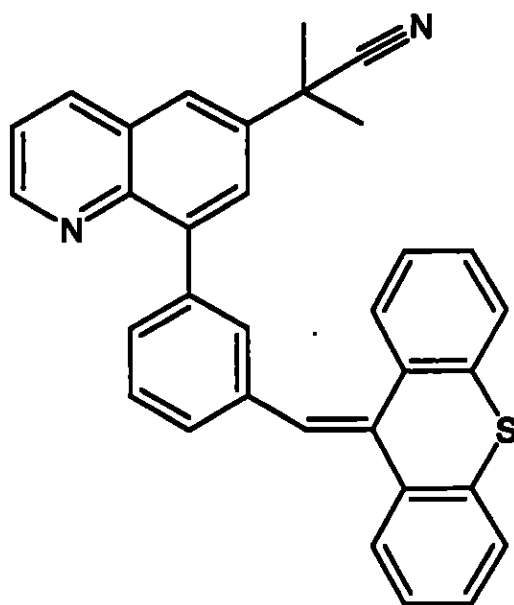
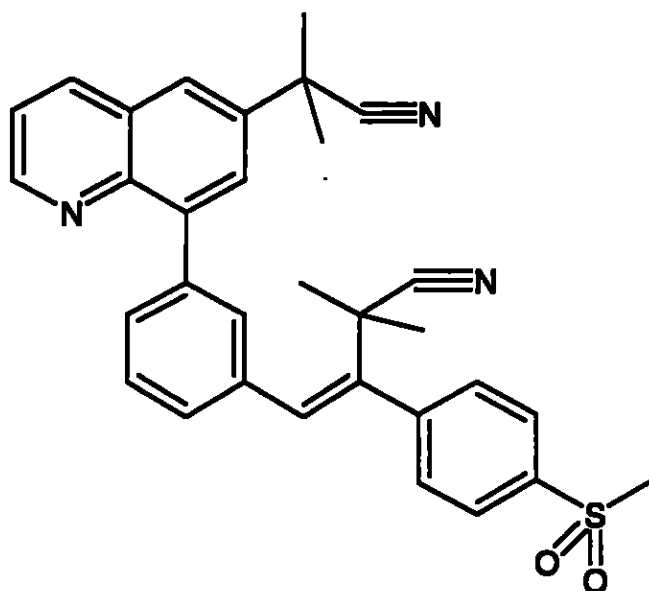


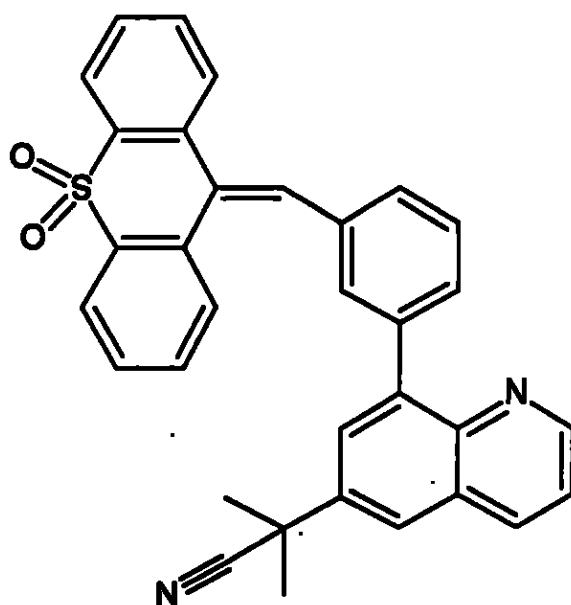
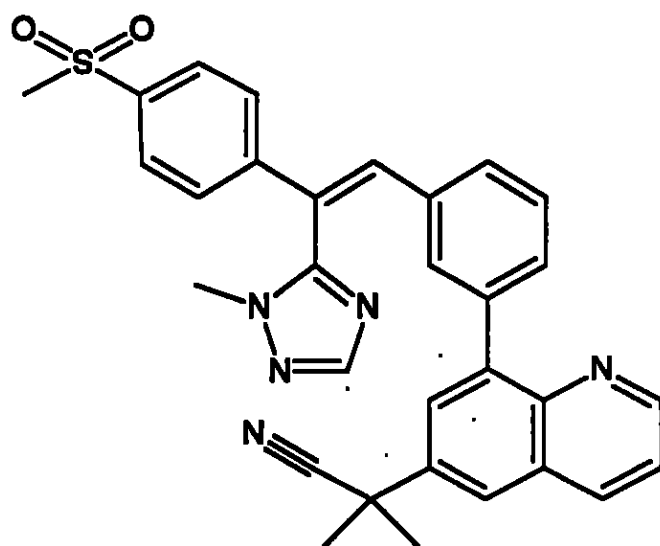


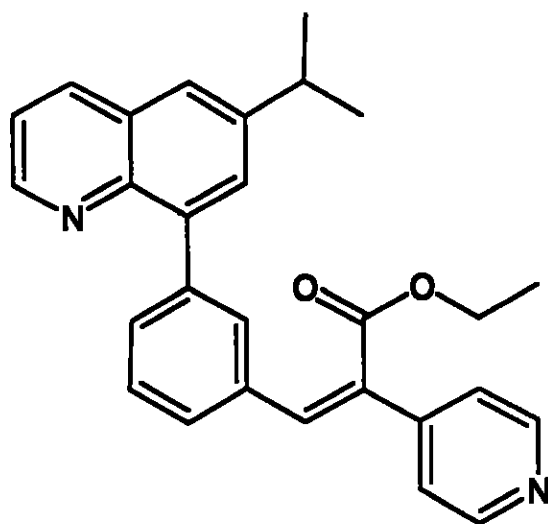
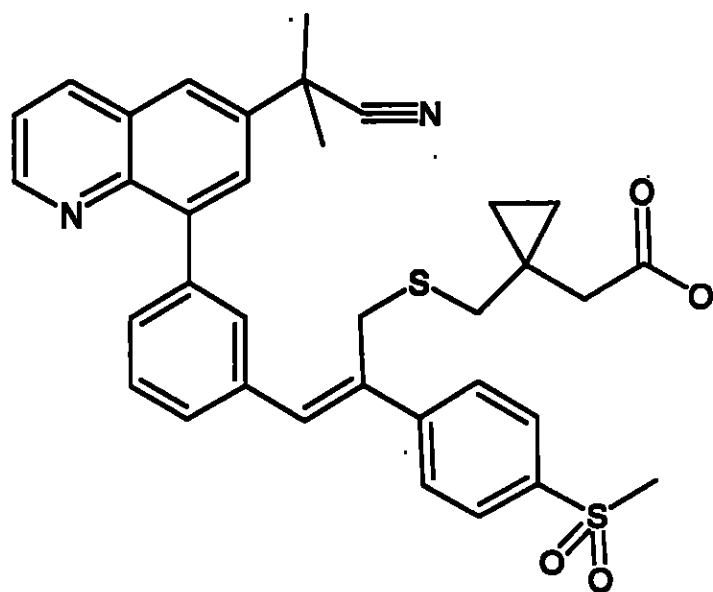


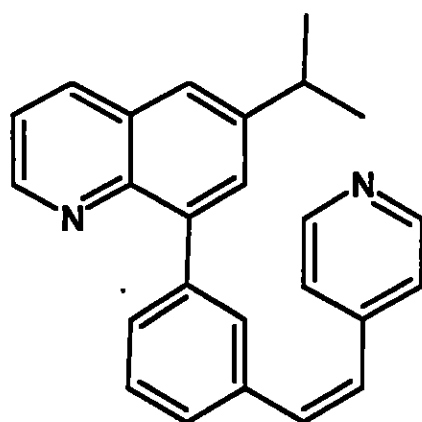
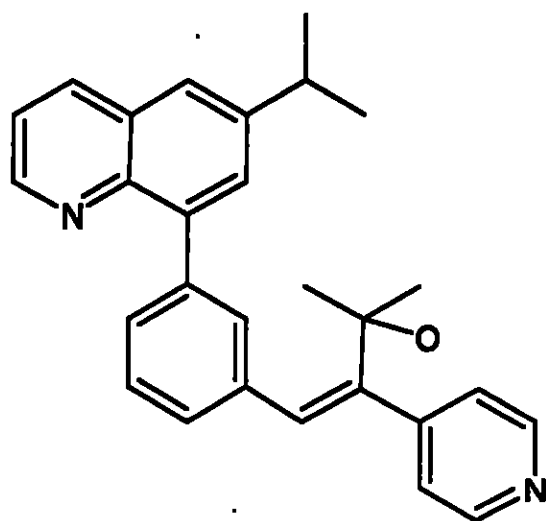
140

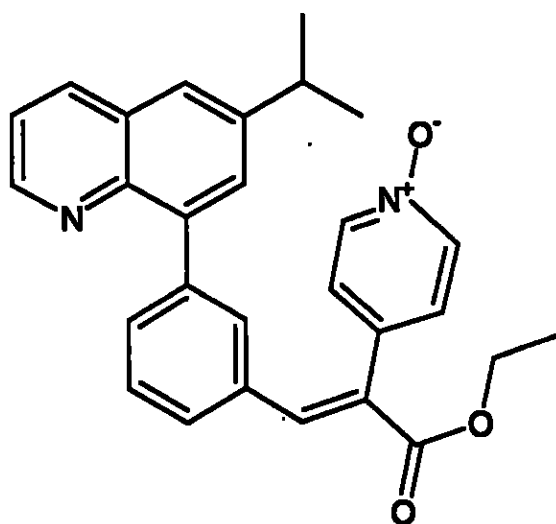
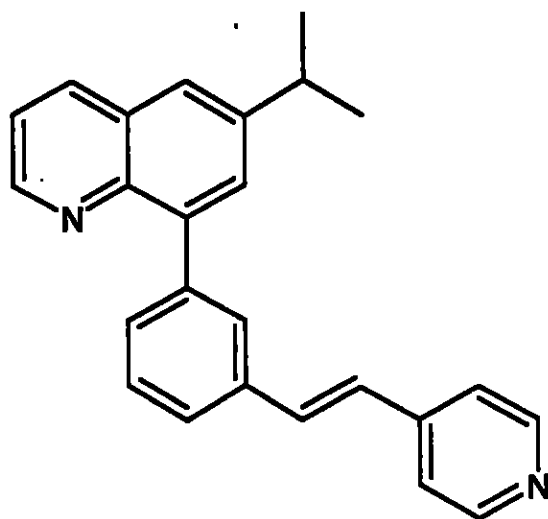


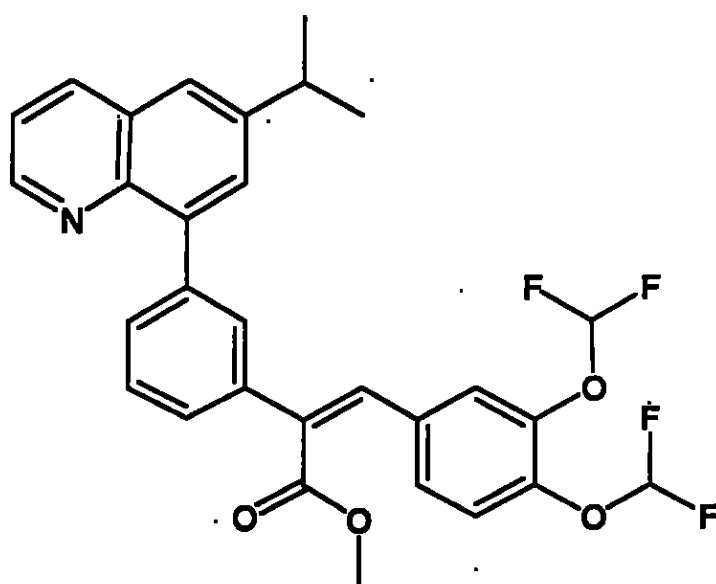
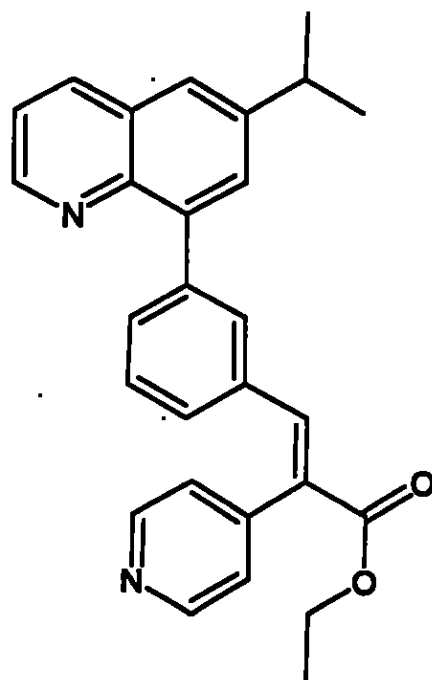


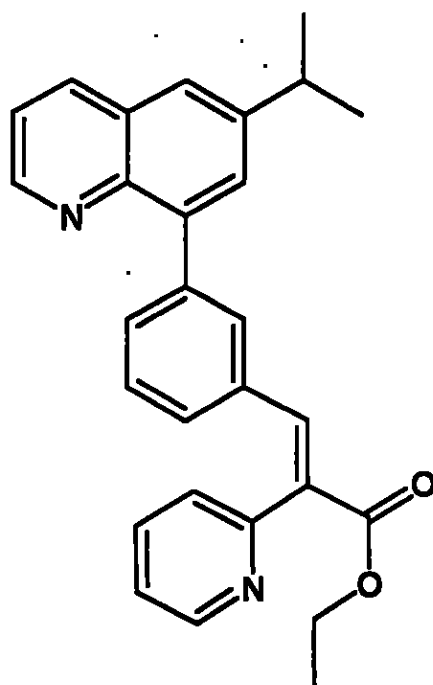
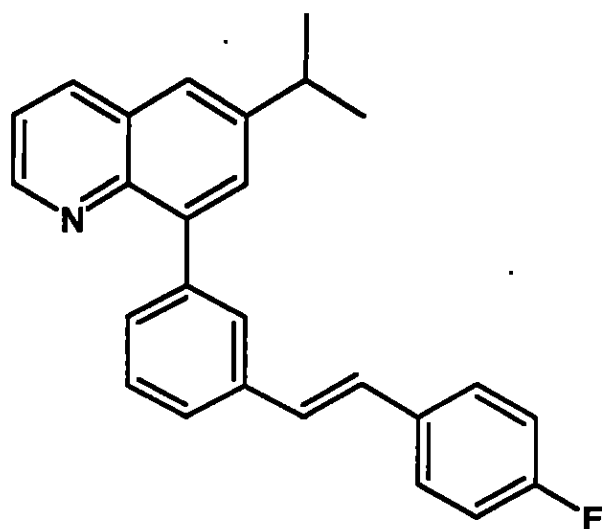


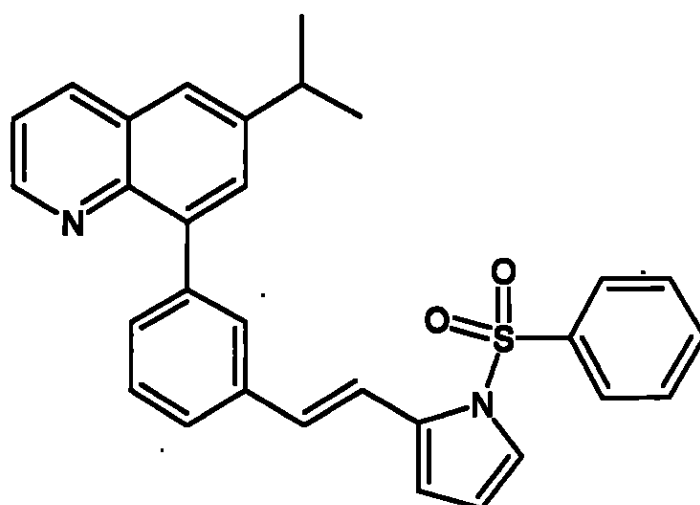
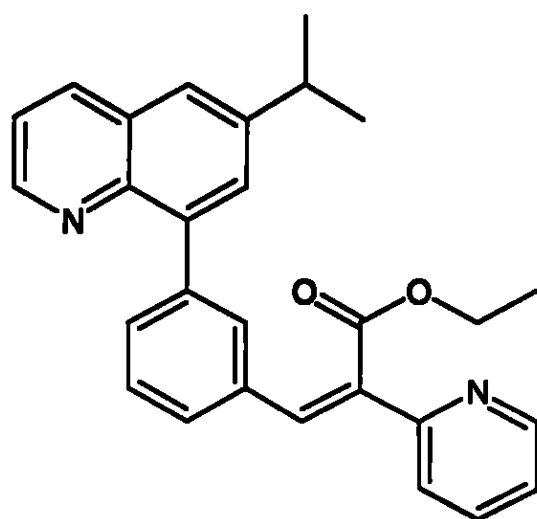


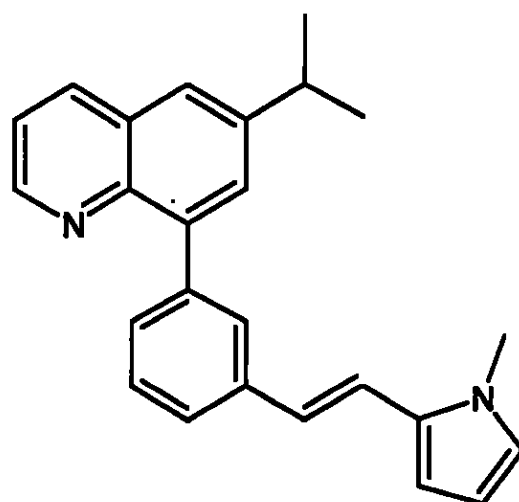
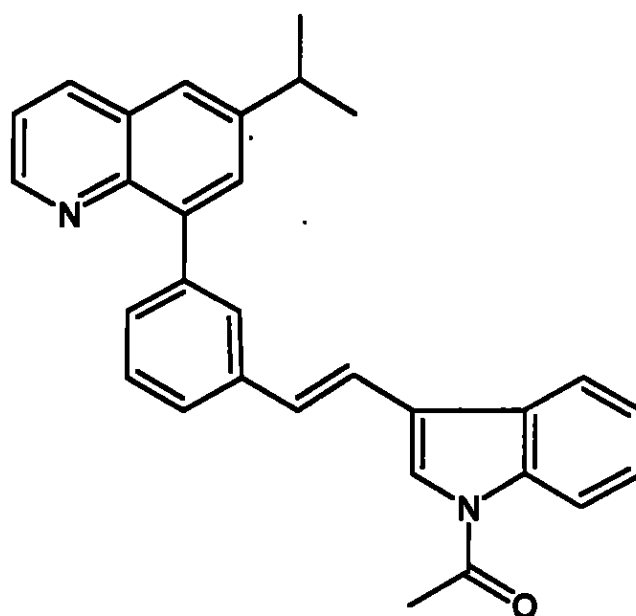


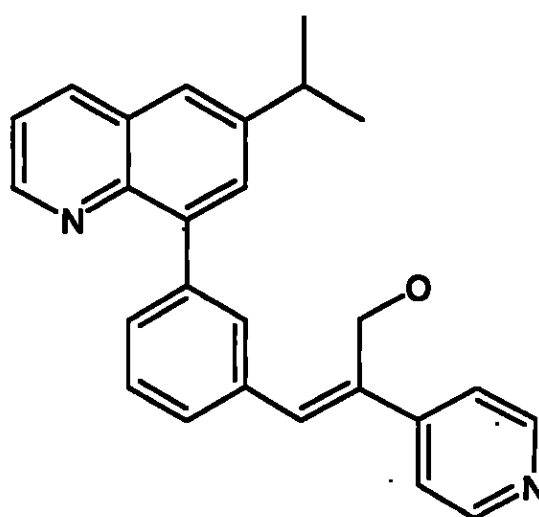
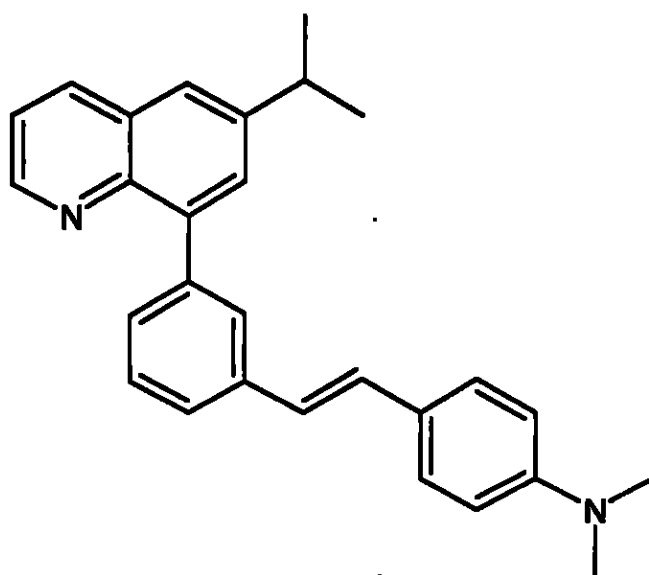


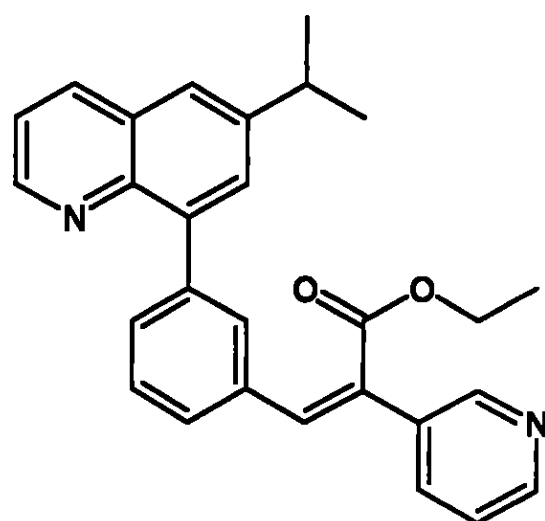
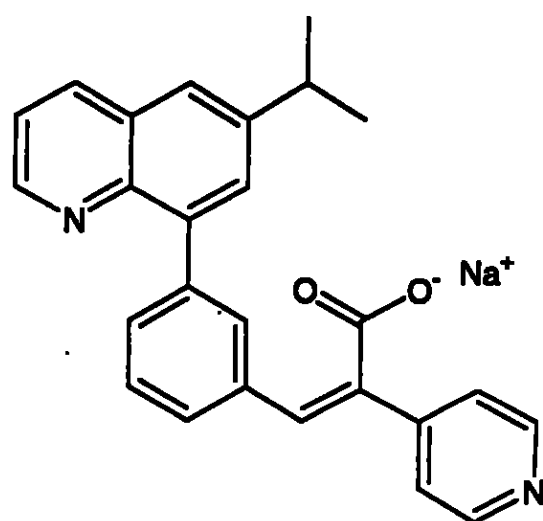


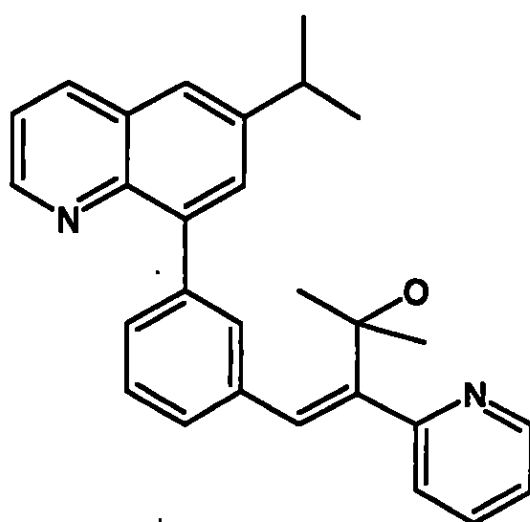
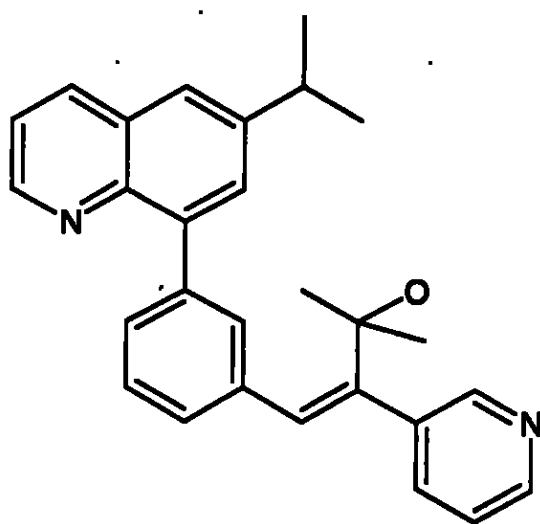


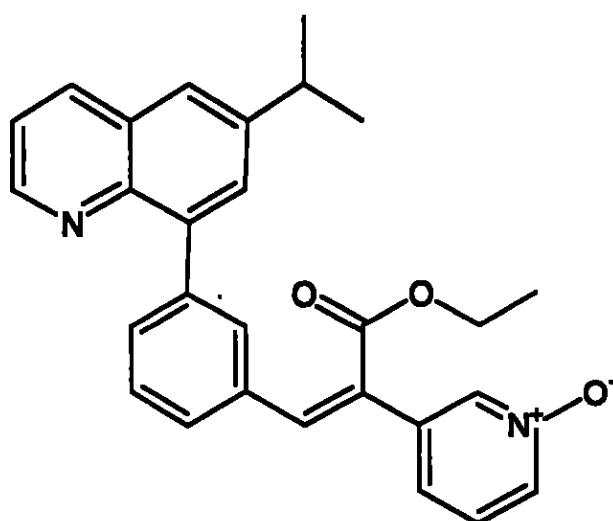
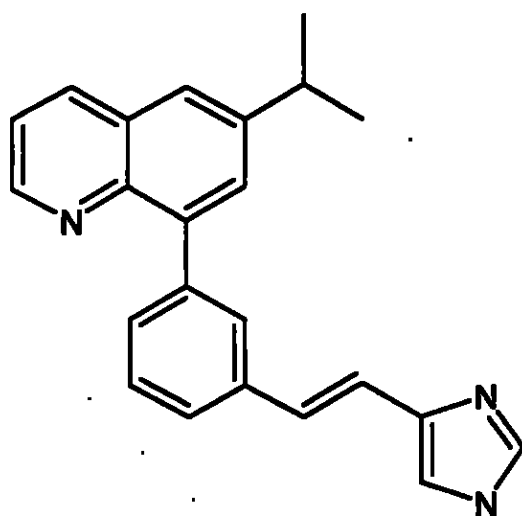


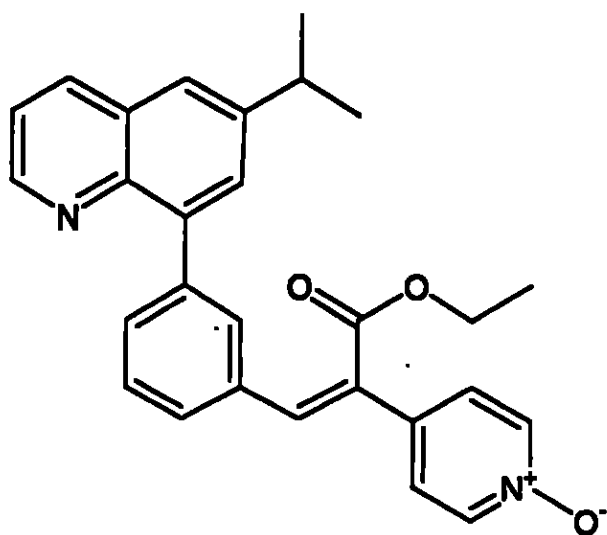
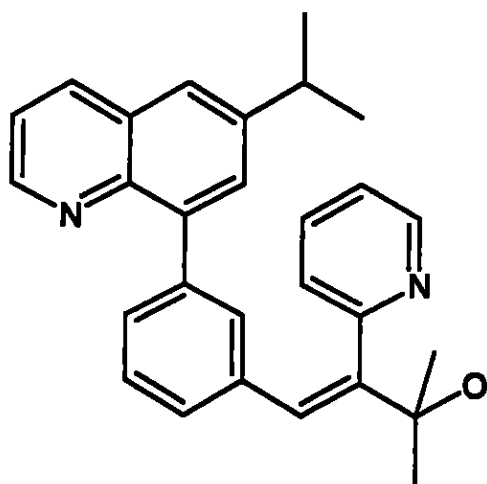


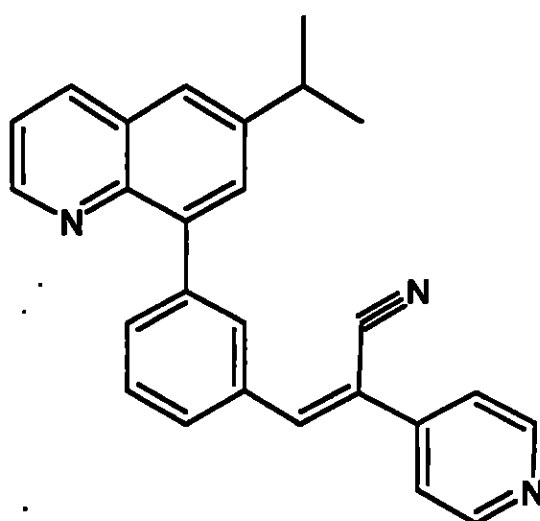
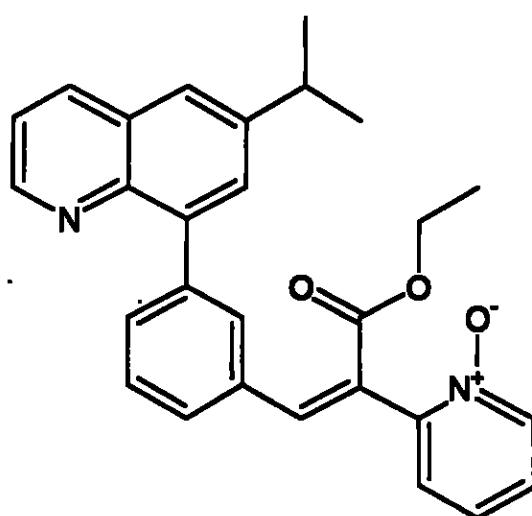


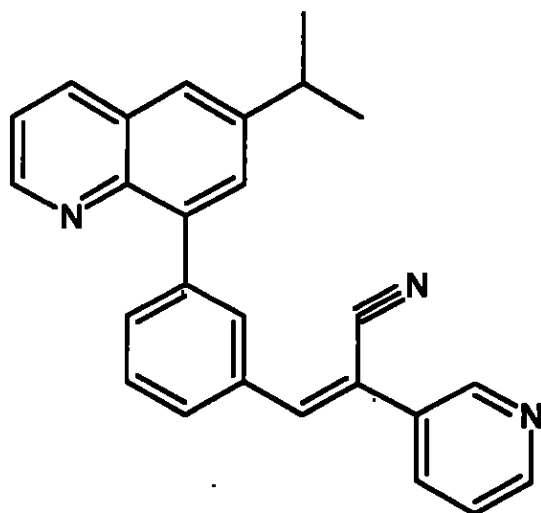
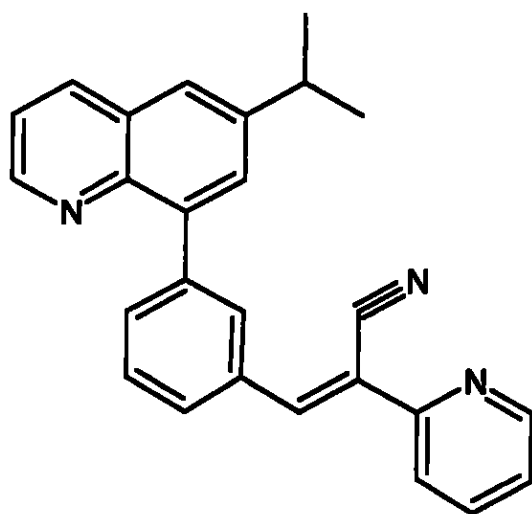


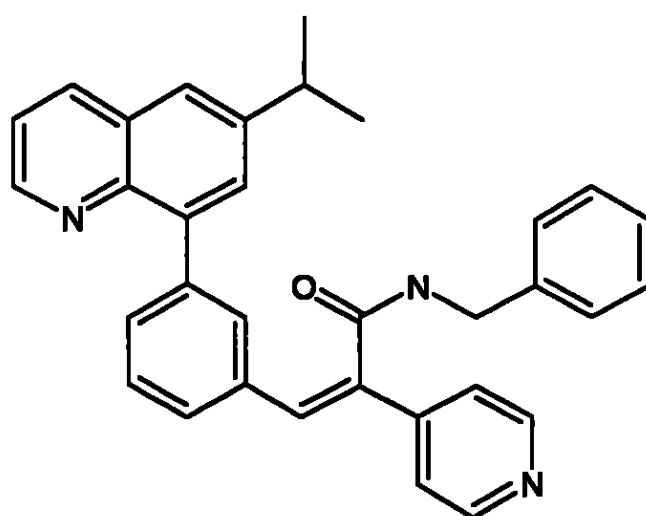
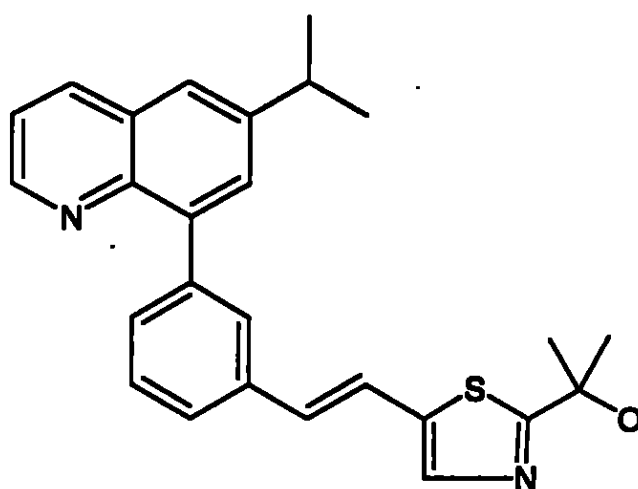


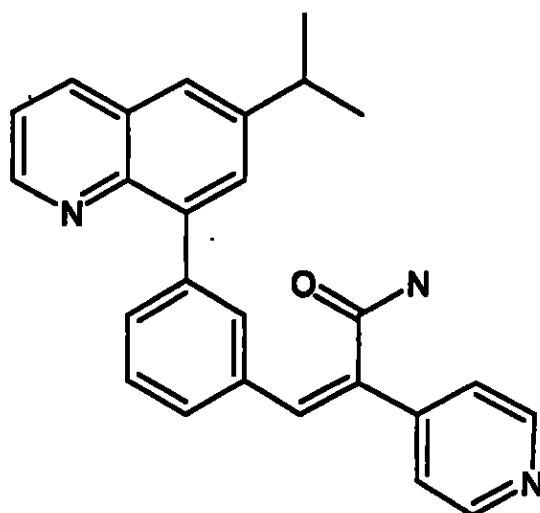
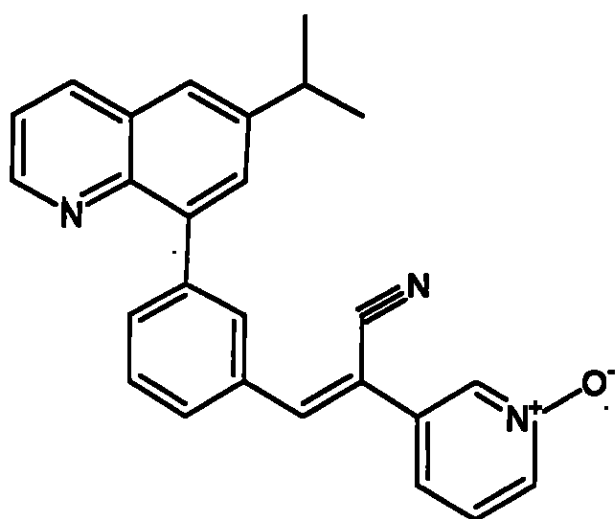


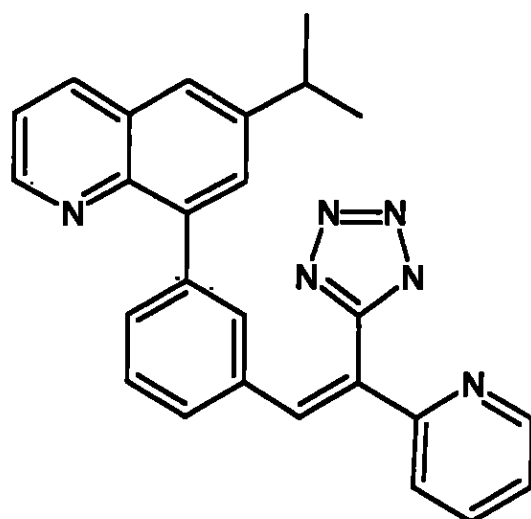
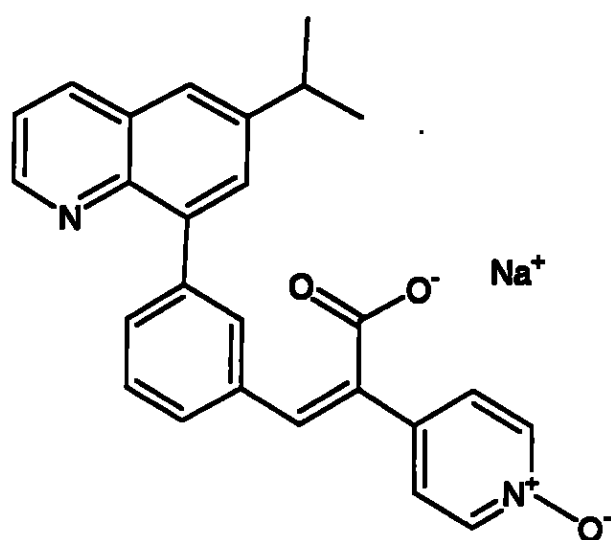


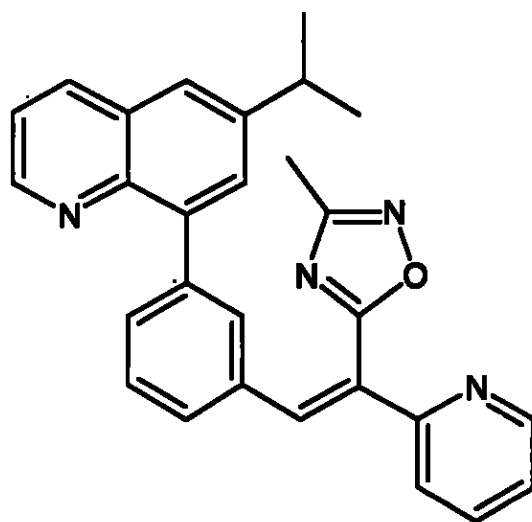
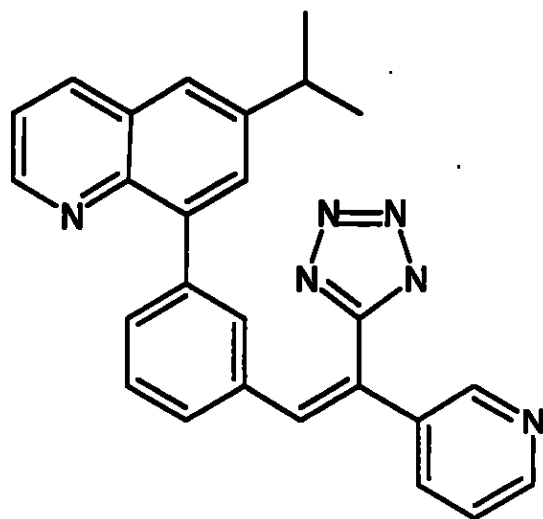


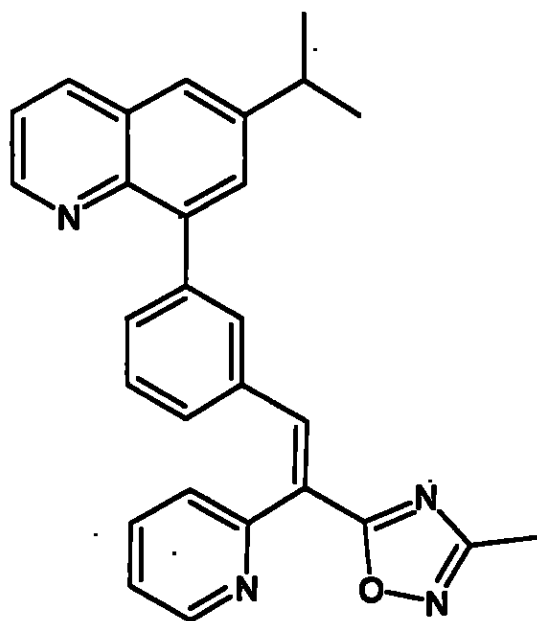
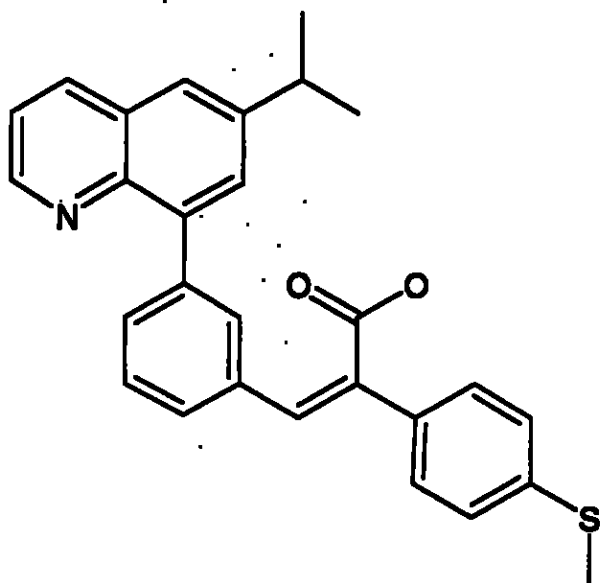


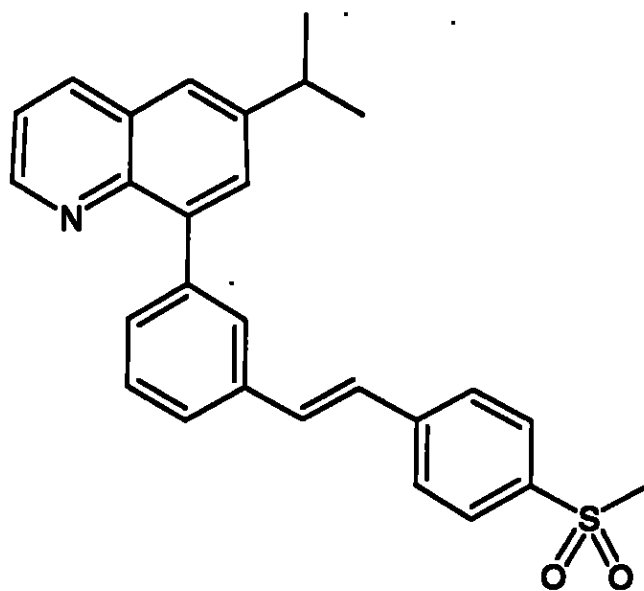
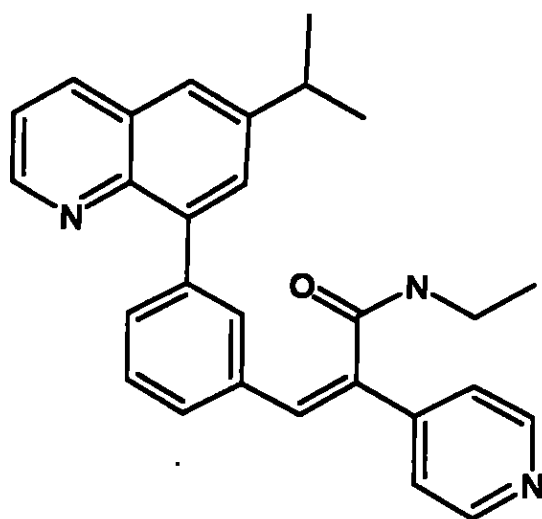


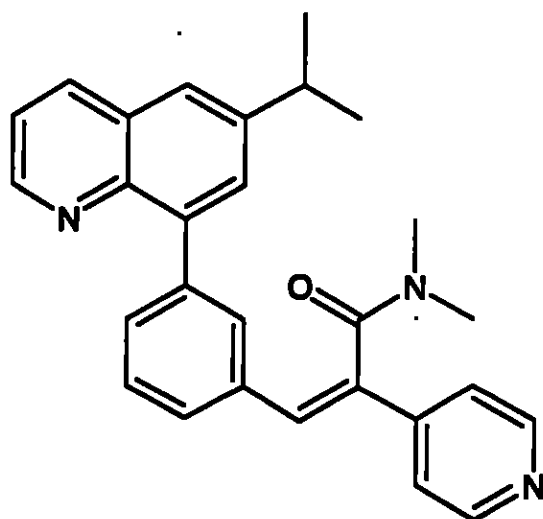
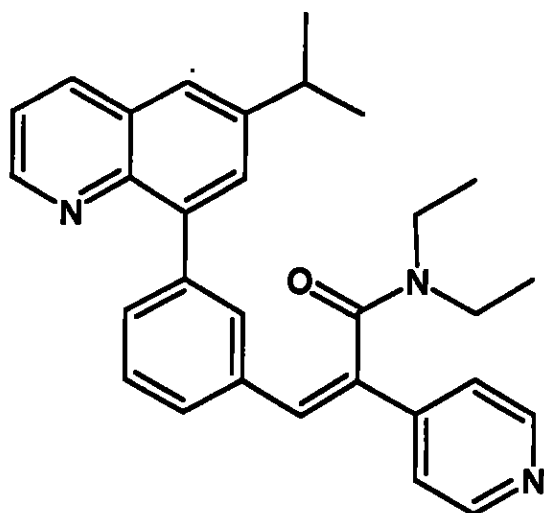


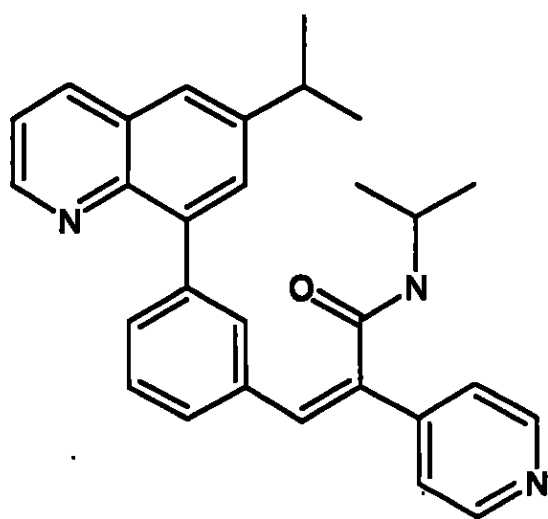
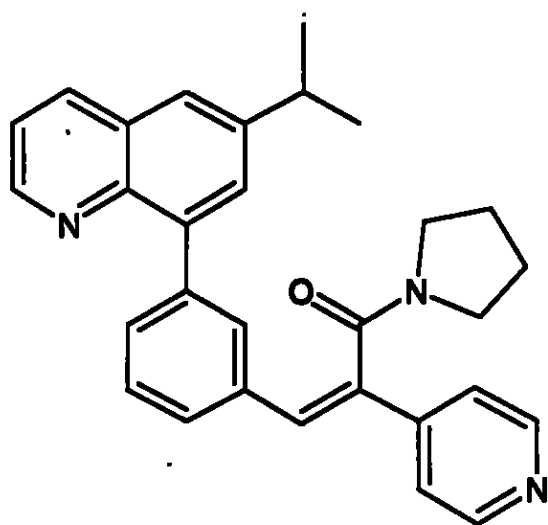


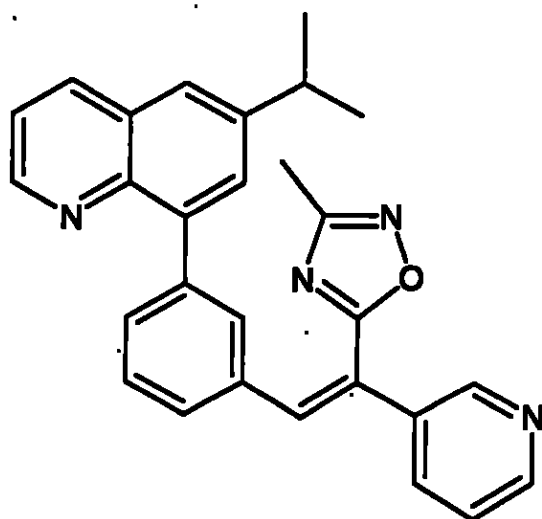
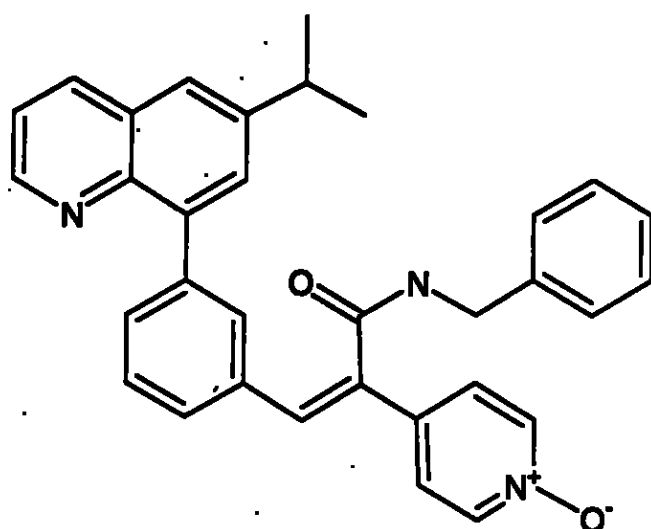


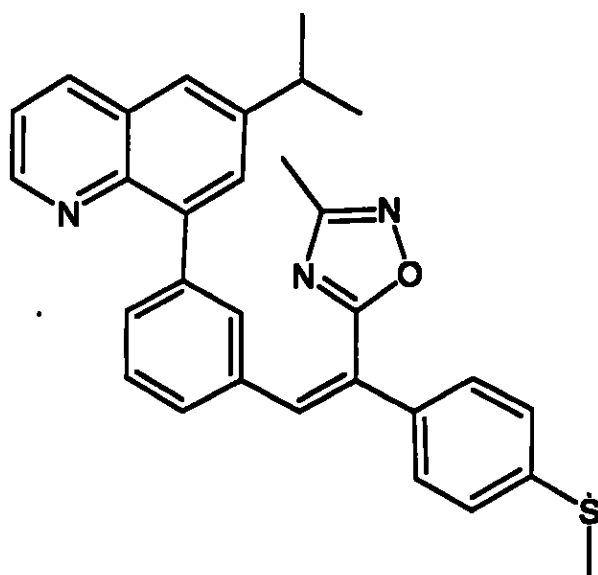
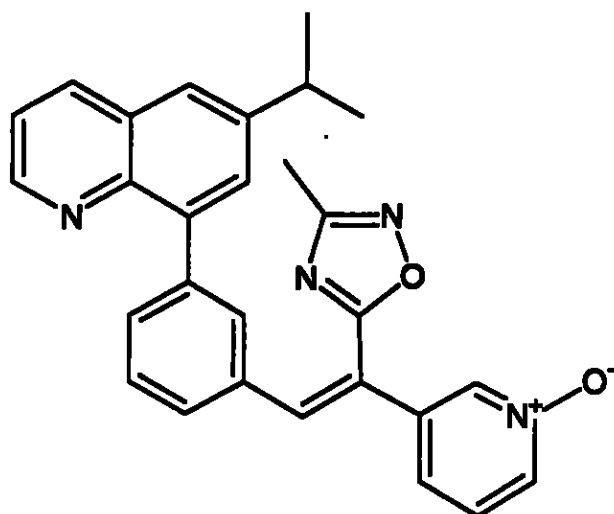


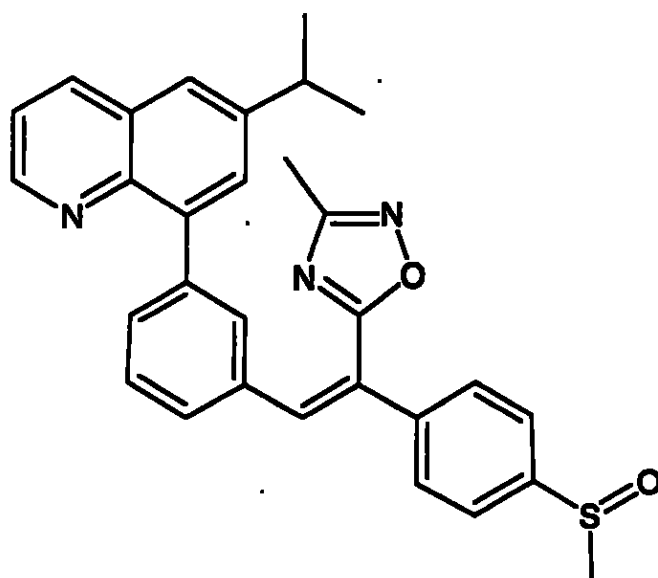
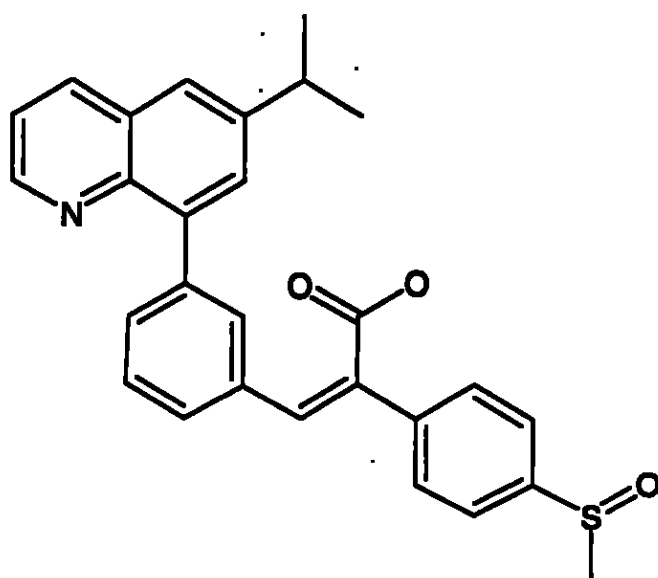


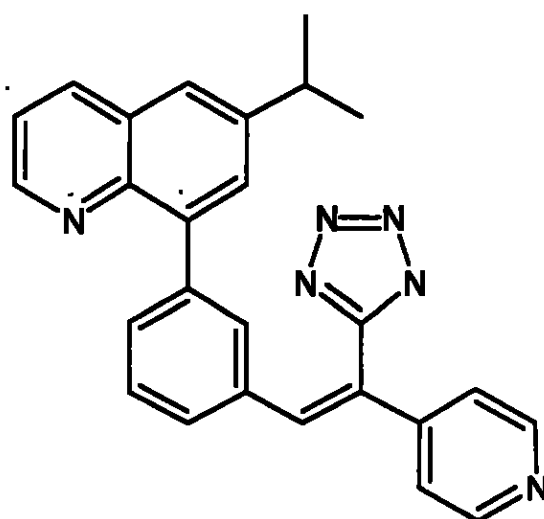
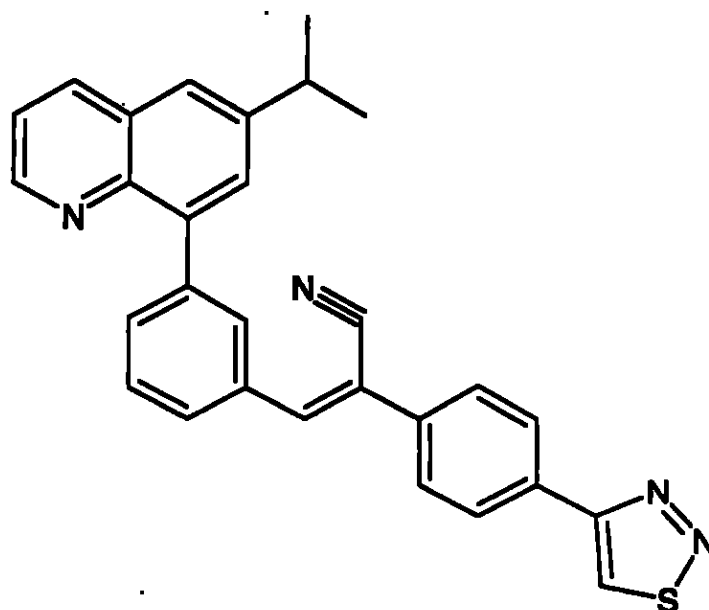


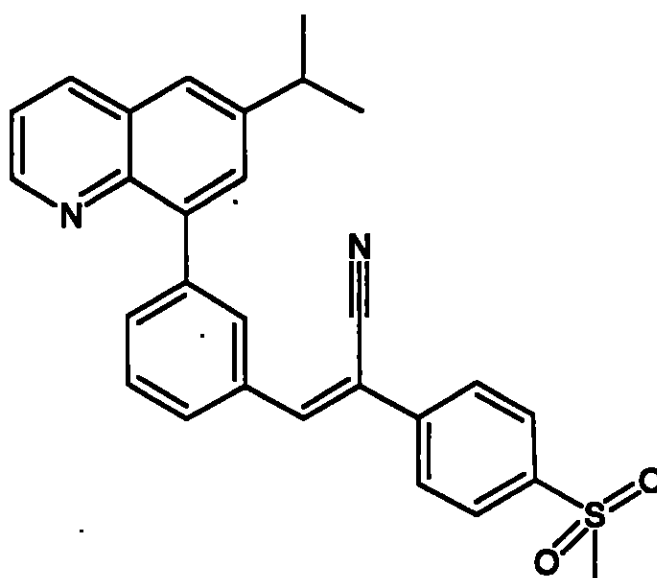
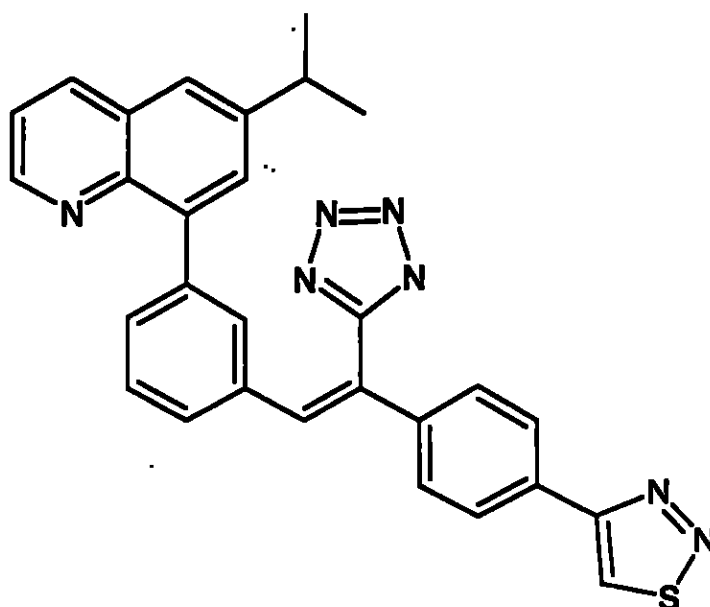




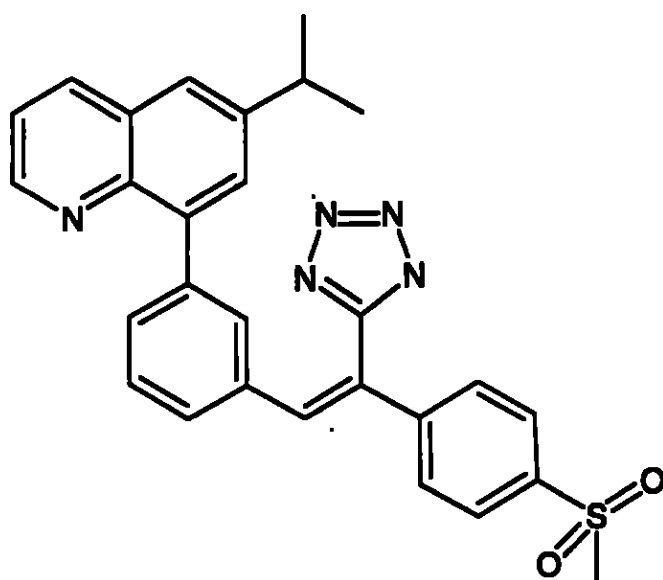
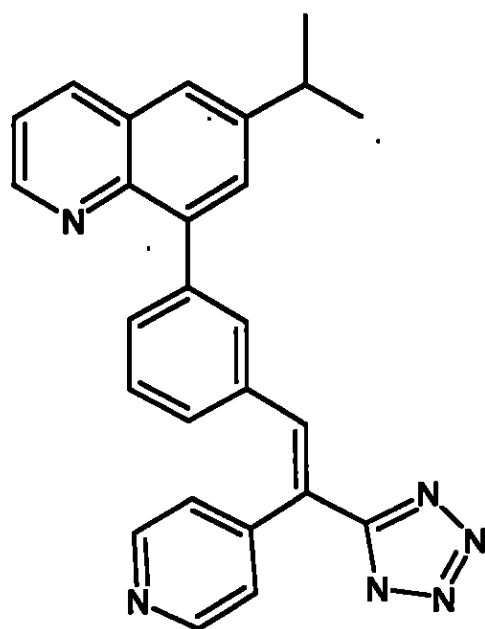


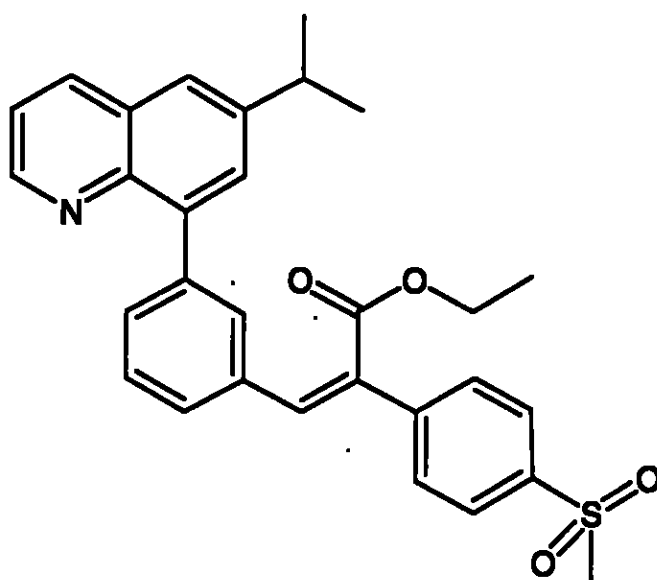
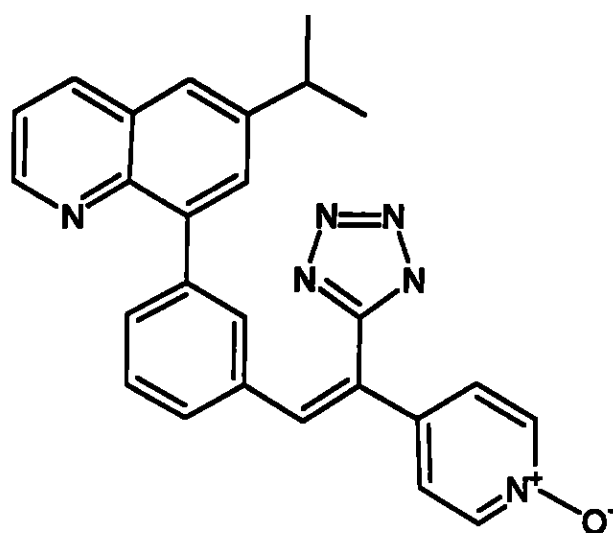


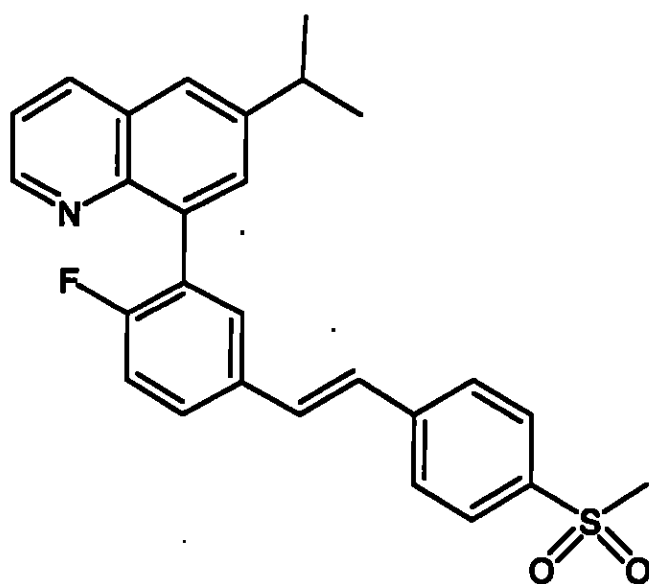
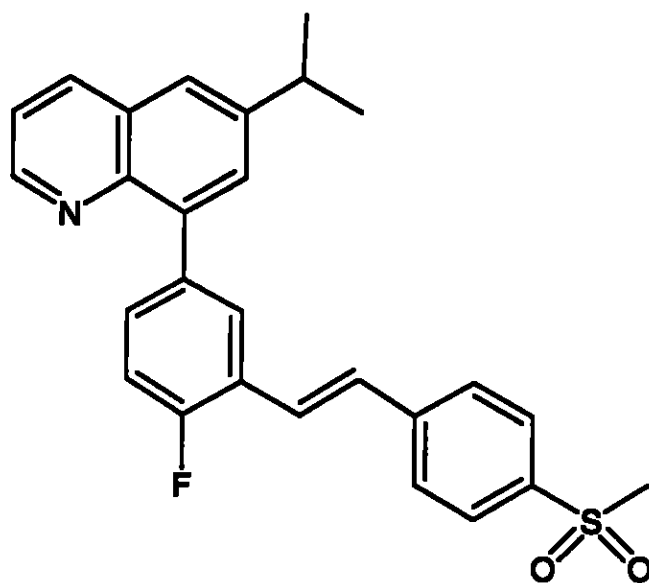


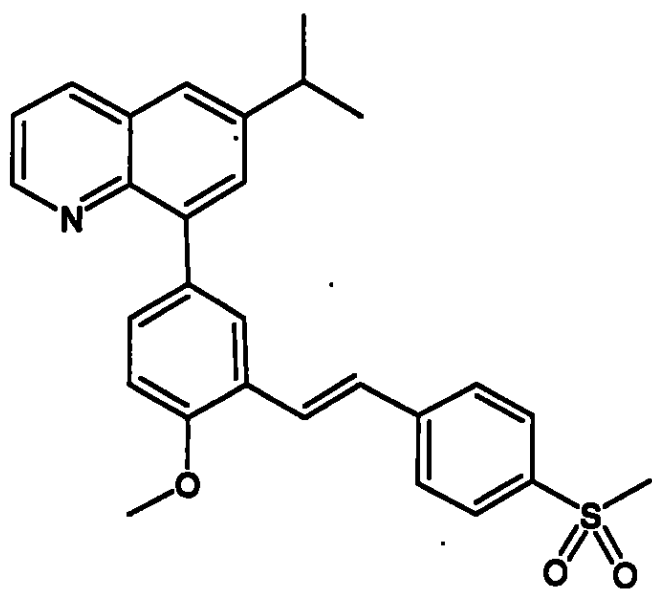
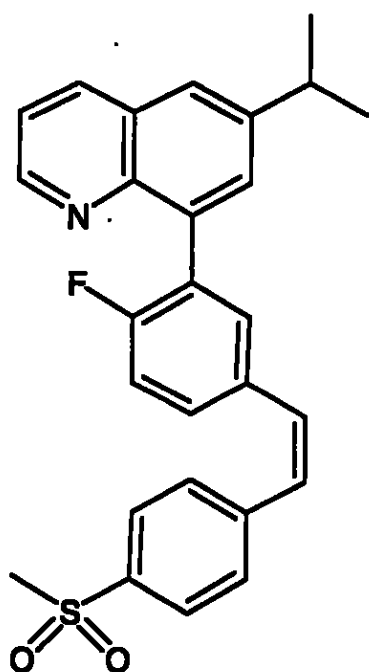


770

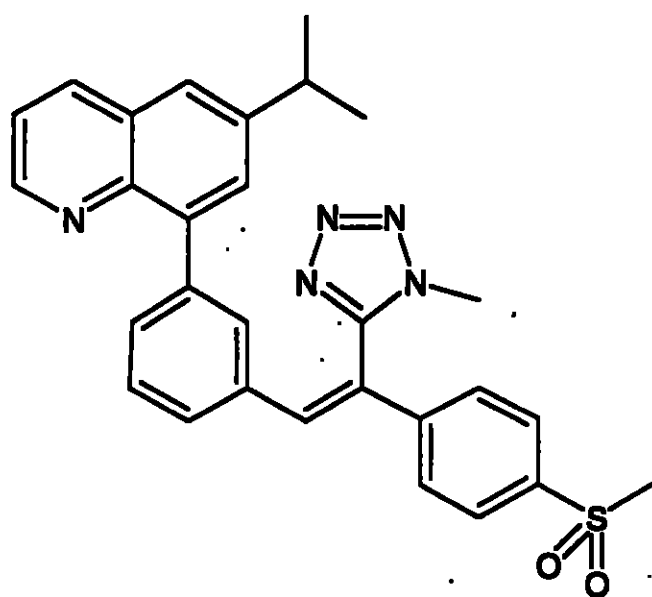
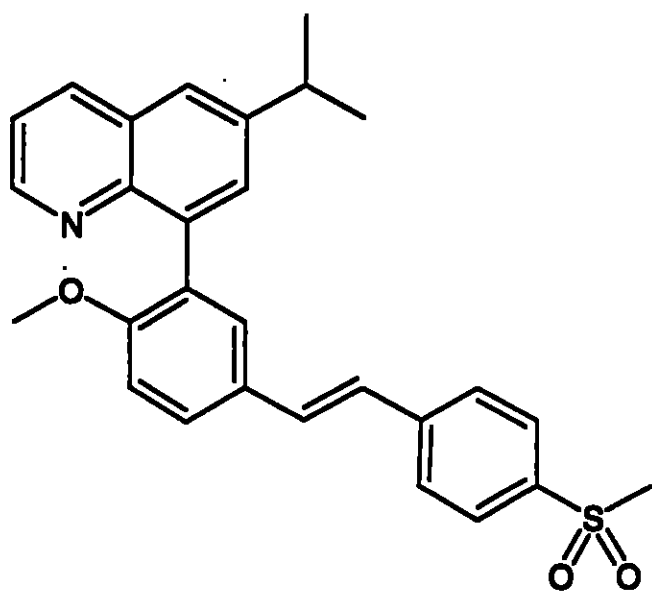


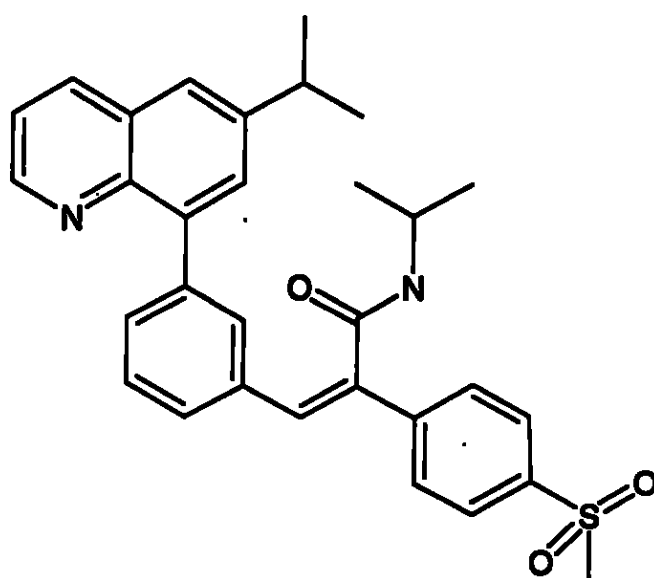
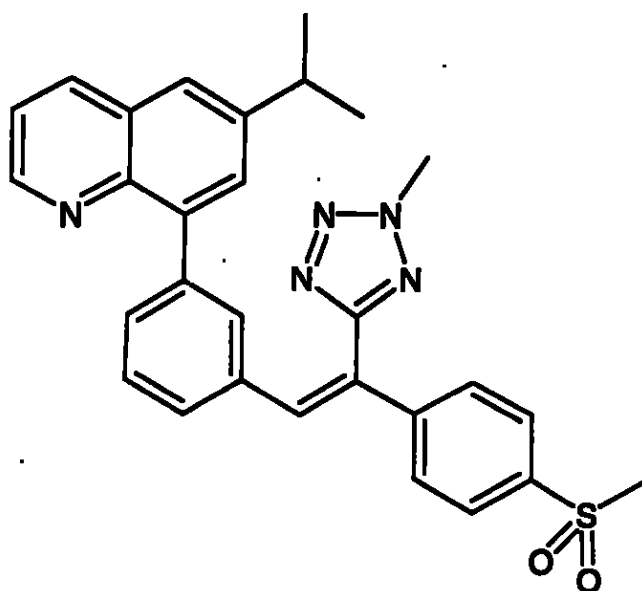


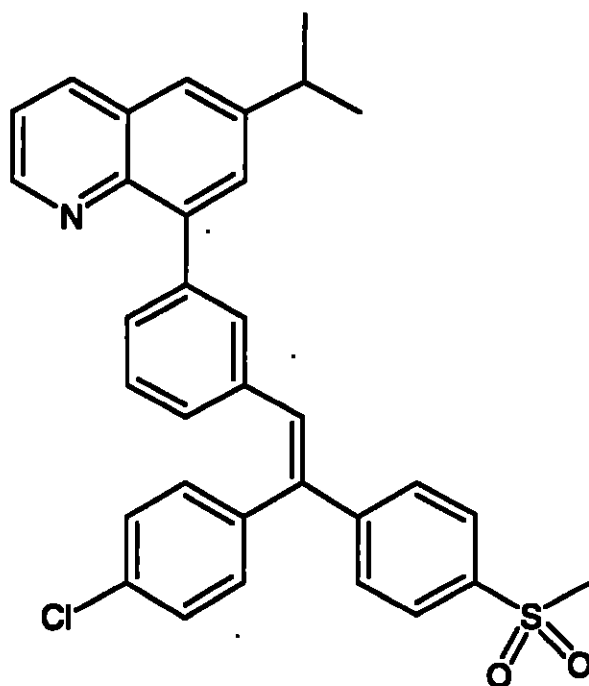
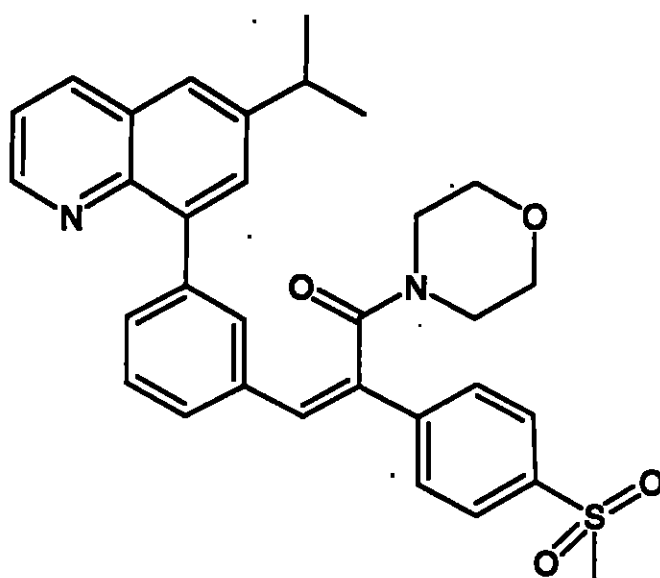


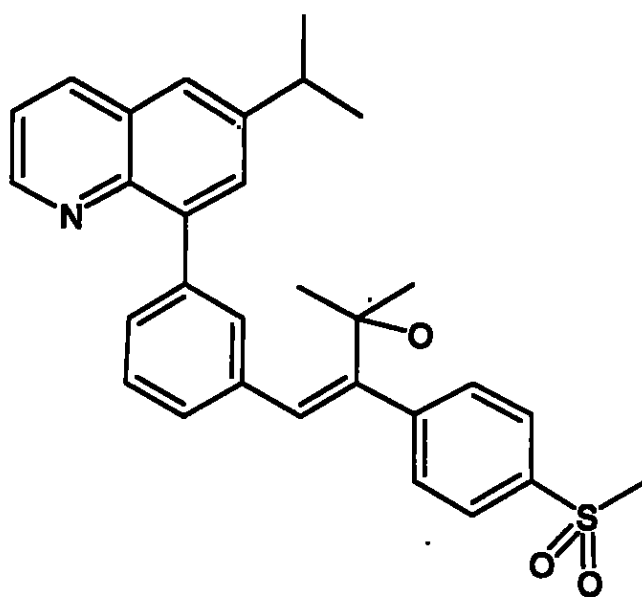
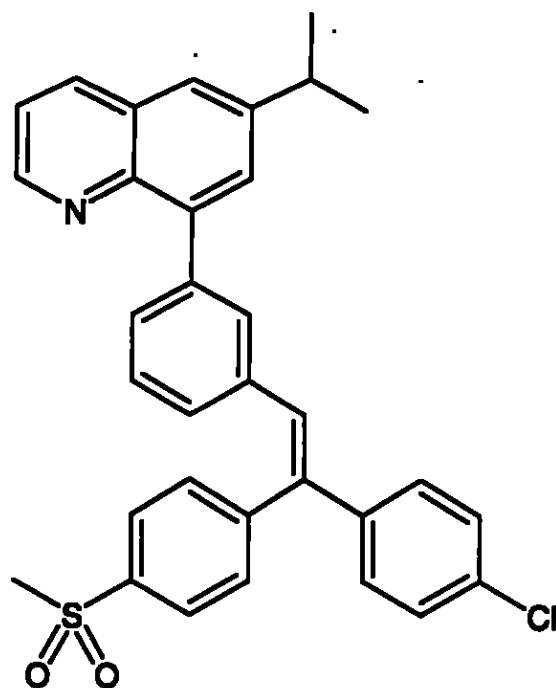


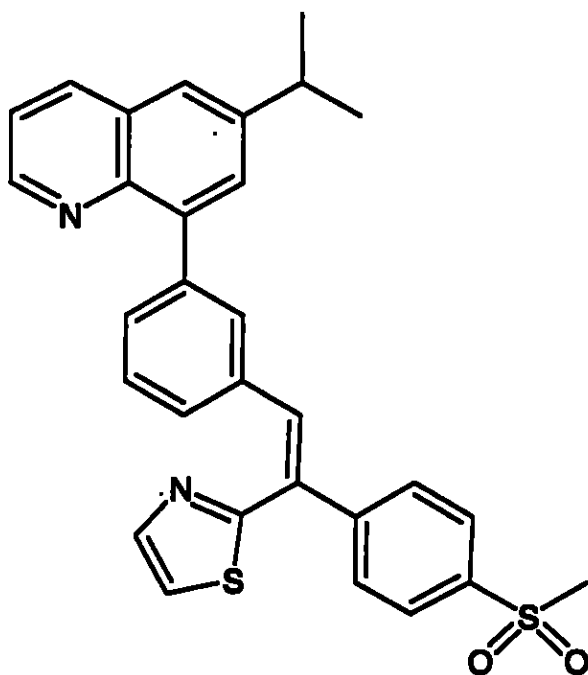
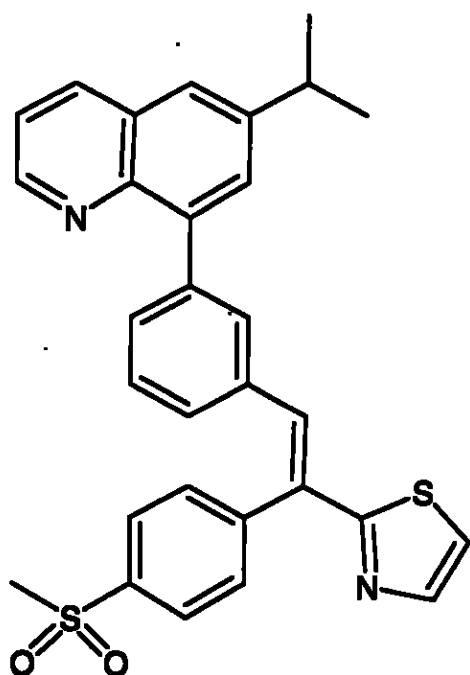
77

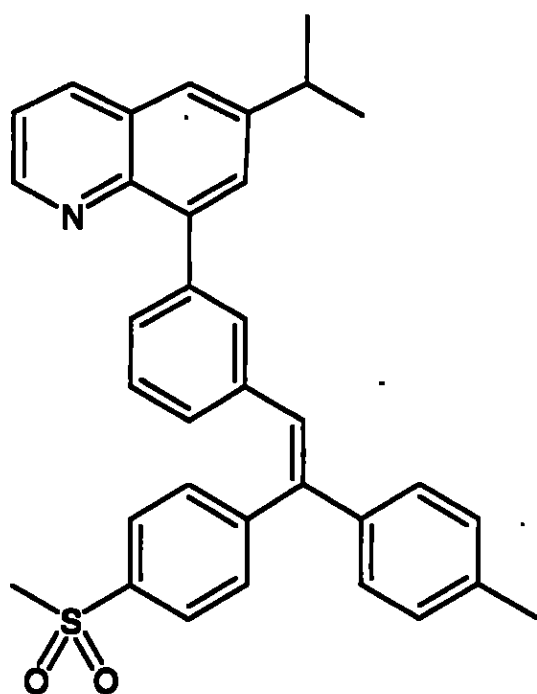
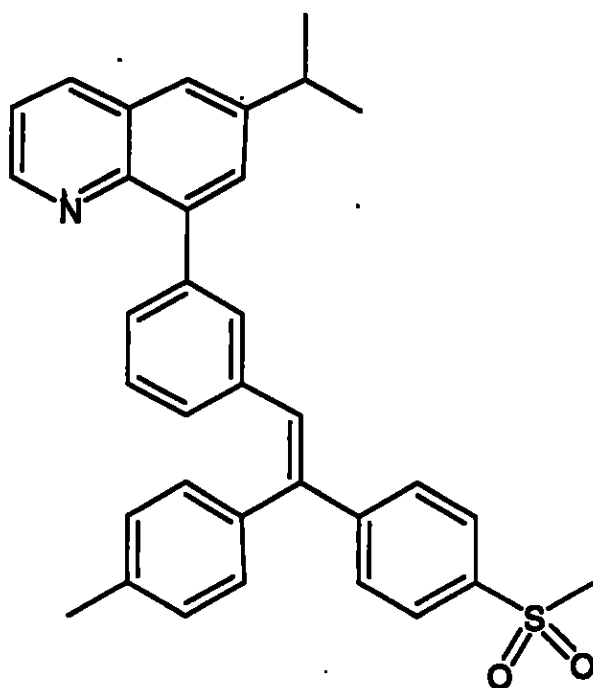


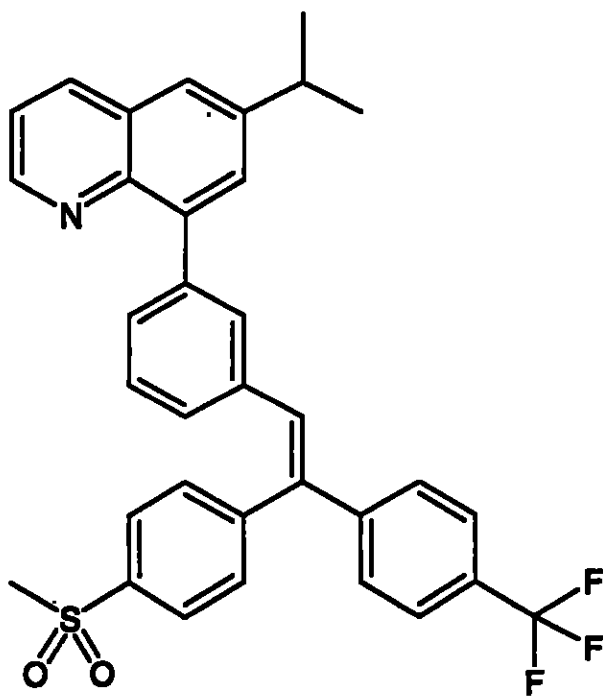
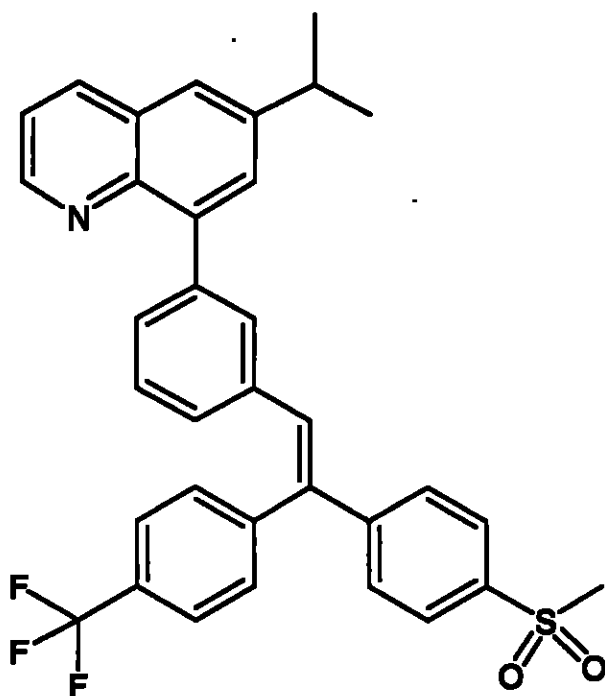


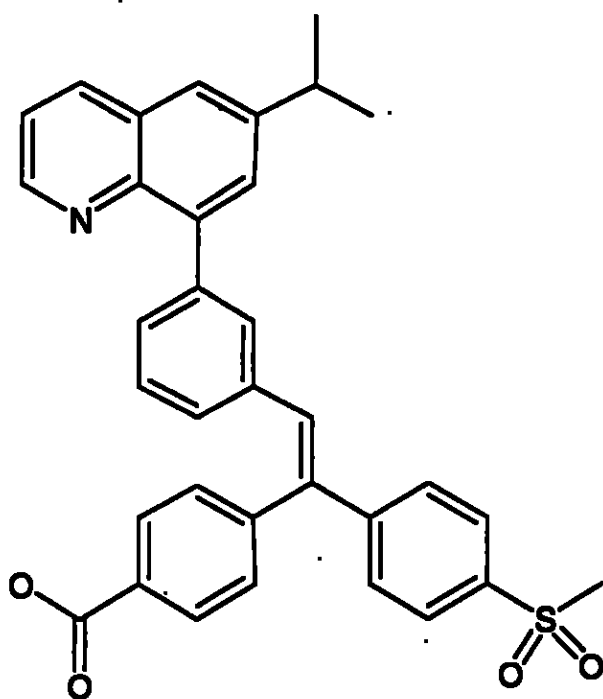
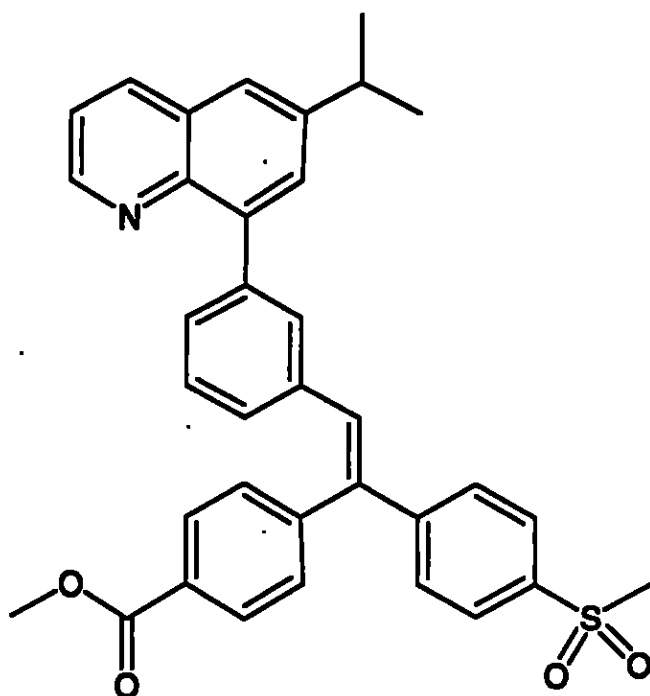


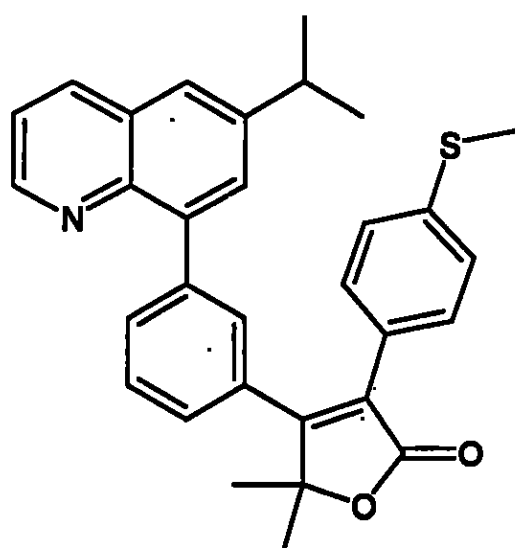
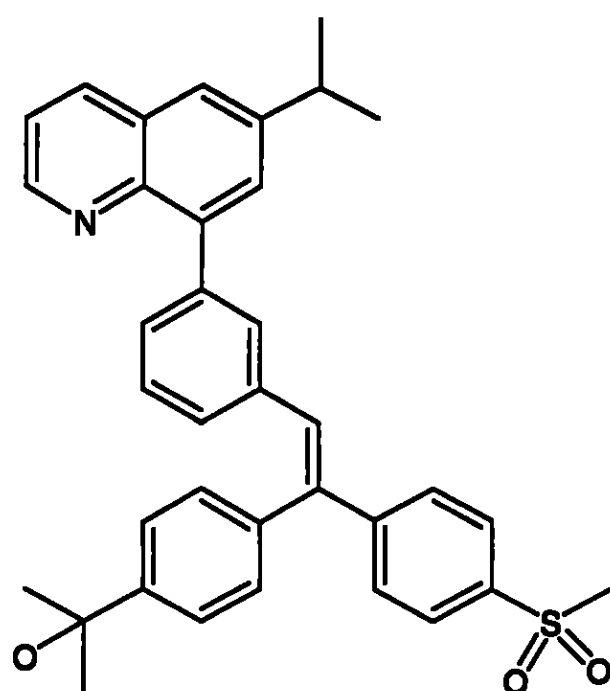


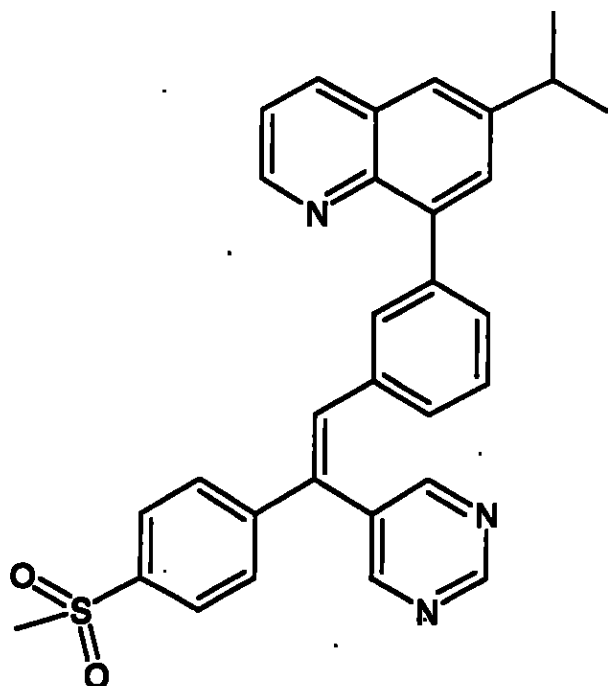
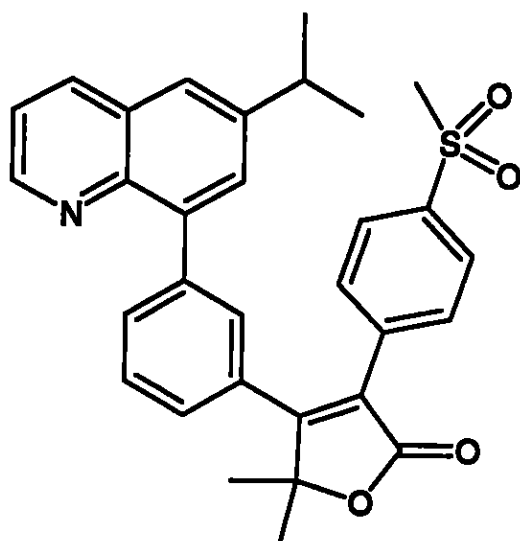


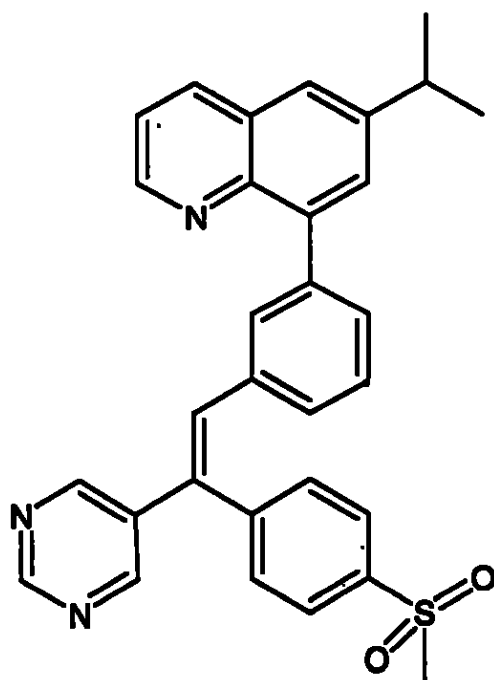
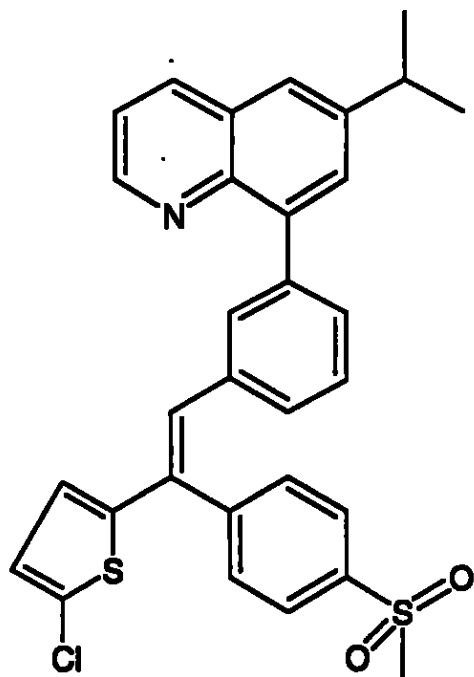


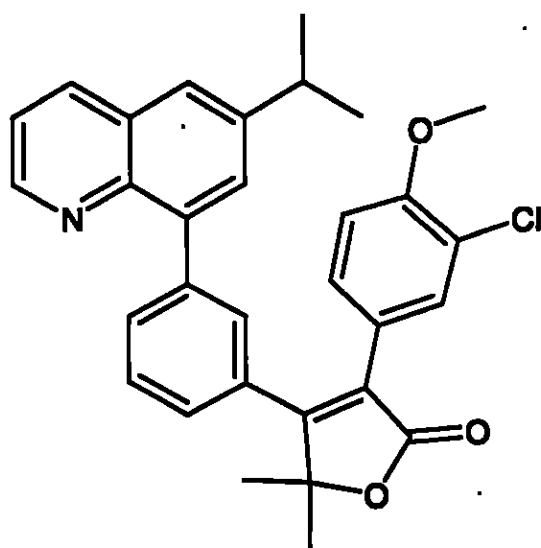
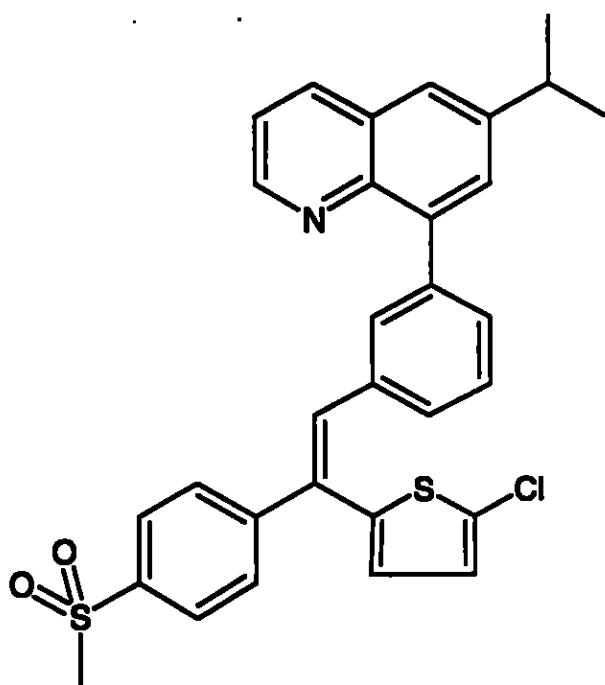


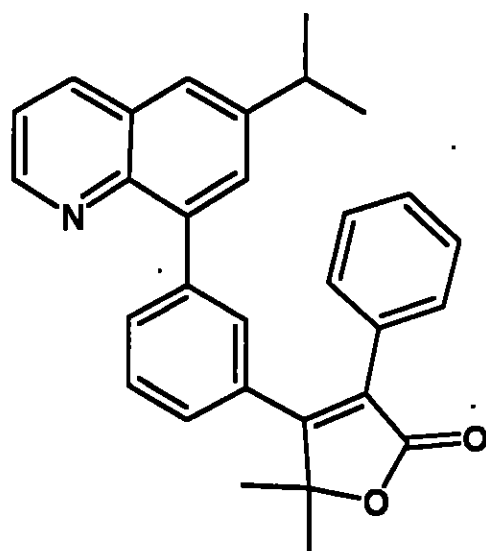
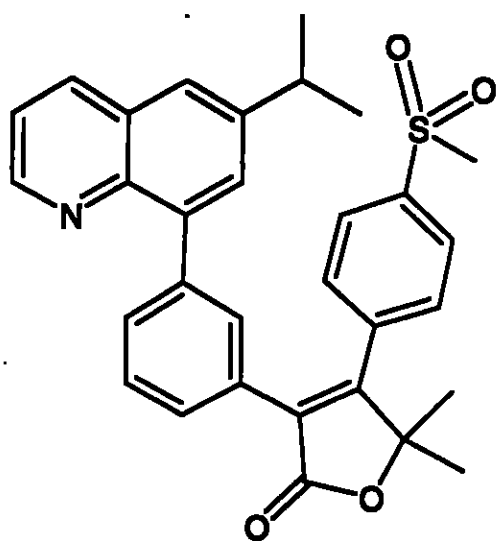


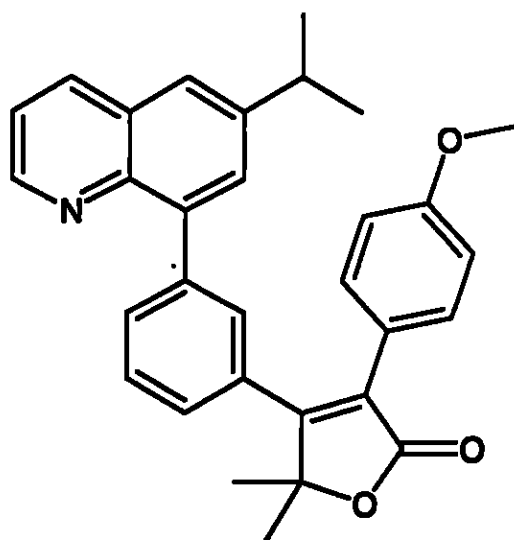
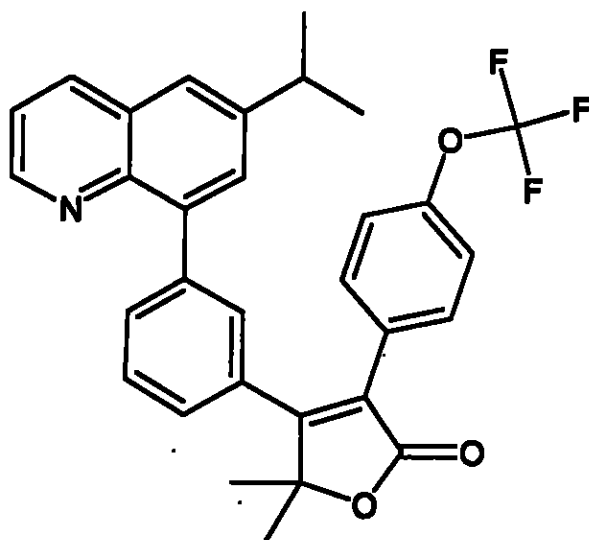


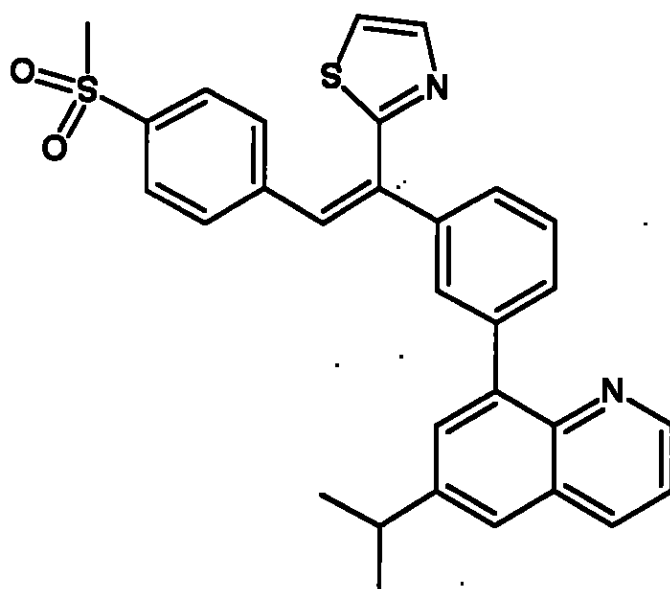
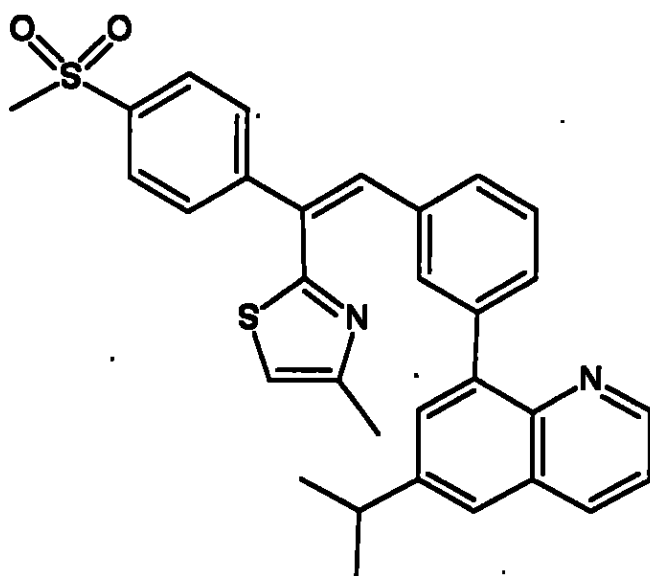


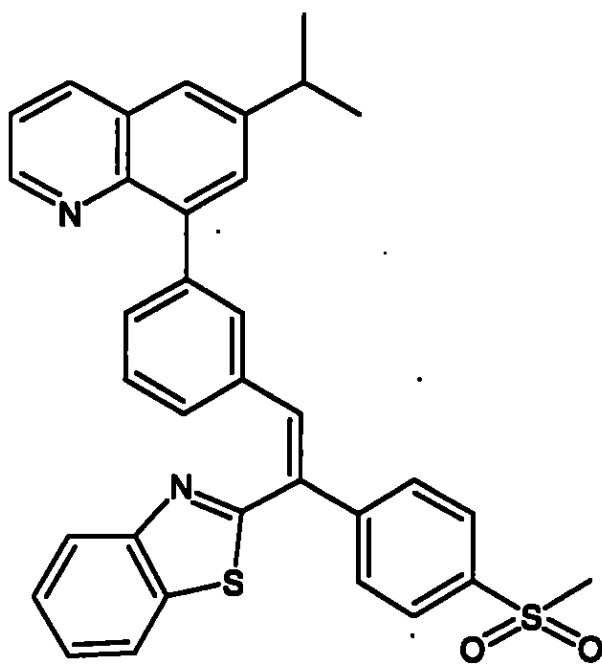
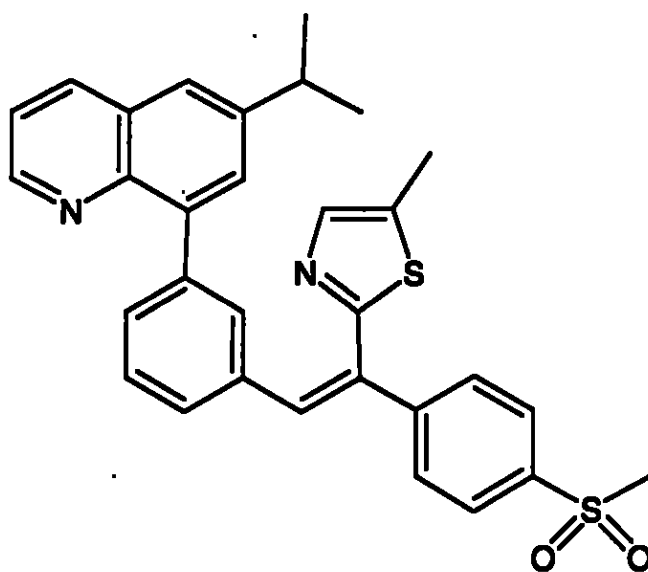


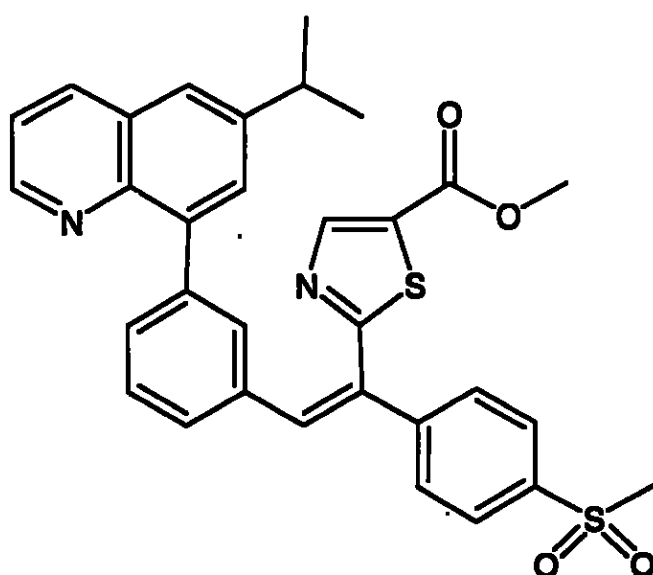
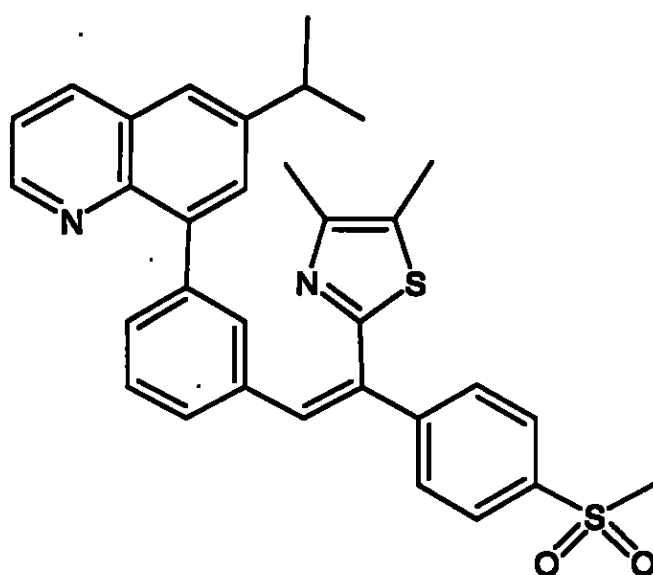


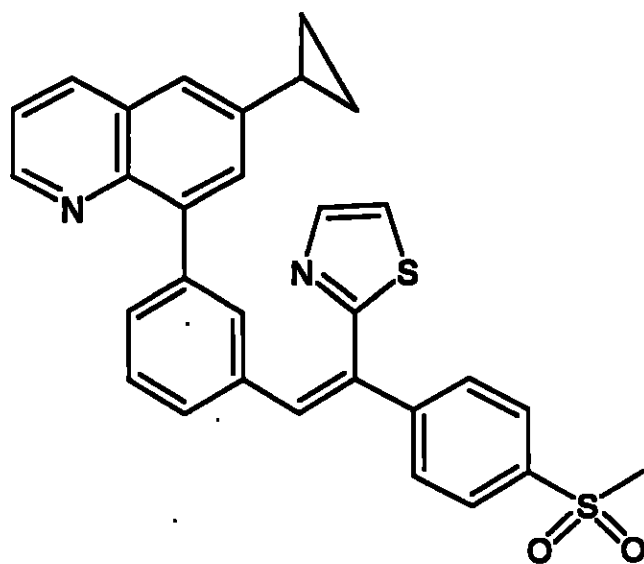
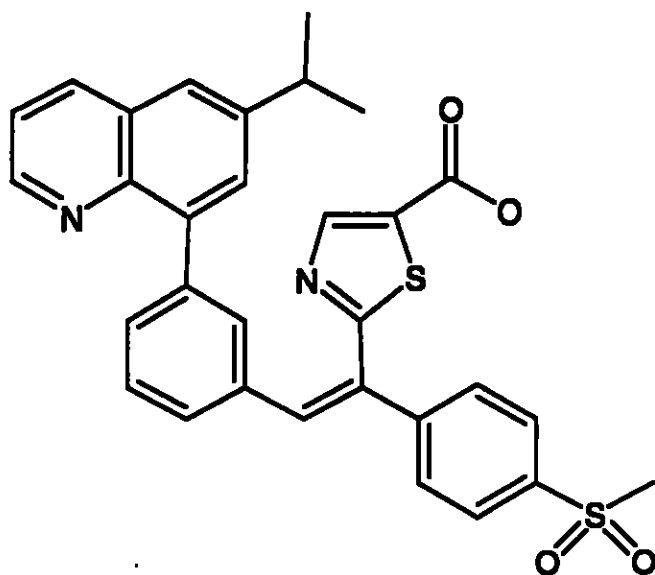


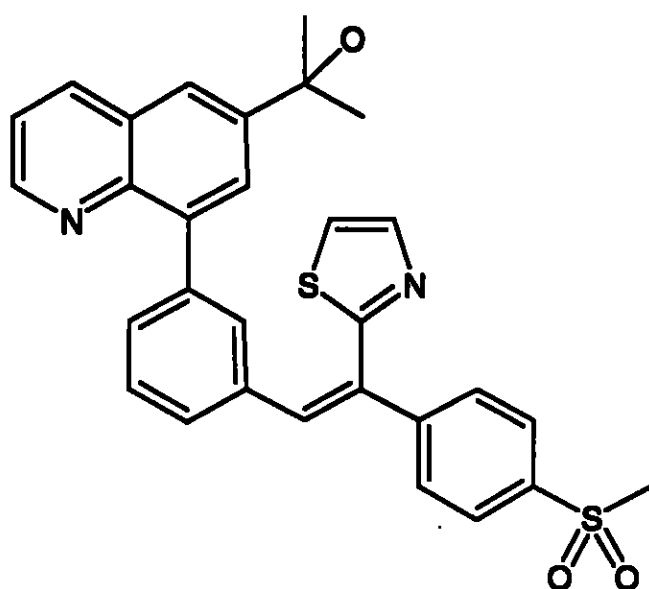
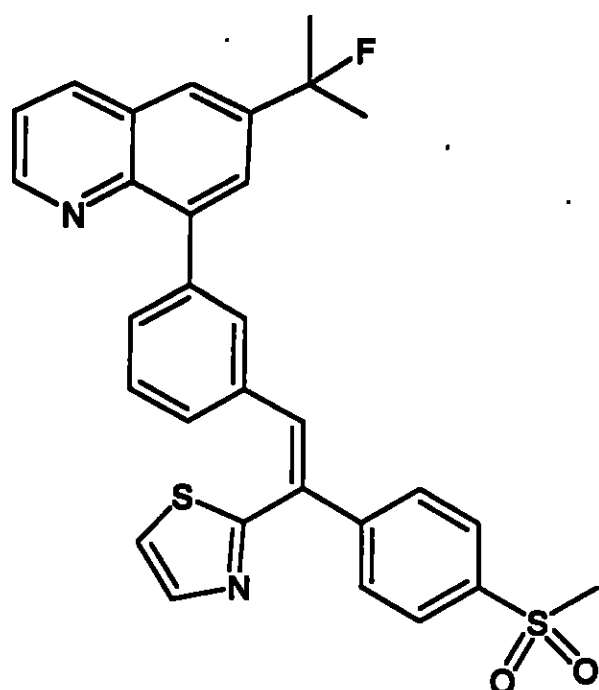


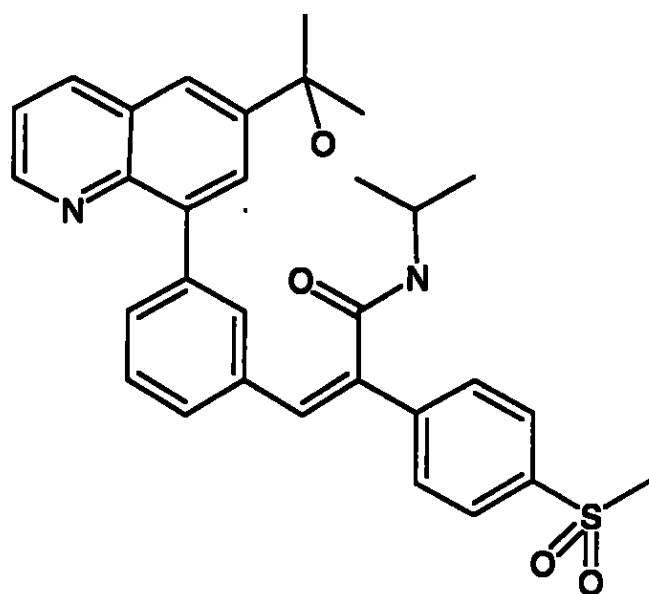
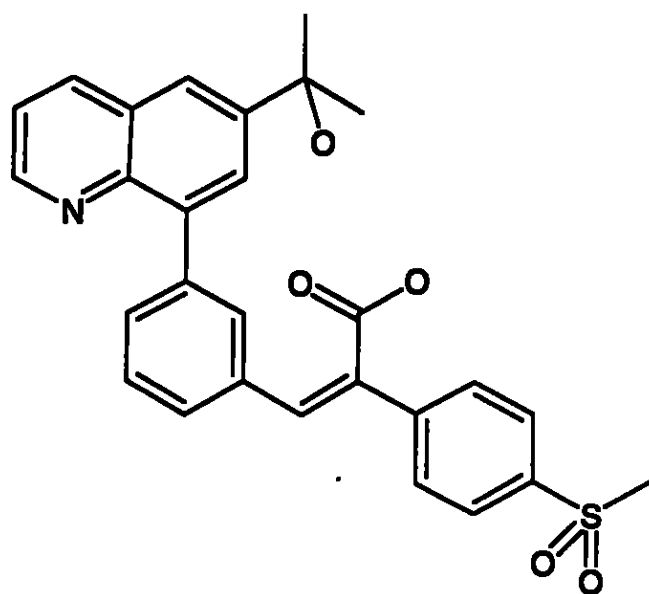


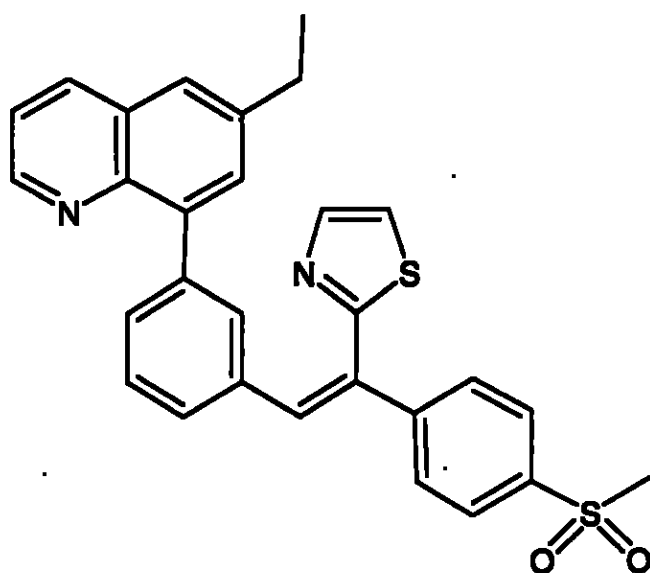
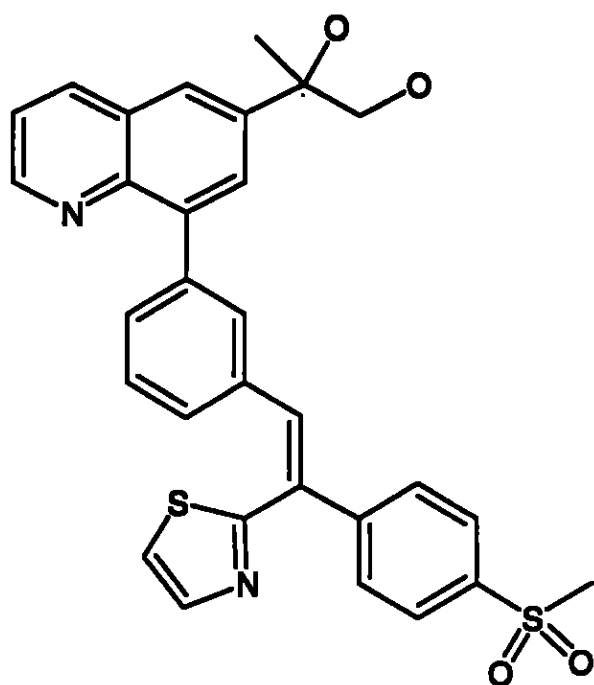


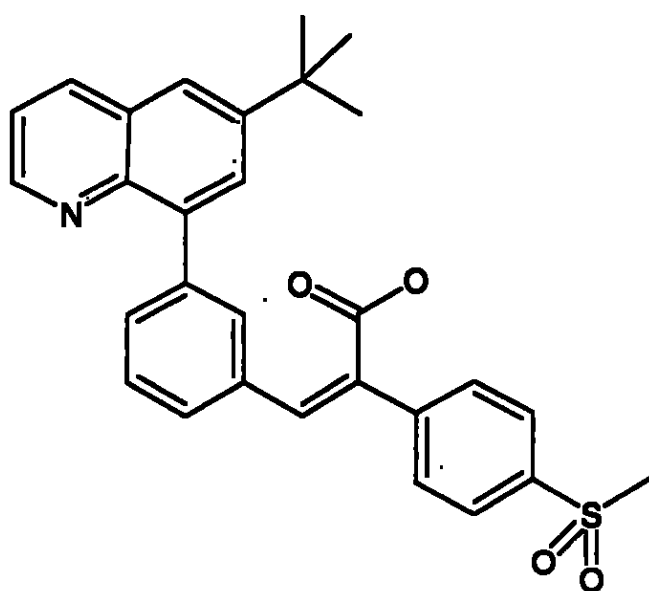
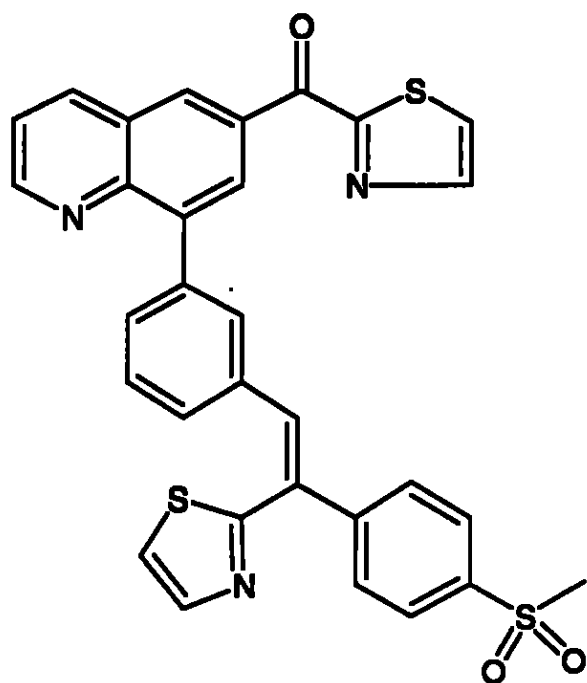


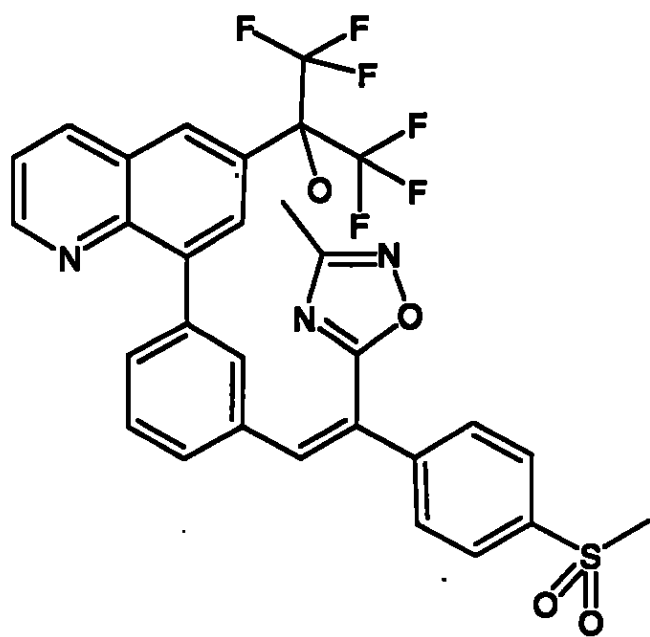
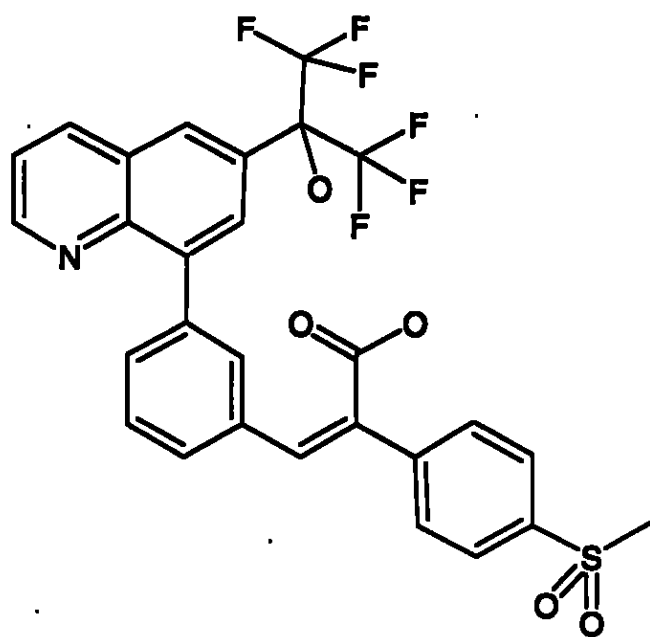


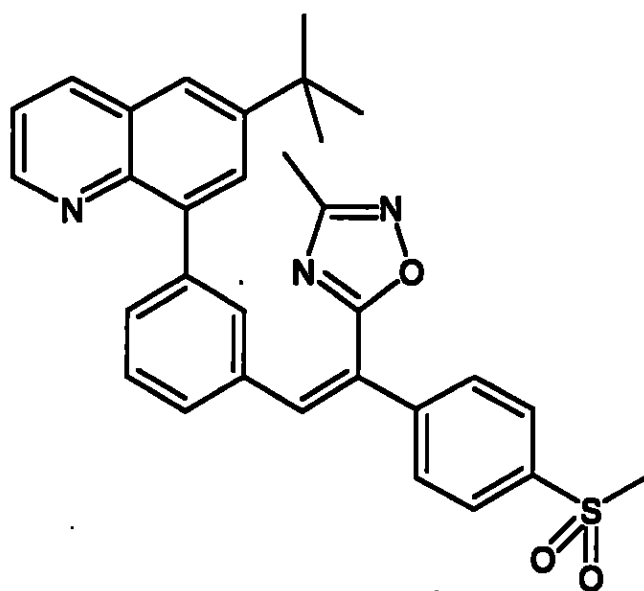
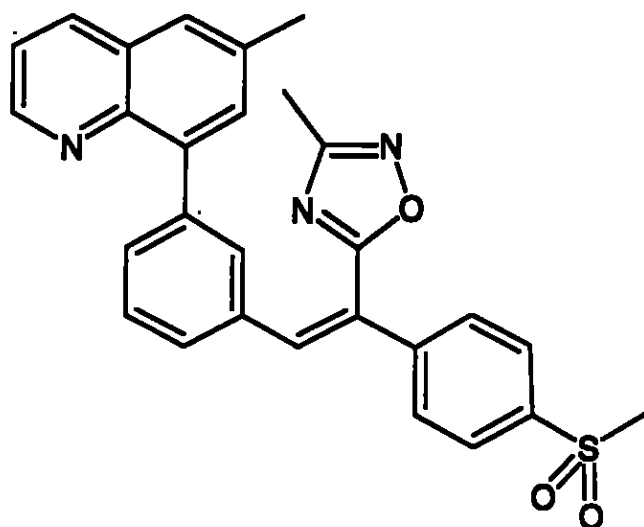


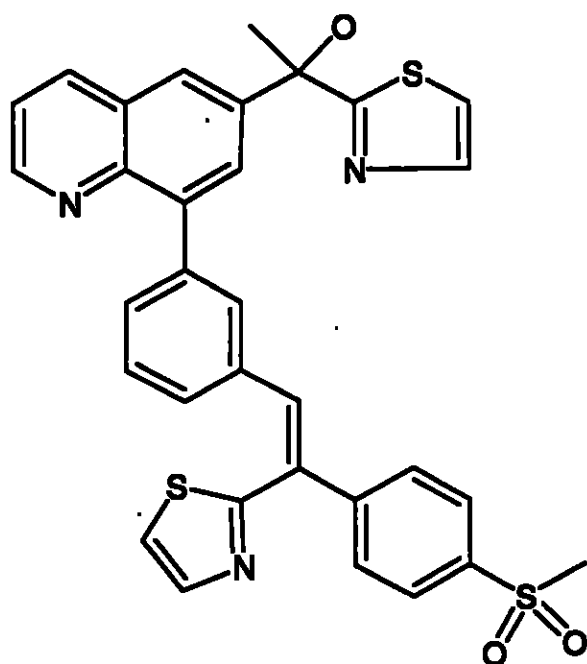
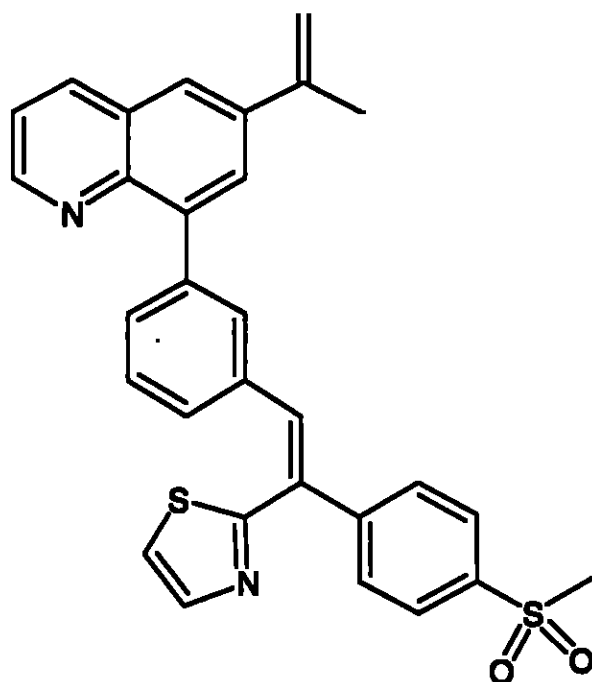


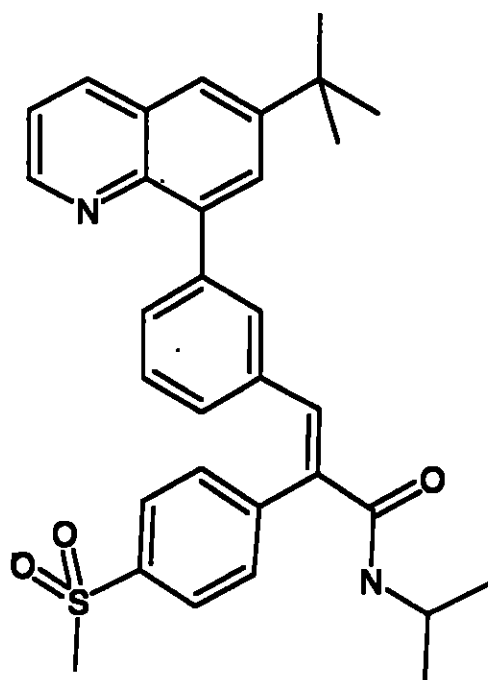
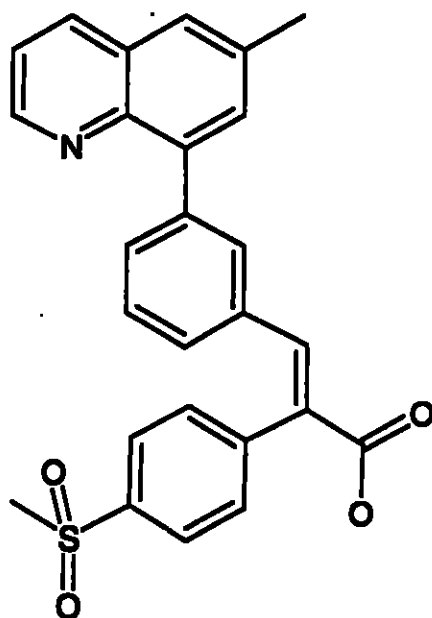


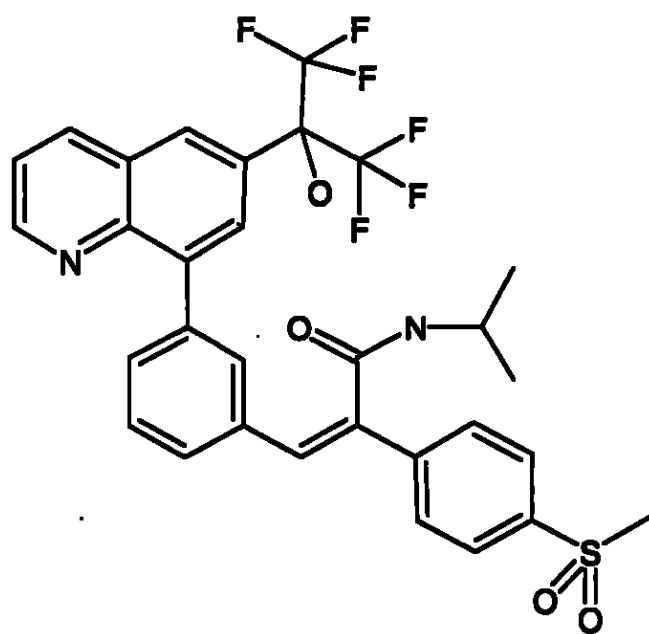
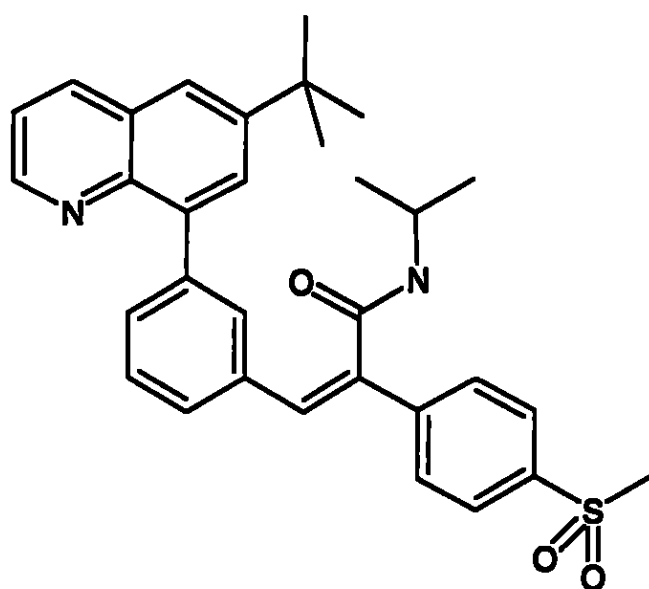


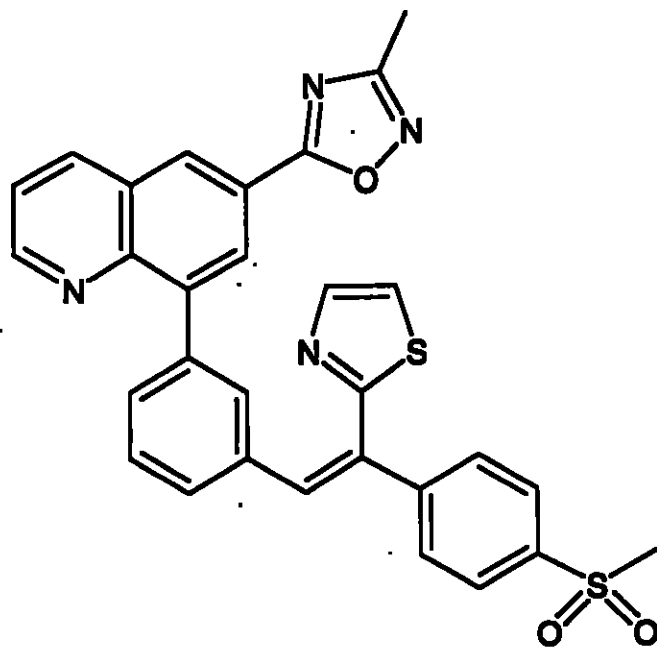
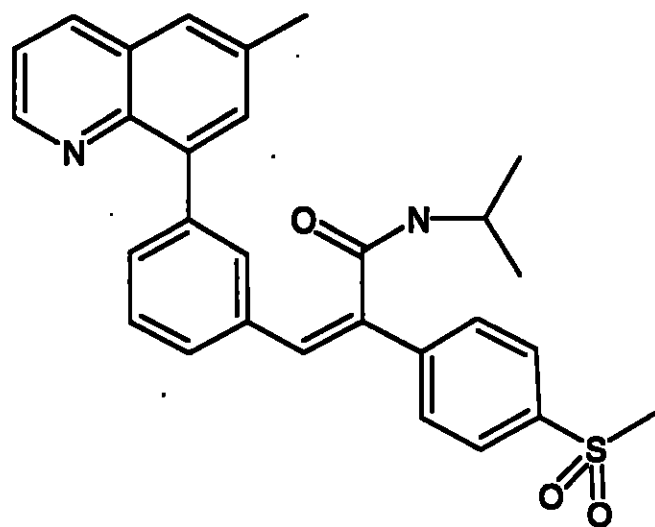


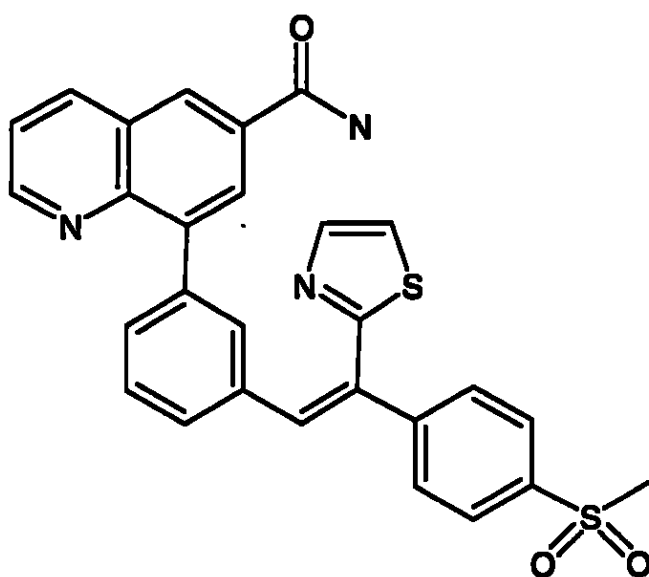
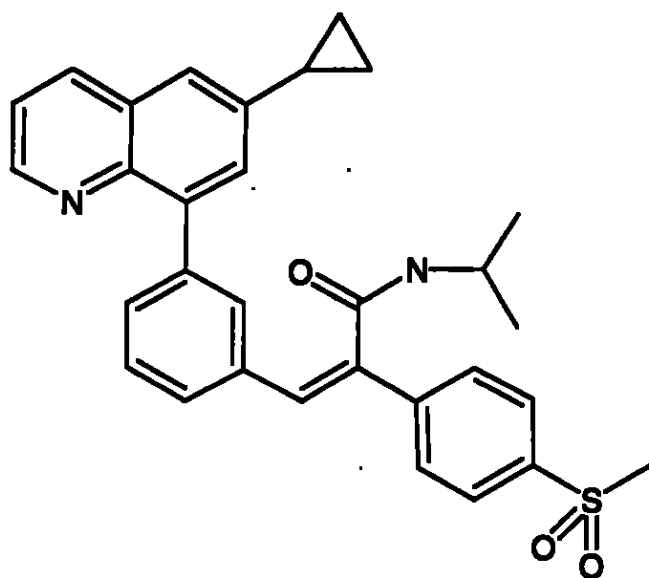


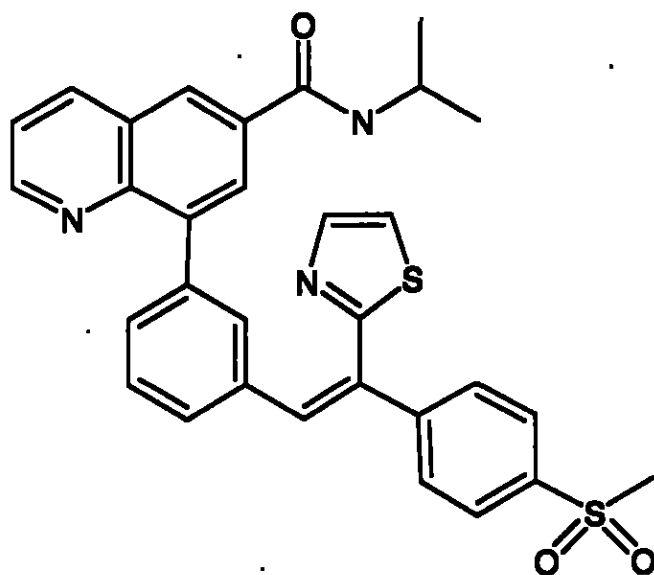
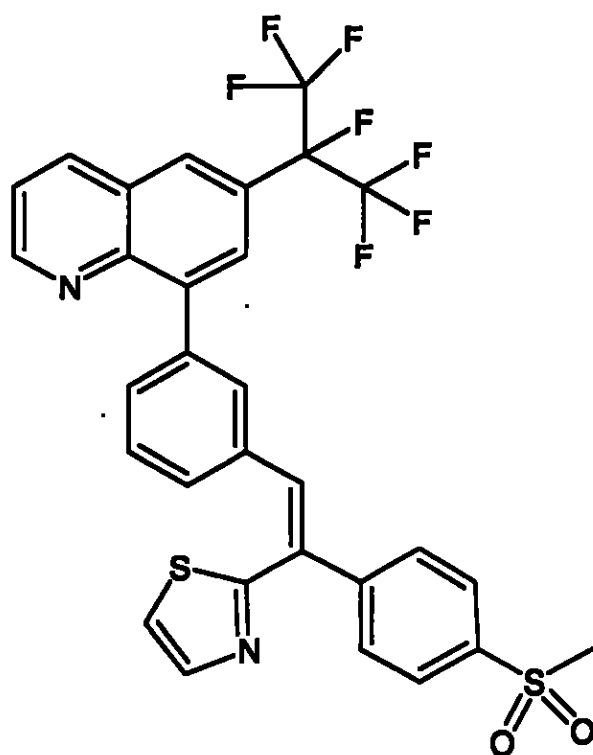


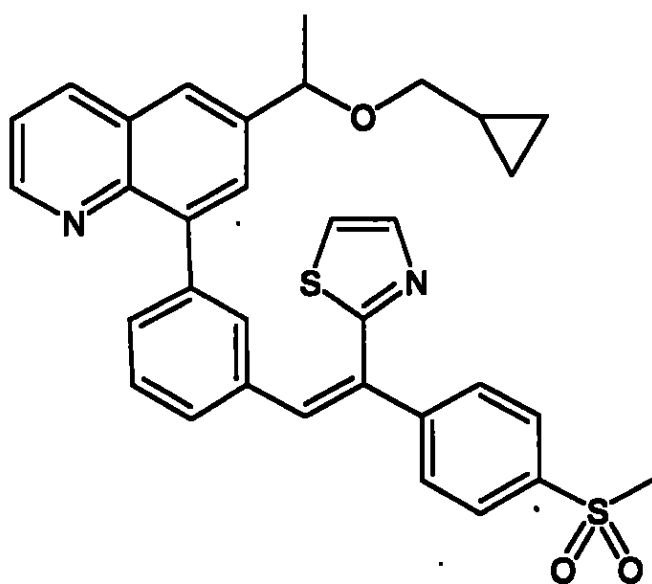
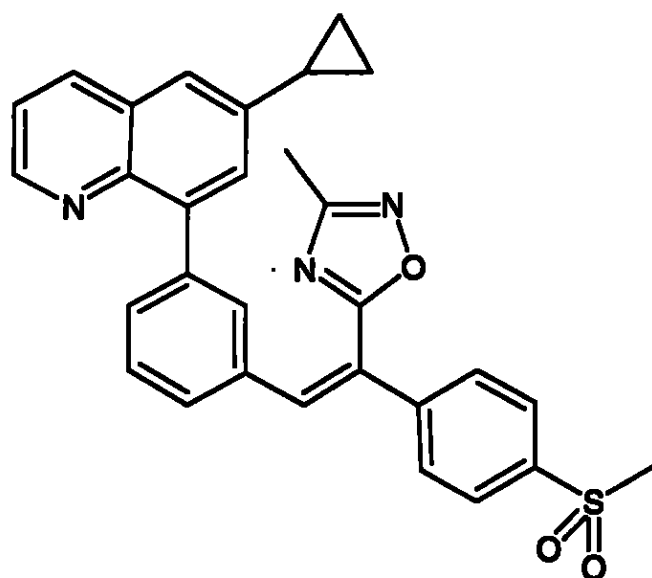


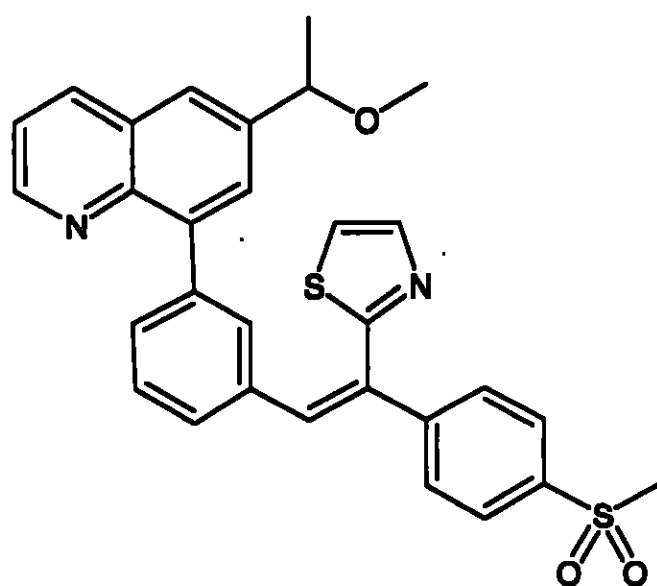
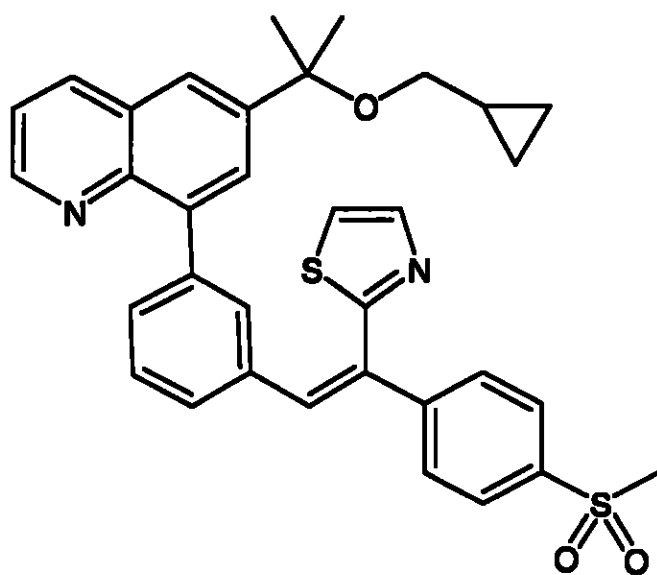


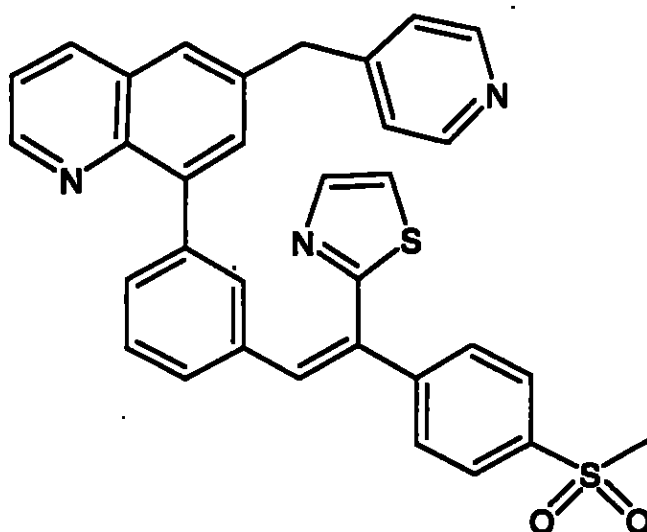
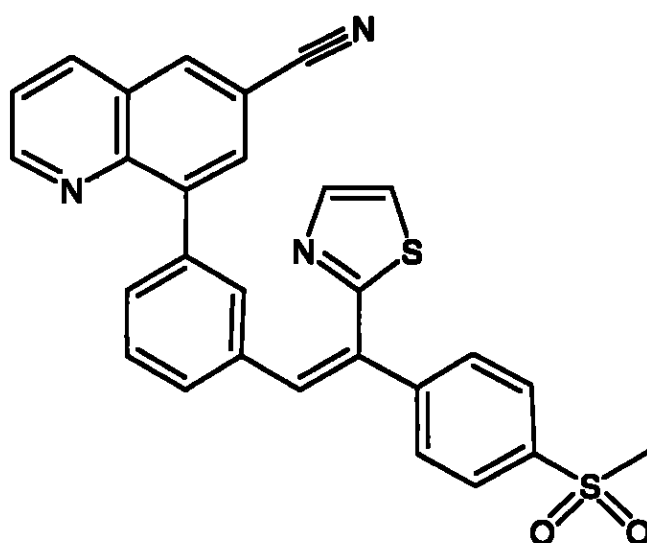


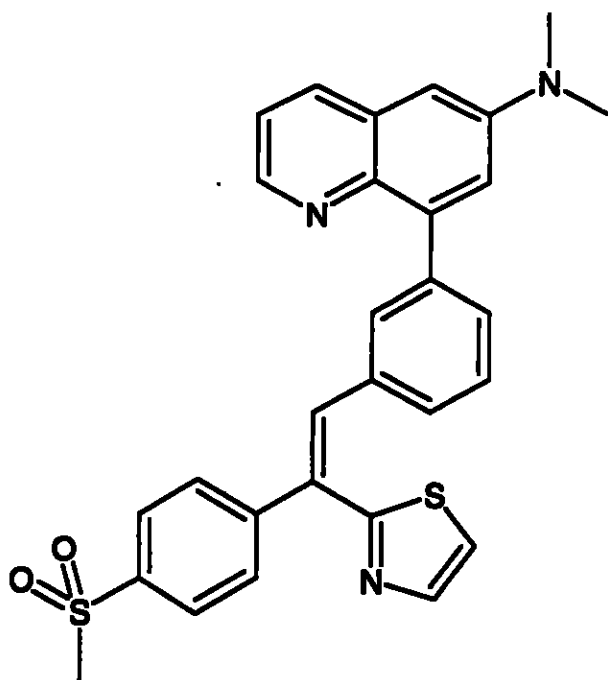
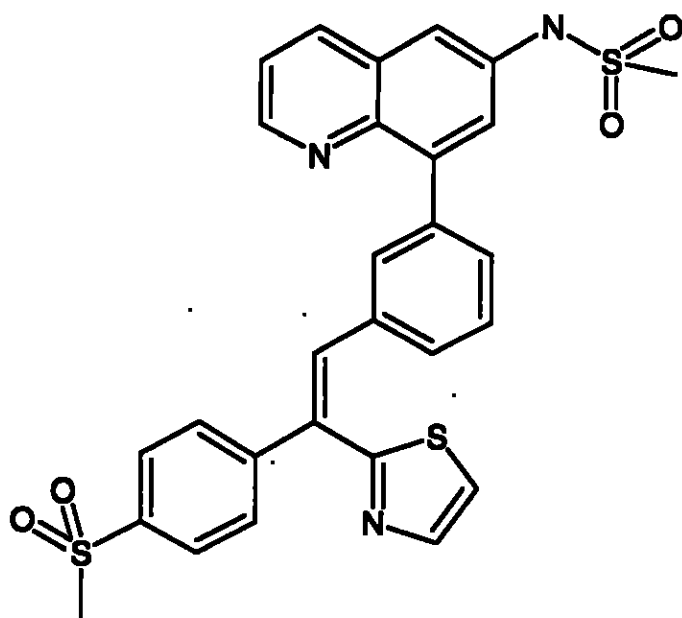


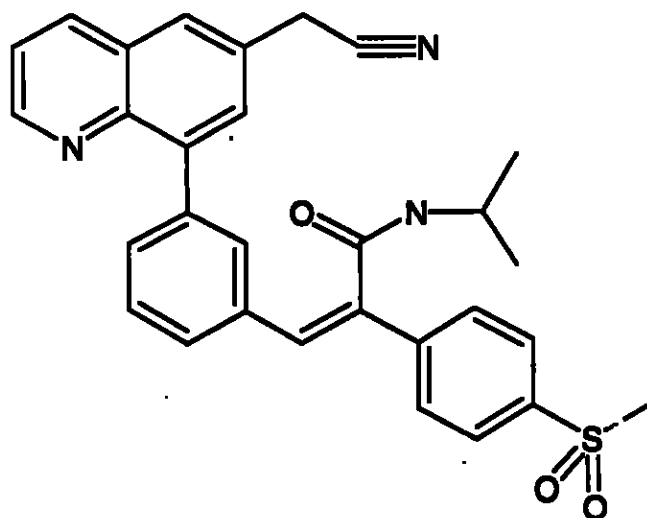
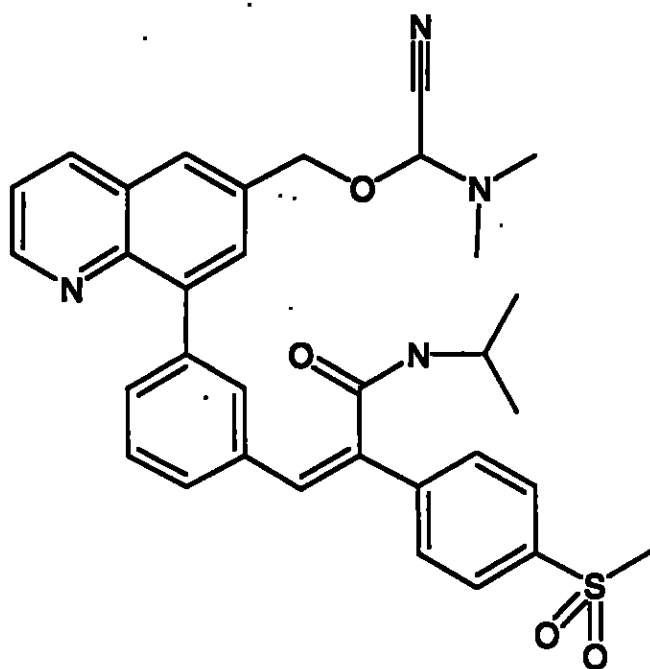


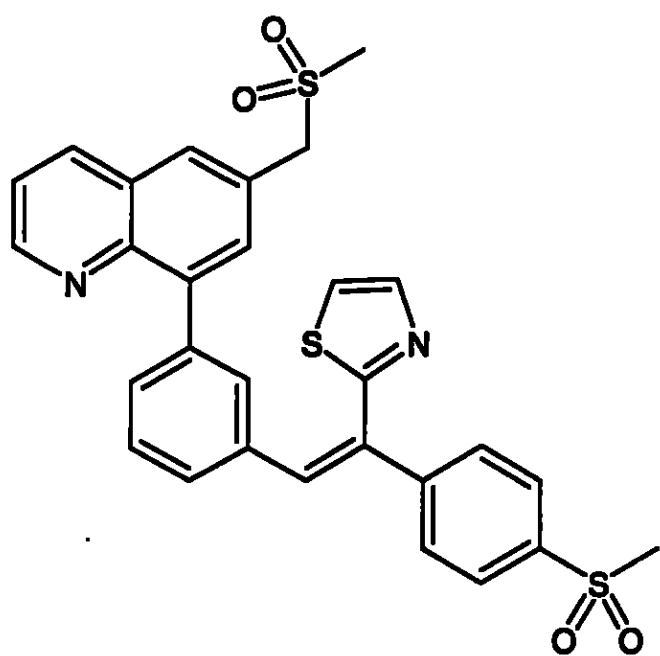
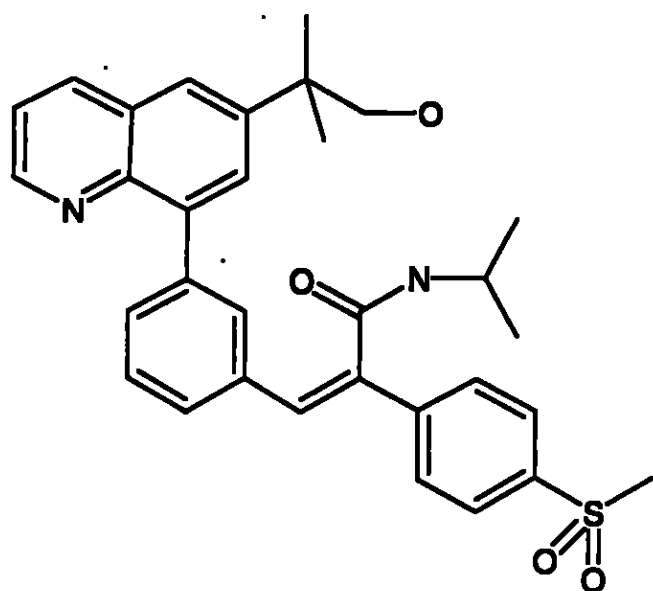


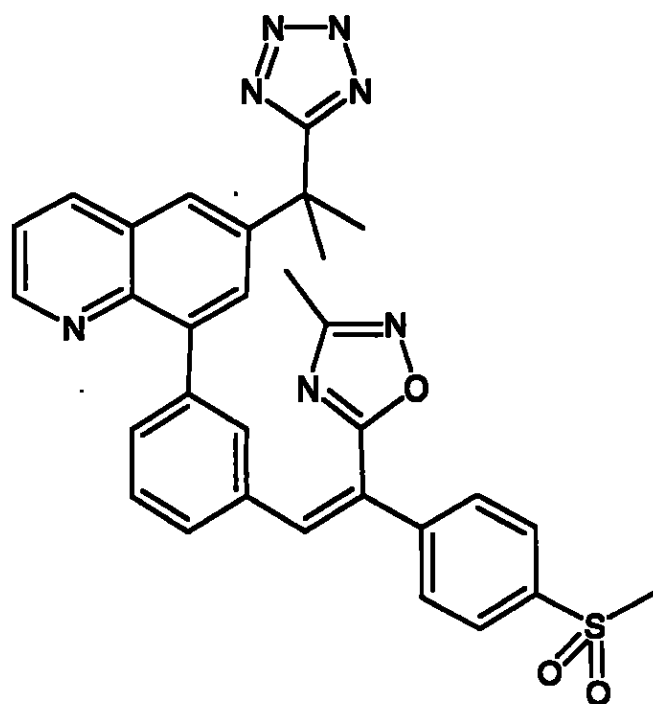
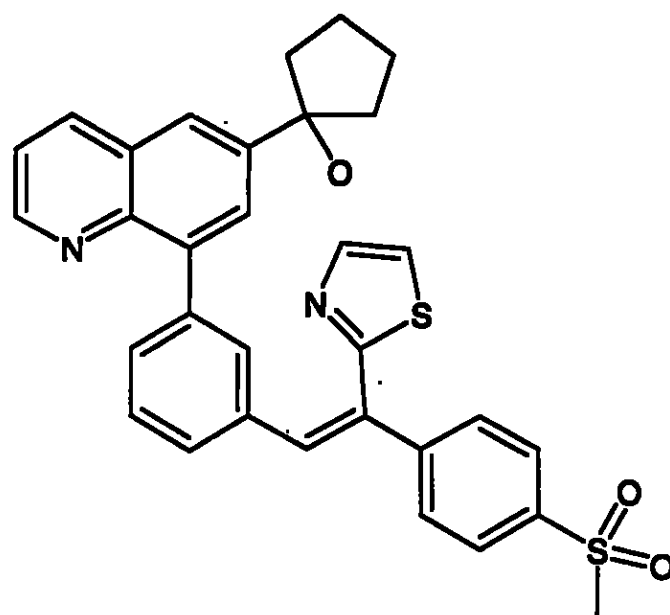


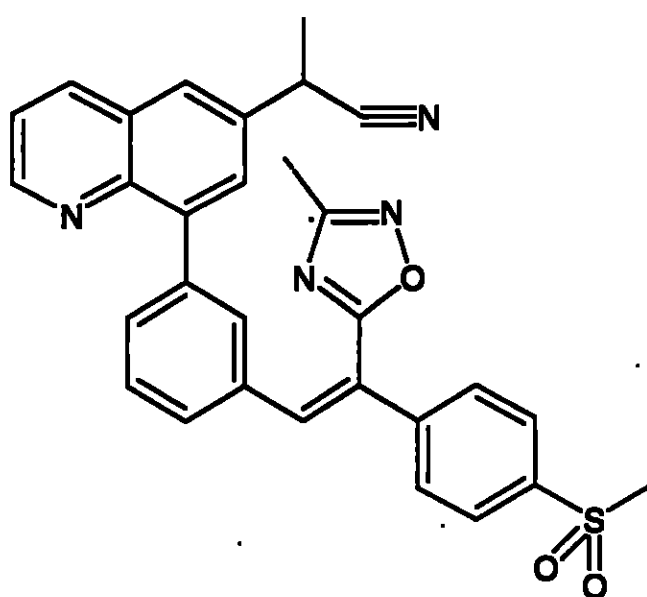
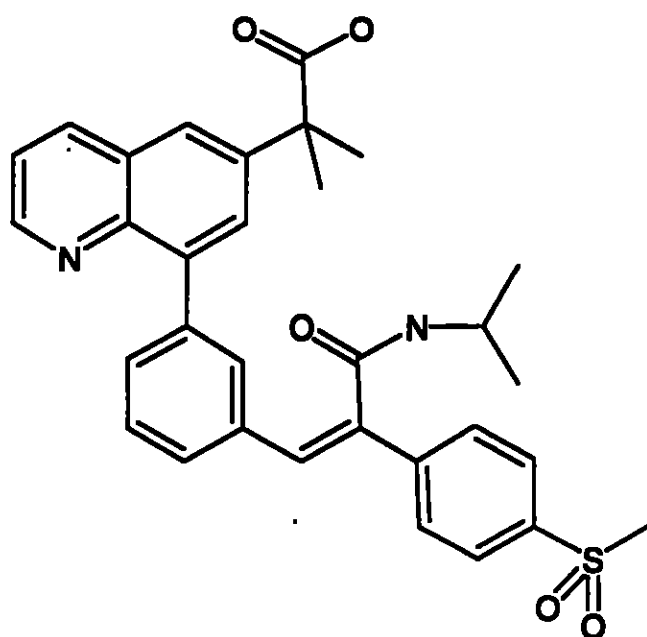


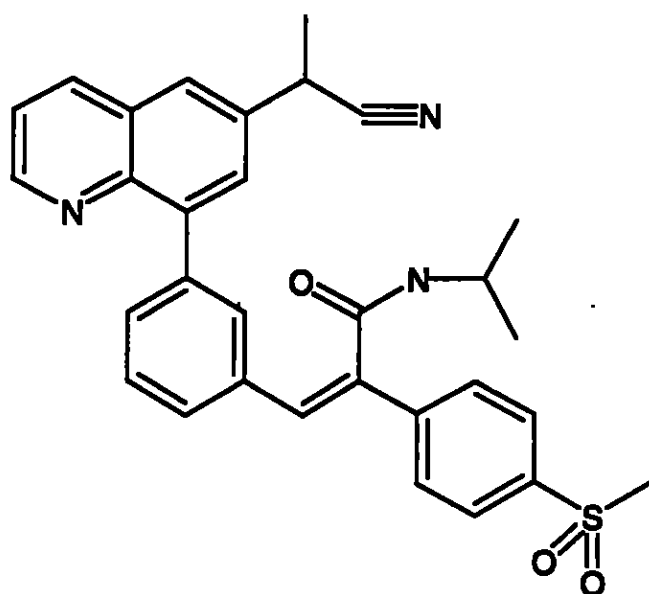
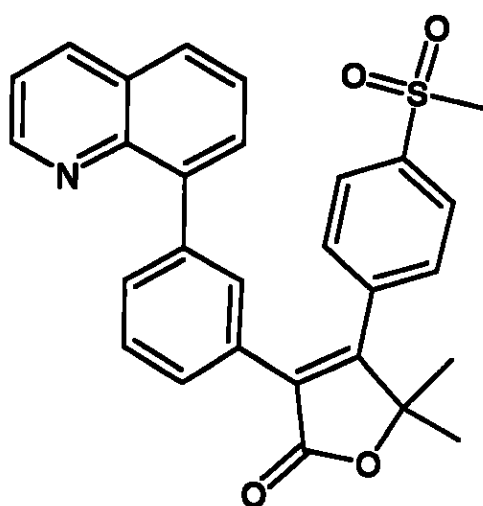


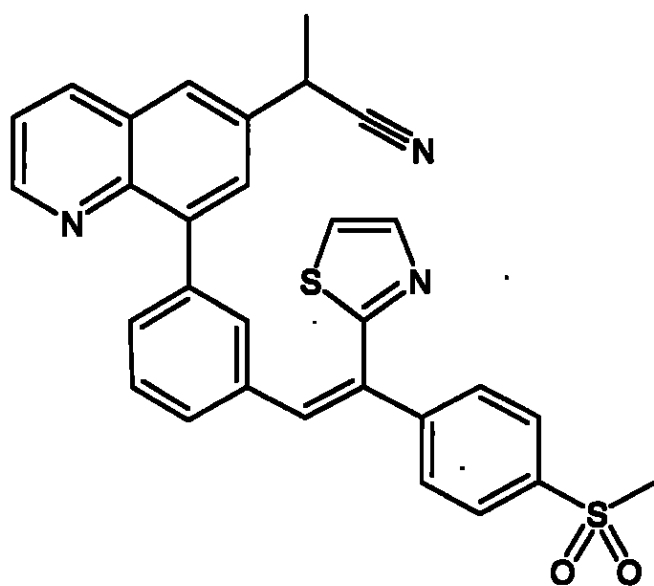
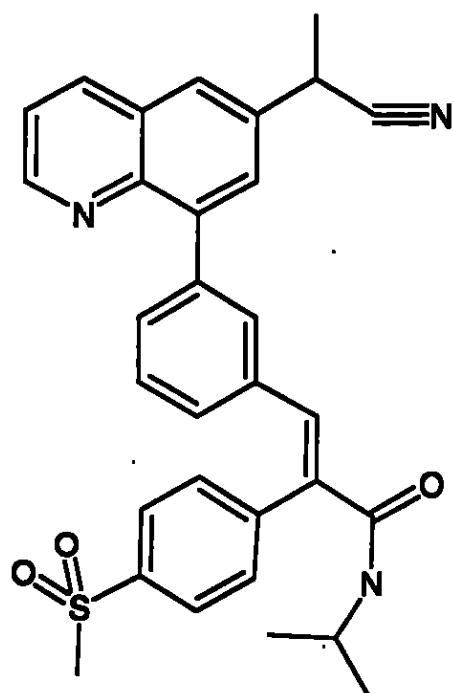


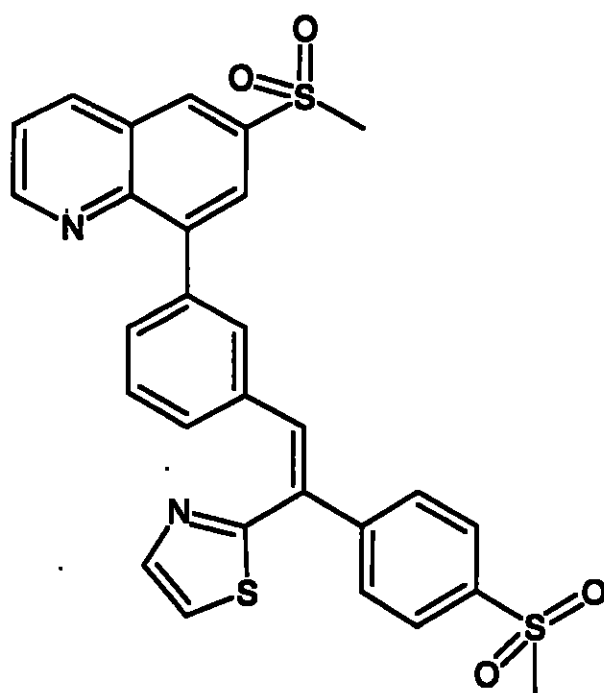
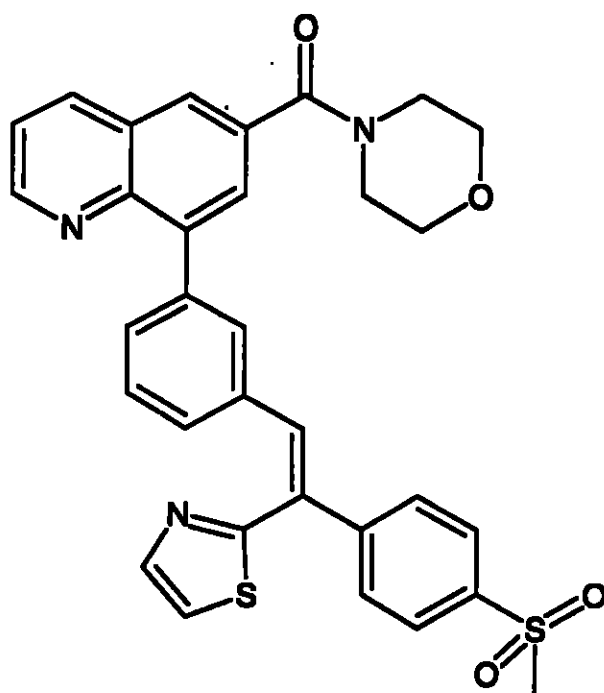


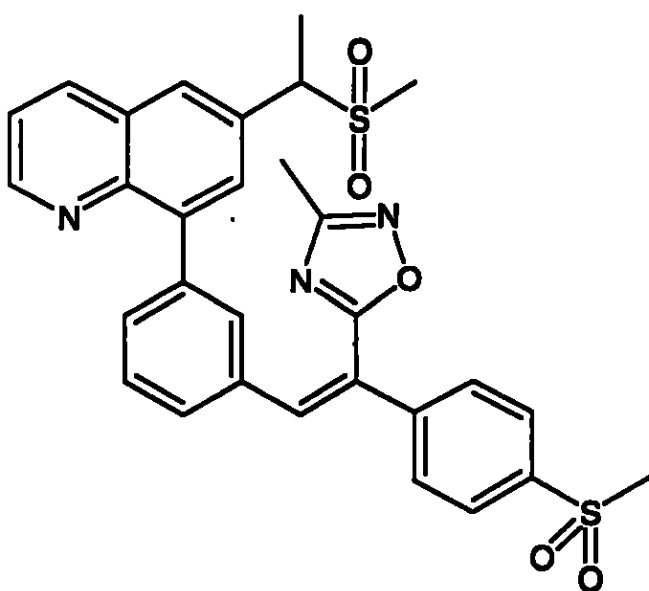
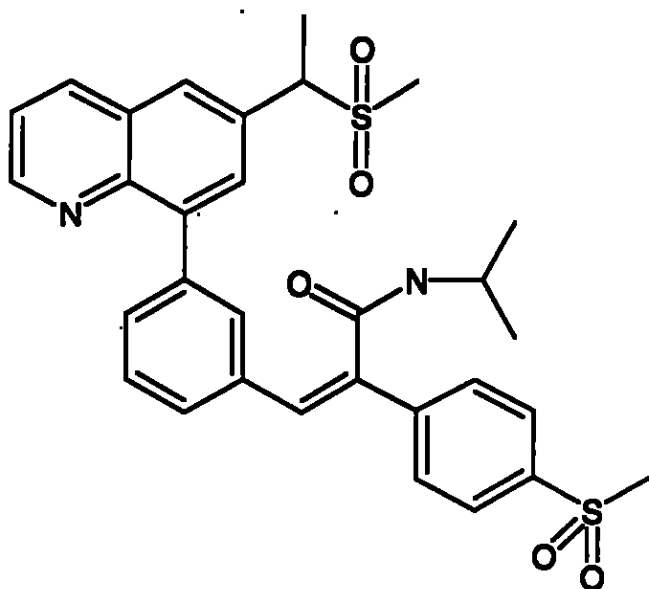


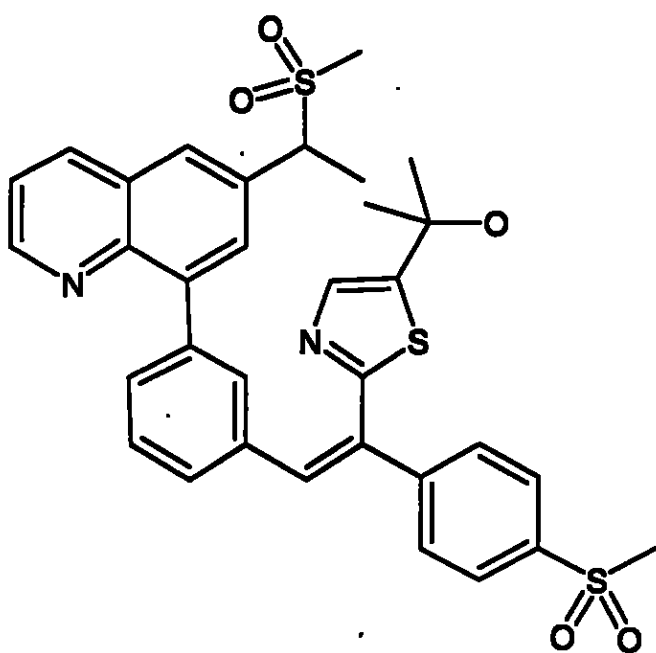
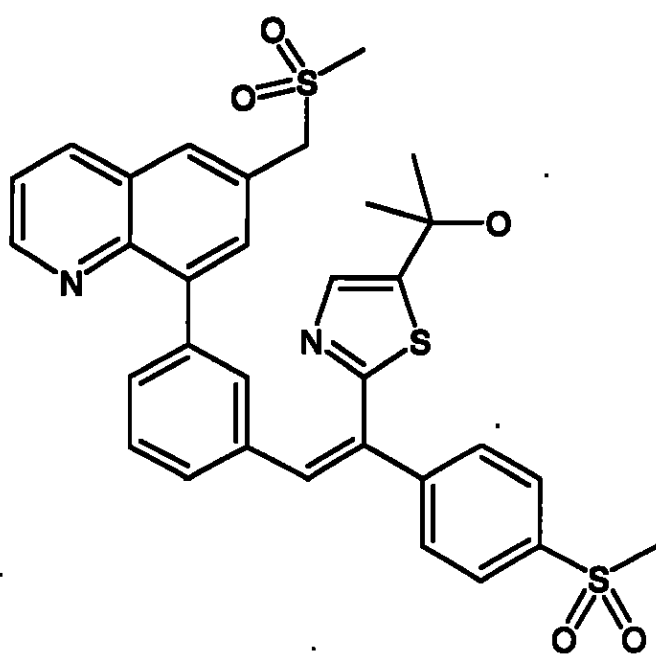


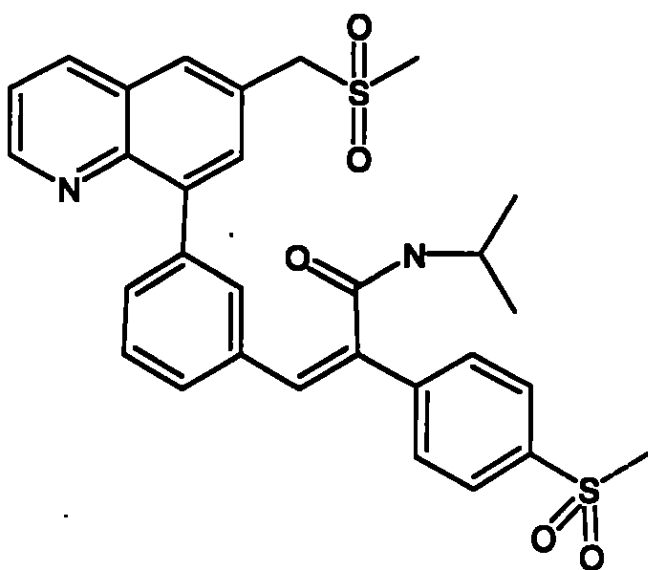
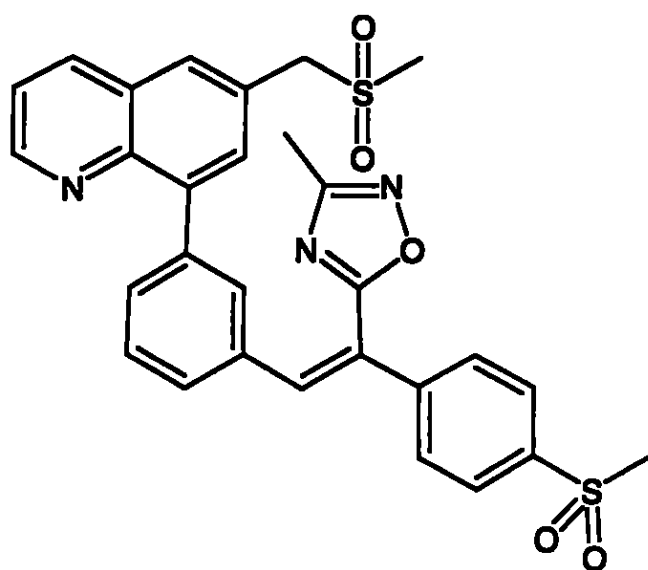


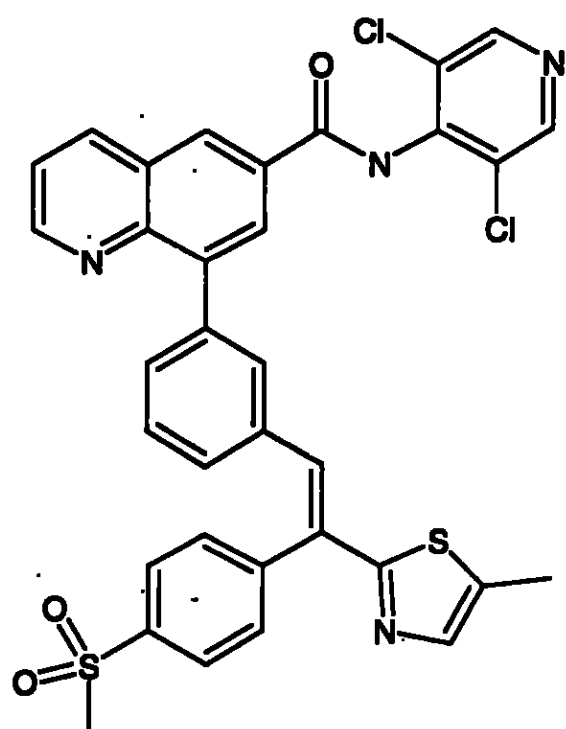
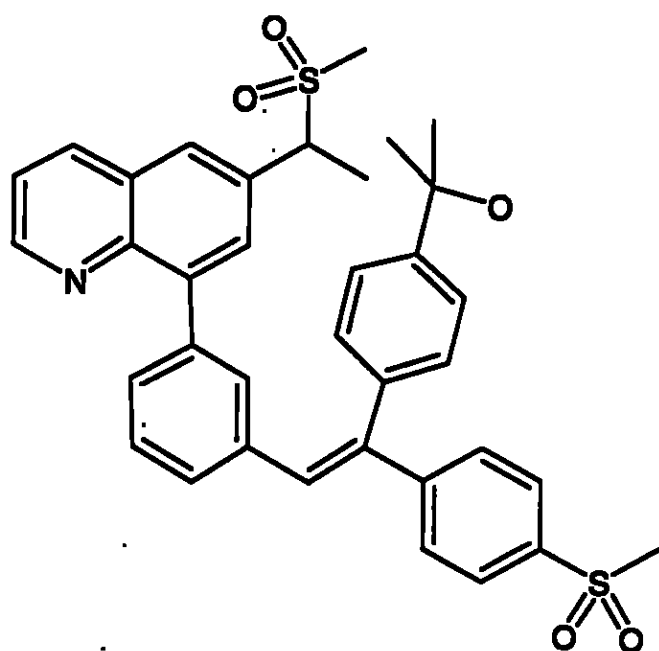


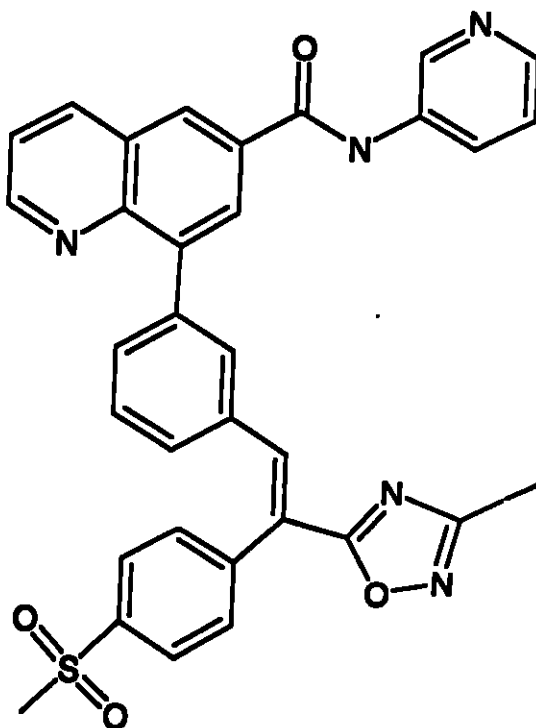












Sales de los Compuestos de los Ejemplos

Tal como se discutió antes, con frecuencia resulta deseable preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Entre los Ejemplos de tales sales se describen los siguientes.

Método General para la Preparación de las Sales

Las sales de los compuestos de la presente invención los cuales tengan un carácter básico, pueden prepararse de diferentes maneras:

a) El compuesto se disuelve en un solvente aceptable tal como acetato de etilo. Luego se agrega un ácido aceptable como el ácido clorhídrico en un solvente aceptable como por ejemplo 1,4-dioxano. La pasta de la sal precipitada se deja madurar y la sal luego se aísla por filtración.

b) El compuesto y un ácido aceptable tal como el ácido bencenosulfónico se disuelven en un solvente aceptable como por ejemplo acetato de isopropilo ó en una mezcla de solventes tal como acetato de isopropilo y metanol. La sal puede luego aislarse por

concentración ó por cambio del solvente, lo cual conduce a la precipitación, a lo cual sigue una filtración. La forma cristalina más estable puede obtenerse gracias al equilibramiento de la pasta de la sal precipitada mediante calentamiento y maduración antes de la filtración. Puede agregarse también cristales semilla provenientes de lotes anteriores antes de realizar dicho equilibramiento de la sal, con el fin de iniciar el proceso de cristalización y equilibración.

SAL DEL ACIDO SULFURICO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 14

La sal del ácido sulfúrico del compuesto del ejemplo 14 se preparó por disolución del compuesto (1,00 equiv) en acetato de etilo en reflujo. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó lentamente ácido sulfúrico (1,04 equiv), manteniendo al agitación. La suspensión resultante se agitó durante 40 minutos más y el sólido se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo para producir así la sal ácido sulfúrico del compuesto del Ejemplo 14.

RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 9,45 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

SAL DEL ACIDO METANOSULFONICO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 14

La sal del ácido metanosulfónico del compuesto del Ejemplo 14 se preparó por disolución del compuesto (1,0 equiv) en acetato de etilo en reflujo. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó ácido metanosulfónico (1,1 equiv) lentamente, manteniendo agitación continua. La suspensión resultante se agitó, se concentró por evaporación y el sólido se aisló mediante filtración y se lavó con éter con lo cual se obtuvo la sal del ácido metanosulfónico del compuesto del Ejemplo 14.

RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 9,45 (d, 1H); 9,32 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

SAL DEL ACIDO p-TOLUENOSULFONICO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 14

La sal del ácido p-toluenosulfónico del compuesto del Ejemplo 14 se preparó por disolución del compuesto (1,0 equiv) en acetato de etilo en reflujo. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó lentamente ácido p-toluenosulfónico (1,1 equiv) en acetato de etilo. La solución se concentró y la suspensión se dejó madurar, con agitación constante y aplicación periódica de ultrasonido, a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido luego se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo para producir así la sal ácido p-toluenosulfónico del compuesto del Ejemplo 14..

p.f. = 184-185 °C.

RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 9,58 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

SAL DEL ACIDO 2-NAFTALENOSULFONICO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 14

La sal del ácido 2-naftalenosulfónico del compuesto del Ejemplo 14 se preparó por disolución del compuesto (1,0 equiv) en acetato de etilo en reflujo. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó lentamente ácido 2-naftalenosulfónico (1,1 equiv) en acetato de etilo, seguido por etanol. Se agregó luego tolueno a la solución, a lo cual siguió una concentración. Se agregó más tolueno y la suspensión se dejó madurar con agitación y aplicación periódica de ultrasonido a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido luego se aisló mediante

filtración y se lavó con tolueno con lo cual se obtuvo la sal del ácido 2-naftalenosulfónico del compuesto del Ejemplo 14.

p.f. =202-204 °C.

RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 9,64 (d, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (brs, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

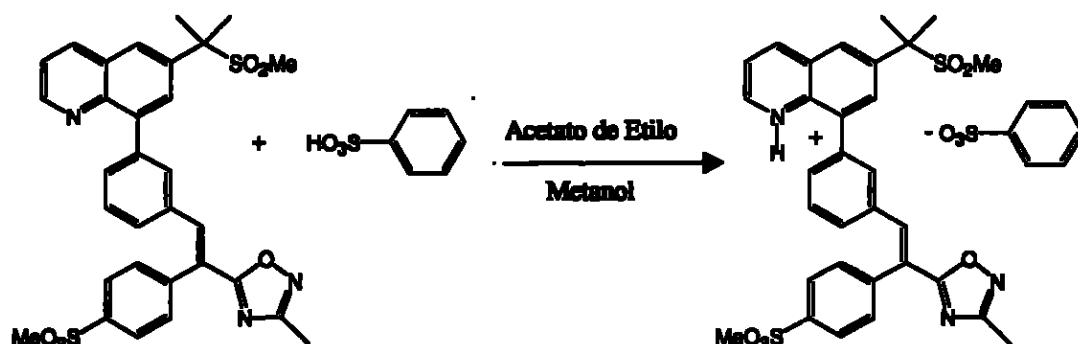
SAL CLORHIDRATO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 43

La sal clorhidrato sal del compuesto del Ejemplo 43 se preparó por disolución del compuesto (1,0 equiv) en acetato de etilo con calentamiento y ultrasonido. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1,0 equiv) manteniendo agitación continua. La suspensión se agitó durante un tiempo adicional de 5 minutos y el sólido se aisló mediante filtración para producir así la sal monoclórhidrato del compuesto del Ejemplo 43.

SAL DEL ACIDO BENCENOSULFONICO DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 14

La sal del ácido bencenosulfónico del compuesto del Ejemplo 14 se encuentra disponible en dos formas cristalinas ("Forma A" y "Forma B"). Las distintas formas son producidas mediante los siguientes procedimientos:

Formación de la Sal



Forma A

A una mezcla pastosa del compuesto del Ejemplo 14 (1 equiv) en acetato de etilo se agregó ácido bencenosulfónico (1-1,2 equiv). Se pueden usar otros ésteres usarse en lugar del acetato de etilo. Se agregó metanol y la mezcla resultante se calentó hasta que se disolviera el sólido. Otros alcoholes tales como el etanol ó el propanol pueden usarse en lugar del metanol.

La solución resultante se filtró y concentró. El producto cristalizó durante la concentración. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se dejó madurar. El sólido amarillo formado se recogió por filtración.

La HPLC indicó una proporción molar 1:1 de 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]fenil]quinolina y ácido bencenosulfónico.
p.f. por DSC = 193°C.

El espectrograma de la Difracción de rayos X en Pulverizado para la Forma A se presenta en la Fig. 1. Los picos característicos se identifican a continuación en la siguiente Tabla y se ilustran en la Fig. 4.

Picos Identificados para el Polimorfo Forma A (°2Teta)
10,0
19,5
21,4
22,4
30,5

Forma B

A una mezcla pastosa del compuesto del Ejemplo 14 (1 equiv) en una mezcla de acetato de isopropil (i-PrOAc) y metanol (1:1) se agregó ácido bencenosulfónico (1-1,2 equiv). Se pueden usar otros ésteres en lugar del i-PrOAc y otros alcoholes tales como etanol ó propanol en vez del metanol. La mezcla se dejó madurar a 20 -50°C hasta lograr la disolución de los sólidos. La solución resultante se filtró y se destiló en tanto que se mantenía el volumen constante gracias a la adición de una mezcla 9:1 (v/v) de i-PrOAc/metanol. El producto cristalizó durante te destilación.

La mezcla resultante se dejó madurar a 20-70°C durante 2-10 h a fin de asegurar la completa formación de la Forma B. El sólido blancuzco resultante se aisló mediante filtración y se secó.

La HPLC indicó una proporción molar 1:1 de 6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-[(E)-2-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil]fenil]quinolina y ácido bencenosulfónico.
p.f. por DSC = 210°C.

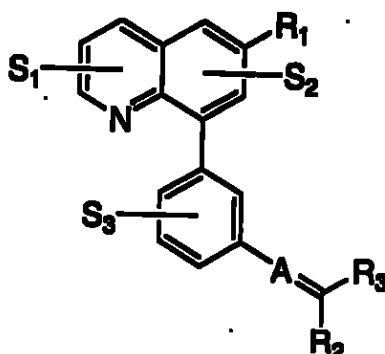
El espectrograma de la Difracción de Rayos X en Pulverizado (XPRD, sigla en Inglés) para la Forma B se presenta en la Fig. 2. Los picos característicos se identifican a continuación en la siguiente Tabla y se ilustran en la Fig. 5. Los espectros se comparan en la Figura 3 en donde los picos característicos se indican con flechas.

Picos Identificados para el Polimorfo Forma B (°2Teta)
14,4
17,7
20,0
20,2
23,7
28,9

Puede resultar obvio para los expertos en este campo de la industria el hecho de que se pueden efectuar variaciones ó modificaciones que caigan dentro del alcance y espíritu de la presente invención. La presente invención no se limita a los Ejemplos y revelaciones incluidas dentro de la sección de especificaciones, y el alcance de la presente invención queda definido por lo consignado en las Reivindicaciones que se consignan a continuación.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



(I)

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde:

S_1 , S_2 , y S_3 son independientemente H, -OH, halógeno, -alquil C_1-C_6 , $-NO_2$, -CN, ó -alcoxi C_1-C_6 , en donde los grupos alquil y alcoxi van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente un halógeno ó un OH;

R^1 es H, OH, halógeno, ó un grupo carbonilo, grupo -alquil C_1-C_6 , grupo -cicloalquil C_3-C_6 , grupo -alquenil C_1-C_6 , grupo -alcoxi C_1-C_6 , grupo aril, grupo heteroaril, -CN, grupo -heterociclo-alquil C_3-C_6 , grupo -amino, grupo -alquilamino C_1-C_6 , grupo -(alquil C_1-C_6)(alquil C_1-C_6)amino, grupo -alquil C_1-C_6 -(oxi)-alquil C_1-C_6 , grupo -C(O)NH(aril), grupo -C(O)NH(heteroaril), grupo -SO_nNH(aril), grupo -SO_nNH(heteroaril), grupo -SO_nNH(alquil C_1-C_6), grupo -C(O)N(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6), grupo -NH-SO_n-(alquil C_1-C_6), grupo -SO_n-(alquil C_1-C_6), grupo -(alquil C_1-C_6)-O-C(CN)-dialquilamino, ó un grupo -(alquil C_1-C_6)-SO_n-(alquil C_1-C_6), grupos cada uno de los cuales va opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -alquil C_1-C_6 , -cicloalquil C_3-C_6 , -C(O)(heterociclo-alquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-ariloxi, -alcoxi C_1-C_6 , (alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, ó -SO_n-(alquil C_1-C_6);

A es CH, C-éster, ó C-R⁴;

R² y R³ independientemente son aril, heteroaril, H, halógeno, -CN, -alquil C₁-C₆, -heterocicloalquil C₃-C₆, -alcoxi C₁-C₆, un grupo carbonilo, carbamoil, -C(O)OH, -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), ó un grupo -alquilacilamino C₁-C₆, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -NO₂, -C(O)OH, -CN, N-óxido, -OH, ó un grupo sustituyente aril, heteroaril, carbonil, -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -SO_n-(aril), ariloxi, -heteroariloxi, alcoxi C₁-C₆, -C(O)-heterocicloalquil C₃-C₆, -NH-
cicloalquil C₃-C₆, amino, -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₆, -alquil C₁-C₆, -cicloalquil C₃-C₆, ariloxi, -C(O)OH, -C(O)O(alquil C₁-C₆), halógeno, -NO₂, -CN, -SO_n-(alquil C₁-C₆), ó -C(O)-N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆);

uno entre R² y R³ debe ser un aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos;

cuando R² y R³ son ambos aril ó heteroaril, entonces R² y R³ pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C₁-C₄) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados;

R⁴ es un grupo aril, -alquil C₁-C₆, heteroaril, -CN, carbonil, carbamoil, -(alquil C₁-C₆)-SO_n-(alquil C₁-C₆), -C(O)N(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆), ó un grupo -alquilacilamino C₁-C₆, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente carbonil, -CN, halógeno, -C(O)(alquil C₀-C₆), -C(O)O(alquil C₀-C₆), -alquil C₁-C₆, -SO_n-(alquil C₁-C₆), -OH, alcoxi C₁-C₆, ó -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino;

n es independientemente 0, 1, ó 2; y

R^2 ó R^3 pueden opcionalmente unirse a R^4 por medio de un enlace y formar así un anillo. P

2. El compuesto acorde con la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

A es CH.

3. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^1 es un -alquil C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino ó -SO_n-(alquil C_1-C_6).

4. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^1 es un -cicloalquil C_3-C_6 , opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C_3-C_6), -C(O)-O-(alquil C_0-C_6), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil C_3-C_6 , aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, -(alquil C_0-C_6)(alquil C_0-C_6)amino, ó -SO_n-(alquil C_1-C_6).

5. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^1 es un -alquenil C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1-5

sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆).

6. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R¹ es un heteroaril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆).

7. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R¹ es un grupo -amino, -alquilamino C₁-C₆, ó un grupo -(alquil C₁-C₆)(C₁-C₆ alquil)amino, grupos los cuales van opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; en donde cada sustituyente es independientemente halógeno, -OH, -CN, -C(O)(heterocicloalquil C₃-C₆), -C(O)-O-(alquil C₀-C₆), -C(O)-O-aril, alcoxi, cicloalquiloxi, acil, aciloxi, -cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil C₃-C₆, aril, heteroaril, carbonil, carbamoil, -(alquil C₀-C₆)(alquil C₀-C₆)amino, ó -SO_n-(alquil C₁-C₆).

8. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R² es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; y

R³ es un heteroaril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

9. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es un aril; opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

10. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es un carbonil, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente; y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

11. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es un carbamoil, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes;

y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

12. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 y R^3 son cada uno independientemente aril opcionalmente sustituido, conectados entre sí por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1 - C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados.

13. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es un $-(\text{alquil } C_1-C_6)-SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente un grupo sustituyente halógeno, $-NO_2$, $-COOH$, carbonil, $-CN$, $-\text{alquil } C_1-C_6$, $--SO_n-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-O\text{-aril}$, $-O\text{-heteroaril}$, $-C(O)\text{-heterocicloalquil } C_3-C_6$, $-NH\text{-cicloalquil } C_3-C_6$, $-OH$, ó $-(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)\text{amino}$, en donde cada grupo sustituyente independientemente va opcionalmente sustituido con $-OH$, $-O-(\text{alquil } C_1-C_6)$, $-O-(\text{aril})$, $-COOH$, $-COO(\text{alquil } C_1-C_6)$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, ó $-C(O)\text{-N}(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$; y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

14. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es un $-C(O)N-(\text{alquil } C_0-C_6)(\text{alquil } C_0-C_6)$, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes; y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

15. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^2 es $-CN$; y

R^3 es un aril, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes.

16. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

R^1 es $-\text{alquil } C_1-C_6$, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes;

R^2 y R^3 cada independientemente son aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; y

R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados. ?

17. El compuesto acorde con la Reivindicación 2, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

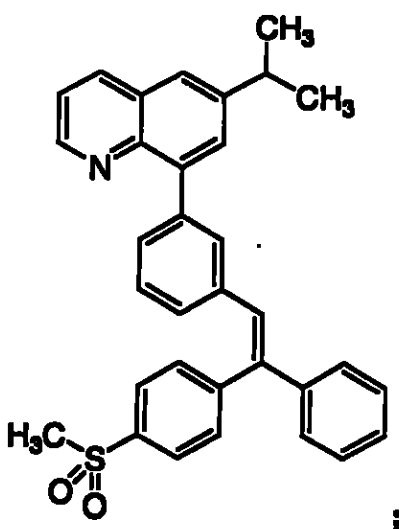
S_1 , S_2 , y S_3 son cada uno H;

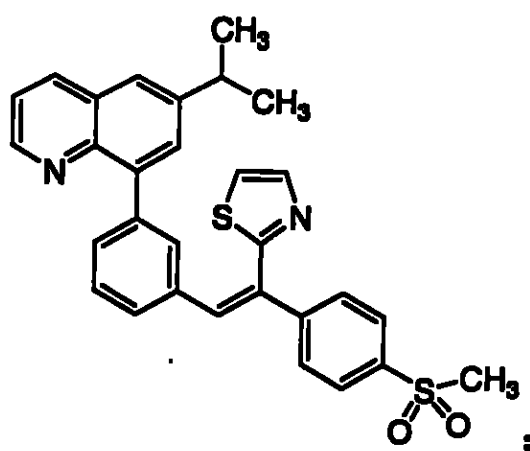
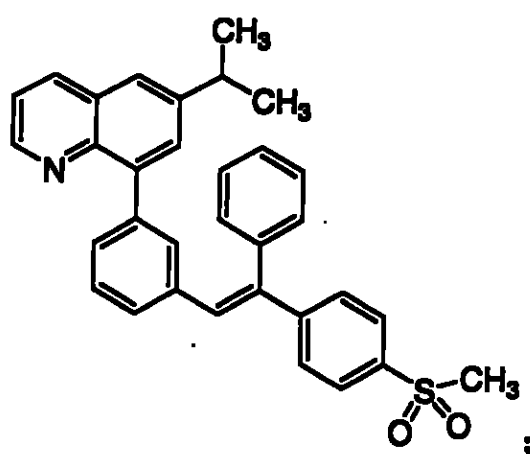
R^1 es -alquil C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes;

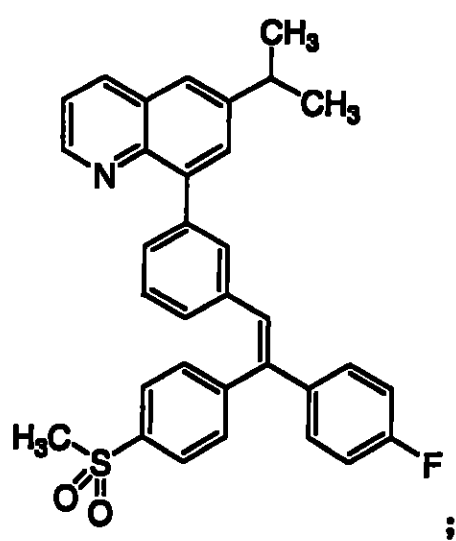
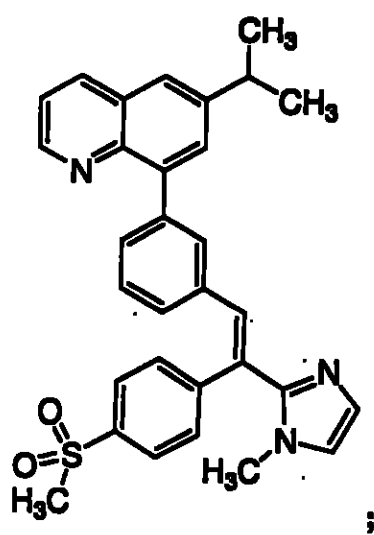
R^2 y R^3 cada uno independientemente son aril ó heteroaril, opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes; y

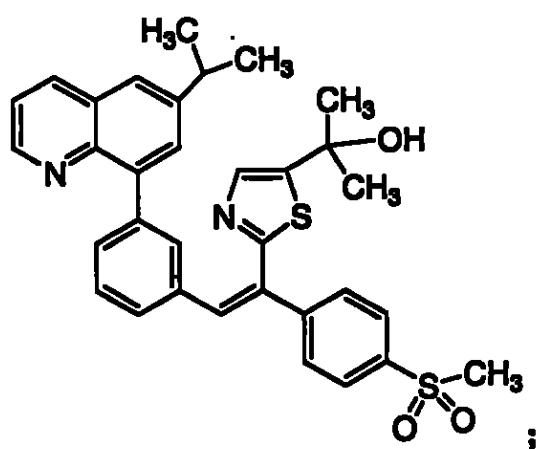
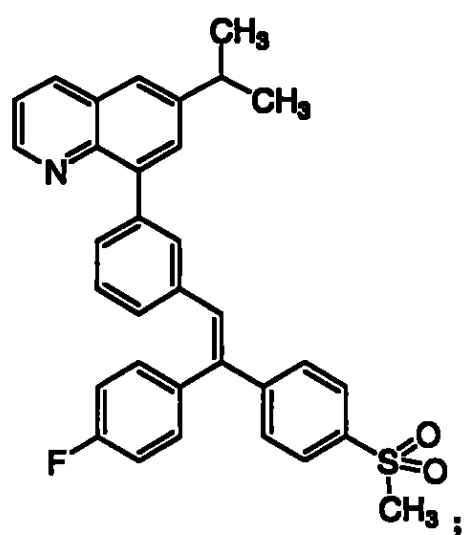
R^2 y R^3 pueden ir opcionalmente conectados por un puente tio, oxi, ó (alquil C_1-C_4) con lo cual forman un sistema anular de tres anillos fusionados. ?

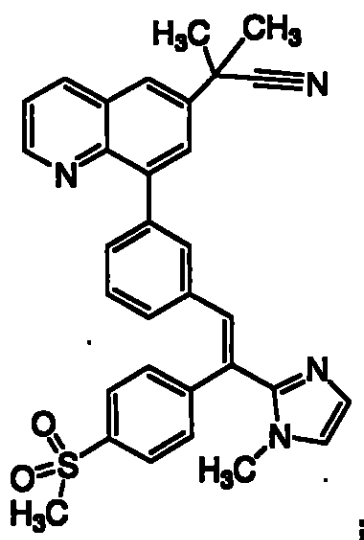
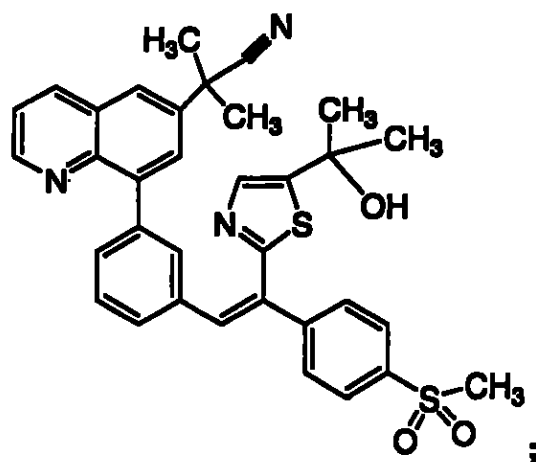
18. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo conformado por:

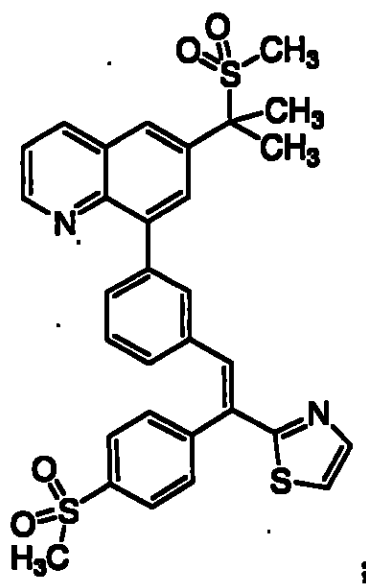
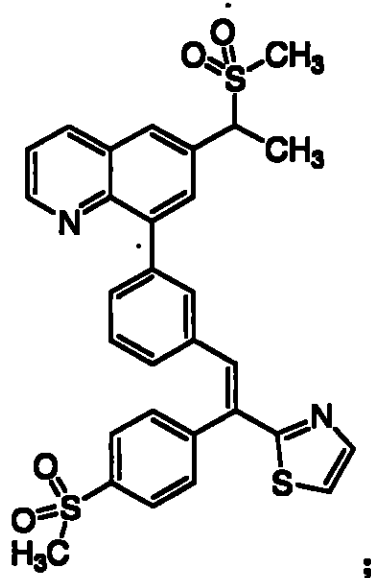


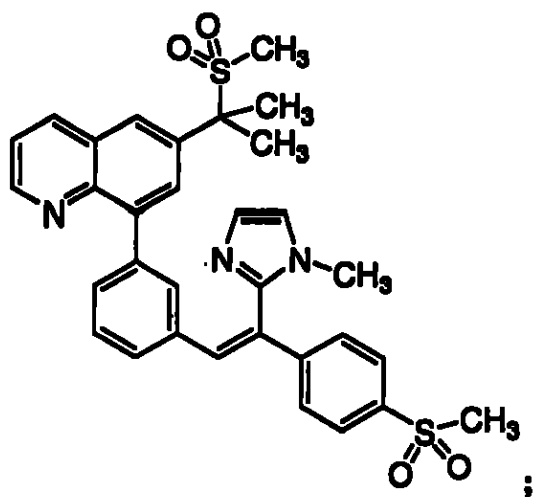
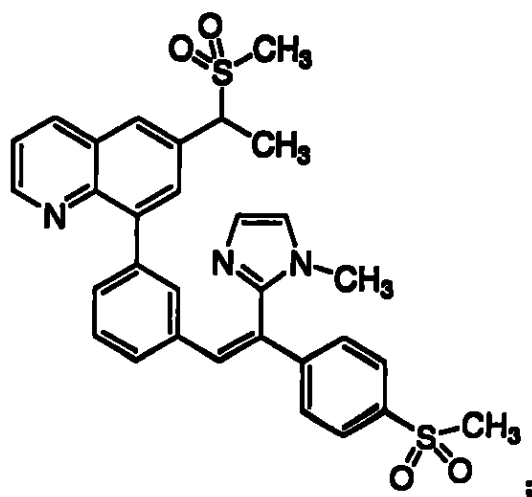


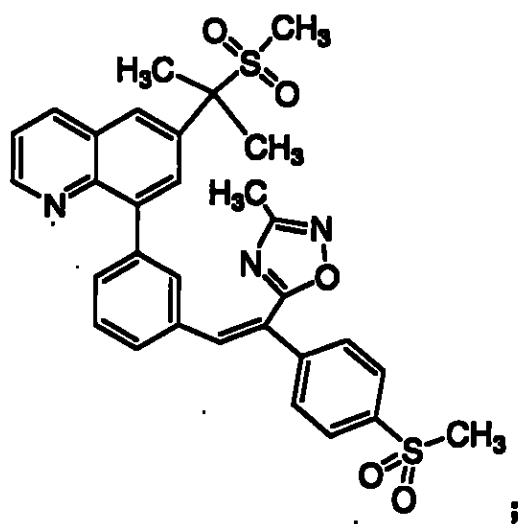
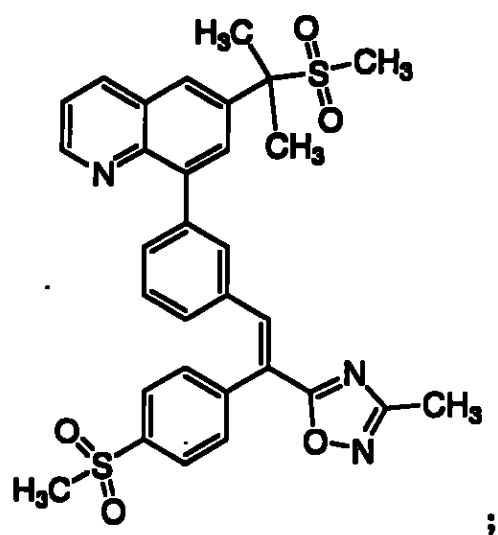


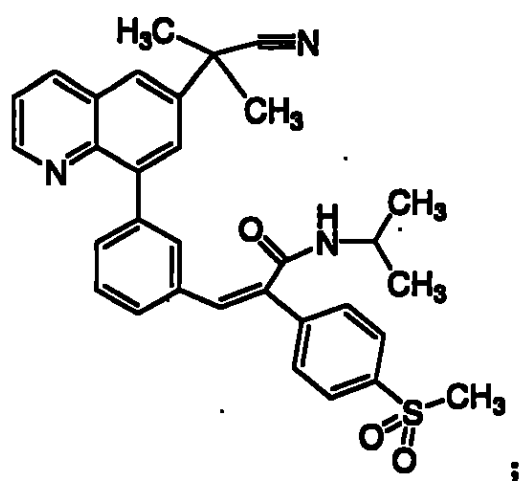
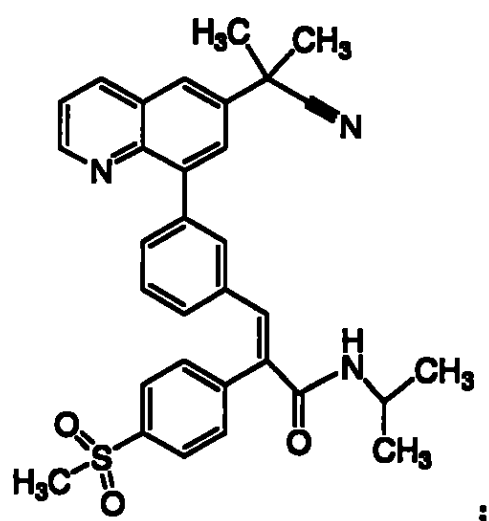


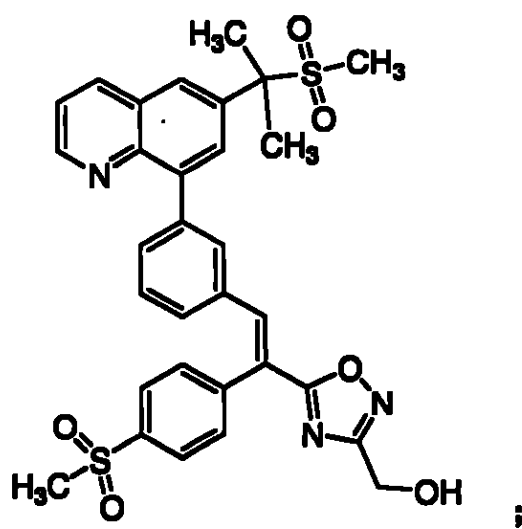
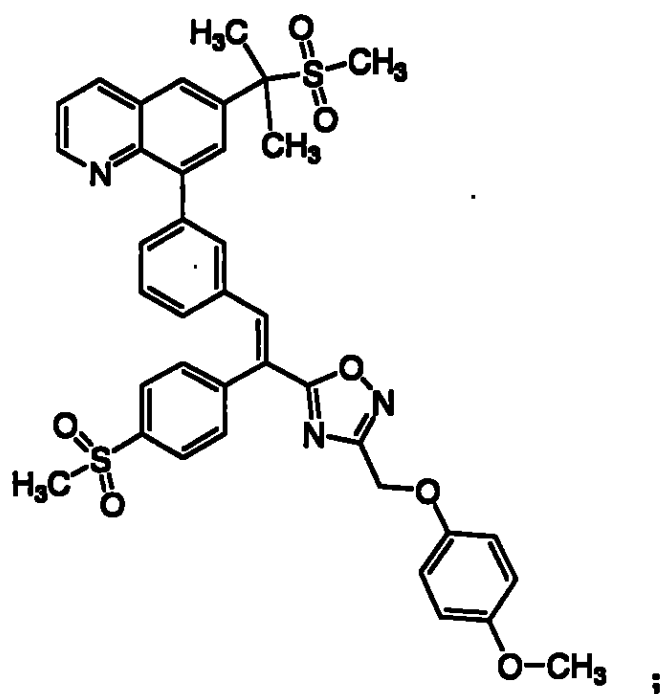


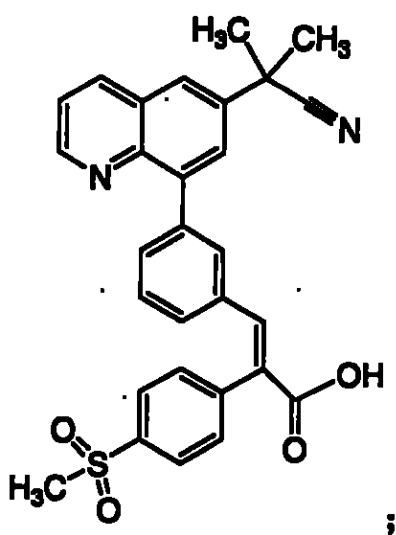
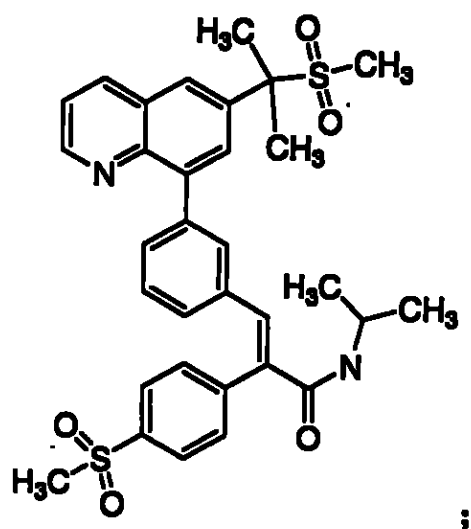


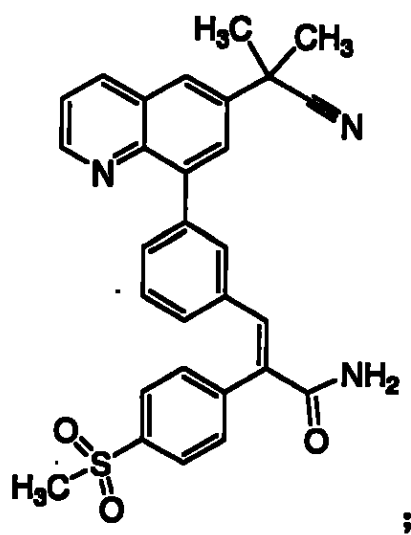
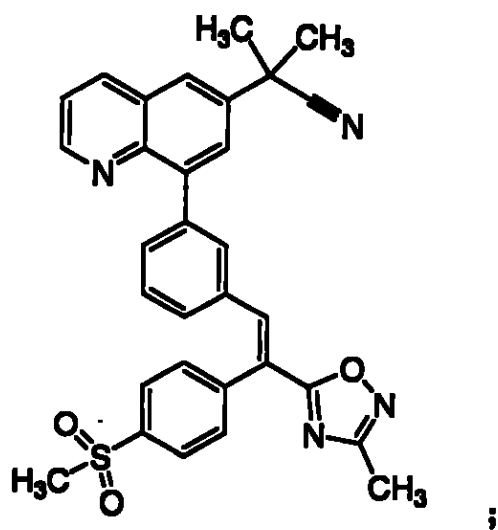


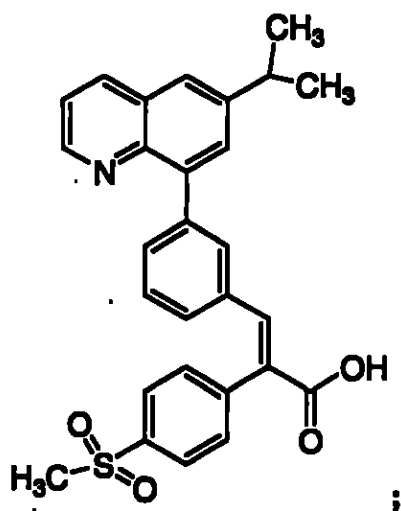
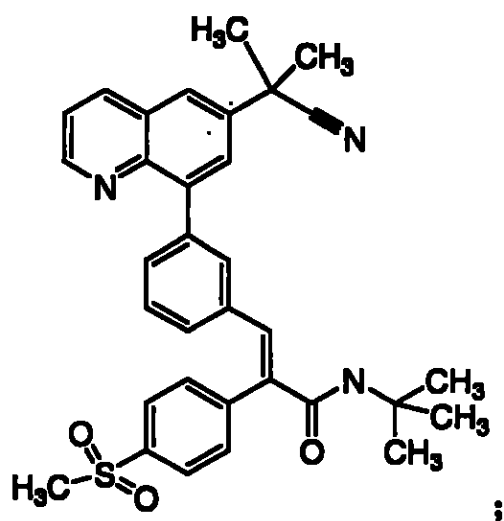


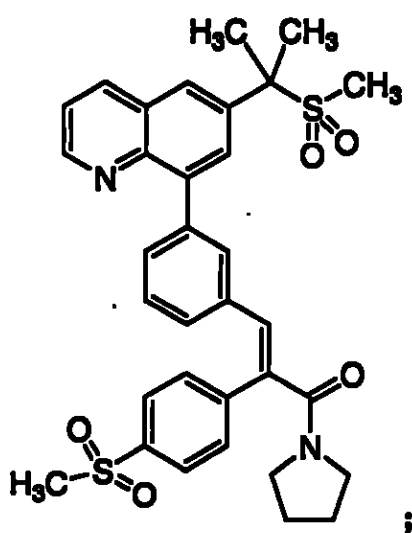
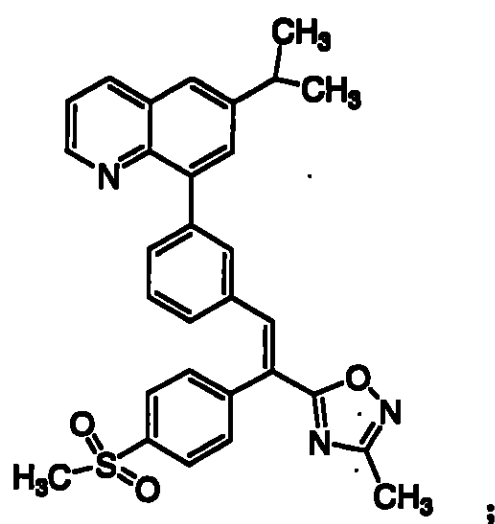


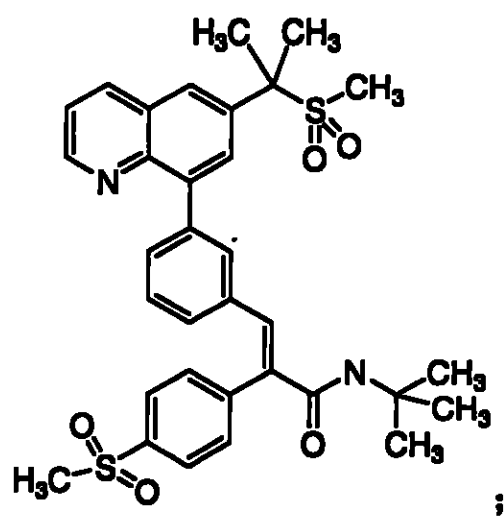
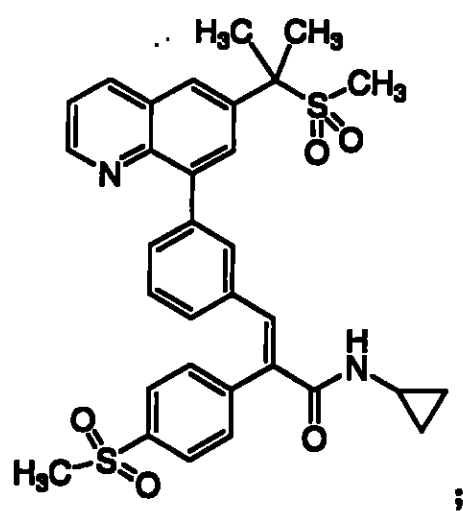


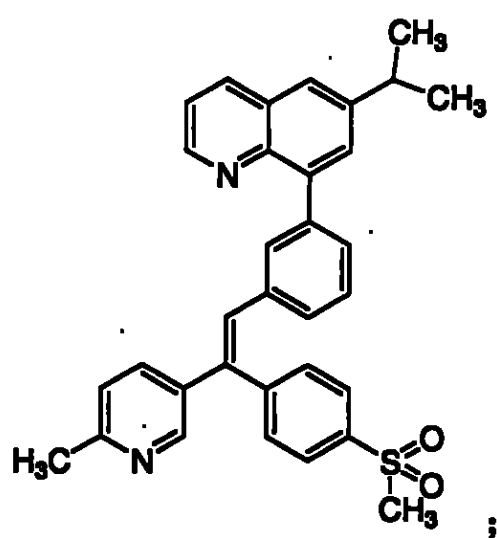
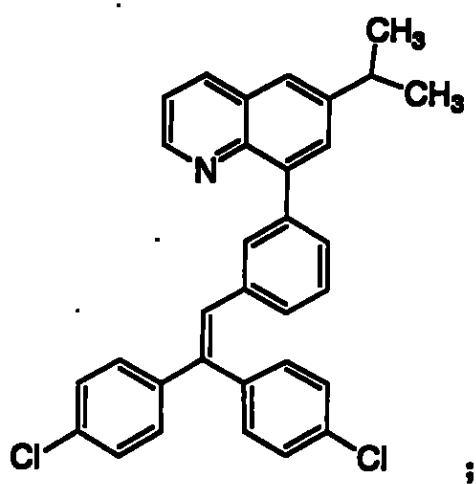


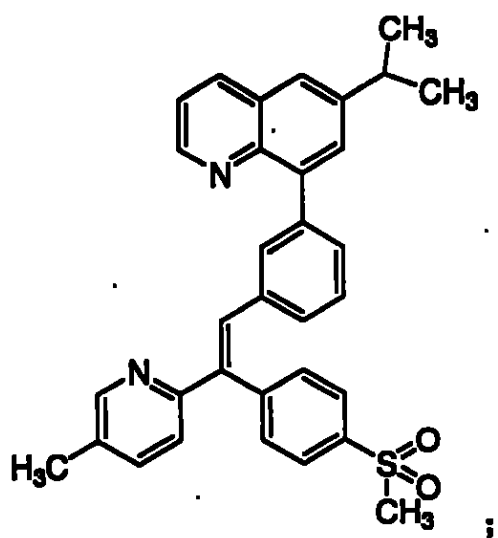
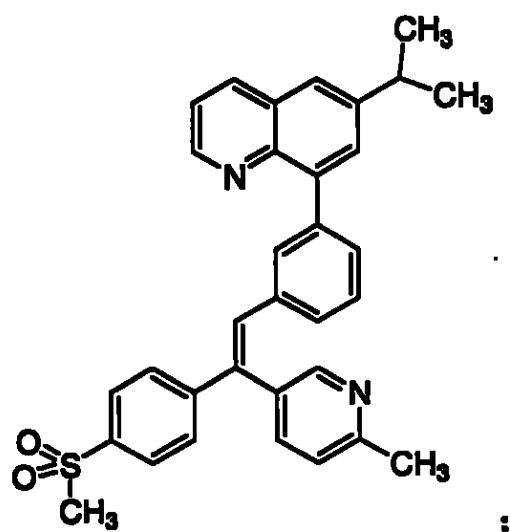


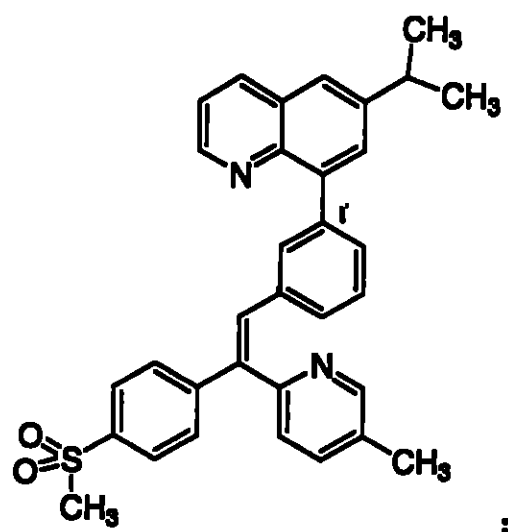




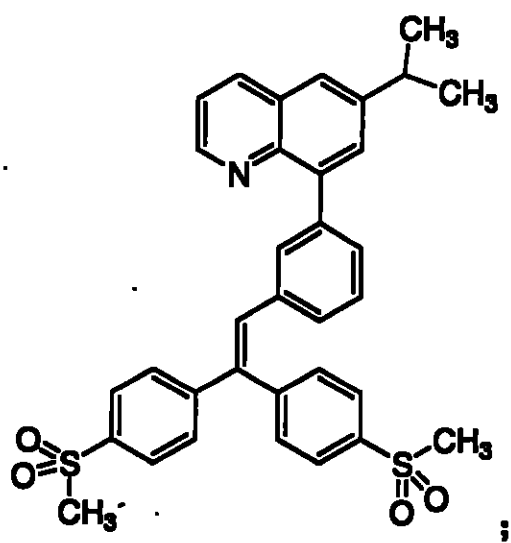




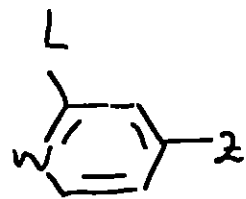


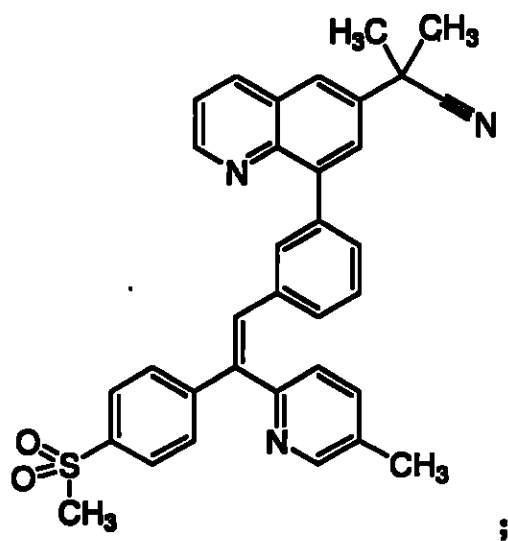
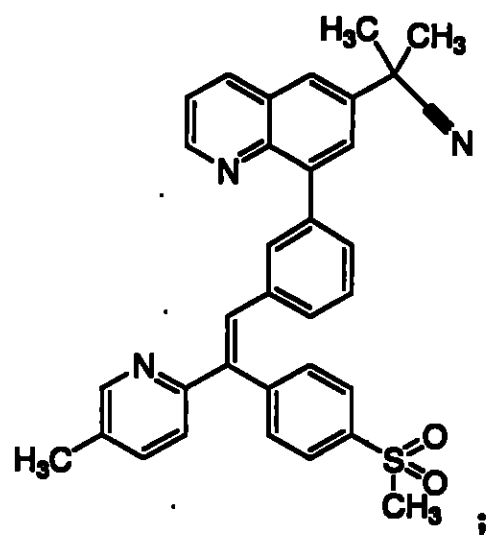


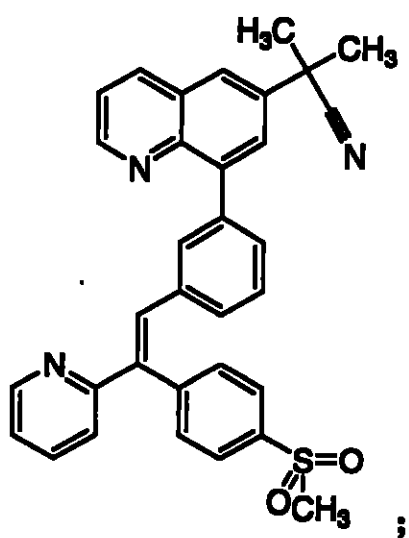
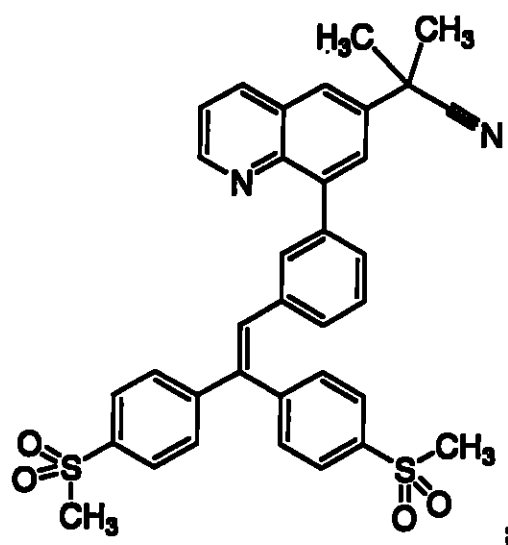
;

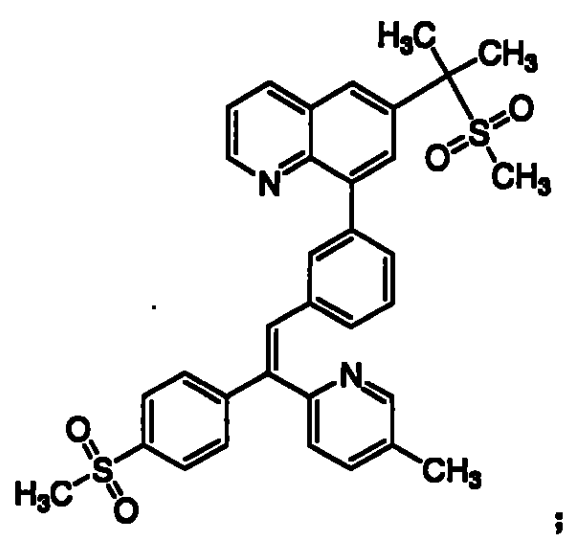
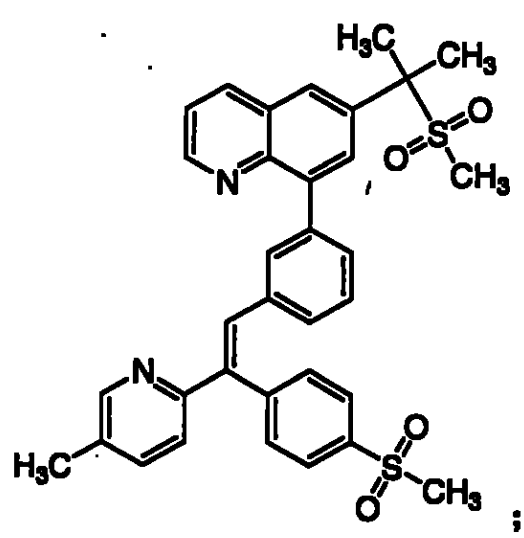


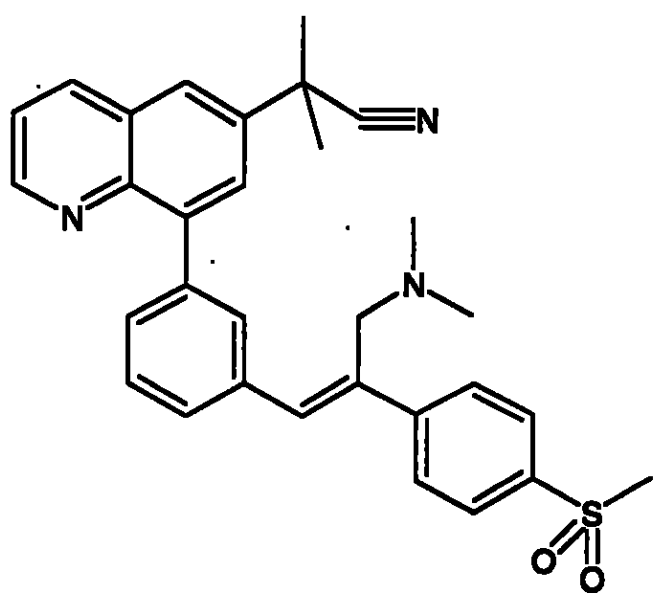
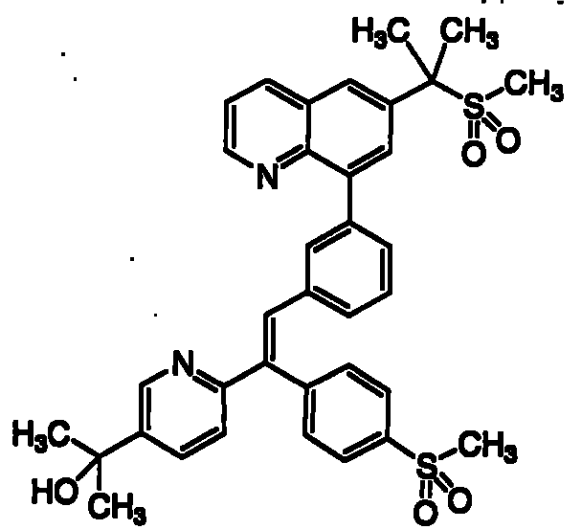
;











ó una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de éstos.

19. El compuesto acorde con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo conformado por:

6-isopropil-8-(3-((Z/E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenileténil}fenil)quinolina;

6-isopropil-8-{3-[E/Z]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-tiazol-2-il)etenil}fenil}quinolina;

6-isopropil-8-(3-((E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

6-isopropil-8-(3-{(Z/E)-2-(4-fluorofenil)-2-[4
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

2-(2-{(E/Z)-2-[3-(6-isopropil-8-quinolinil)fenil]-1-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}-1,3-tiazol-5-il)-2-propanol;

2-[8-(3-{E/Z)-2-[5-(1-idroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]-2-metilpropanonitrilo;

2-metil-2-[8-(3-{(E)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo;

6-[1-(metilsulfonil)etil]-8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(1,3-tiazol-
2-il)etenil]fenil}quinolina;

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-
(1,3-tiazol-2-il)etenil]fenil}quinolina;

8-(3-{(Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-(metilsulfonil)etil]quinolina;

8-(3-{(Z)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-metil-1-
(metilsulfonil)etil]quinolina;

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-(3-{E/Z)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

(E/Z)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-N-isopropil-2-[4-
(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

8-(3-{(E)-2-{3-[(4-metoxifenoksi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-[1-metil-1-
(metilsulfonil)etil]quinolina;

(5-{(E)-2-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-1-[4-
(metilsulfonil)fenil]etenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanol;

(E)-N-isopropil-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

Acido (E)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico;

2-metil-2-[8-(3-{(E)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo;

(E)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

(E)-N-(tert-butil)-3-{3-[6-(1-ciano-1-metiletil)-8-quinolinil]fenil}-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

Acido (E)-3-[3-(6-isopropil-8-quinolinil)fenil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenoico;

6-Isopropil-8-(3-{(E)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[4-(metil sulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

(E)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(1-pirrolidinil)-2-propen-1-ona;

(E)-N-ciclopropil-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

(E)-N-(*tert*-butil)-3-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-propenamida;

8-{3-[2,2-bis(4-clorofenil)vinil]fenil}-6-isopropilquinolina;

6-isopropil-8-(3-{(E/Z)-2-(6-metil-3-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

6-isopropil-8-(3-{(E/Z)-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina;

8-(3-{2,2-bis[4-(metilsulfonil)fenil]vinil}fenil)-6-isopropilquinolina;

2-metil-2-[8-(3-{E/Z)-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)-6-quinolinil]propanonitrilo;

2-[8-(3-{2,2-bis[4-(metilsulfonil)fenil]vinil}fenil)-6-quinolinil]-2-metilpropanonitrilo;

2-metil-2-(8-{3-[(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-(2-piridinil)etenil]fenil}-6-quinolinil)propanonitrilo;

6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-(3-{E/Z)-2-(5-metil-2-piridinil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)quinolina; y

2-(6-{(E)-2-(3-{6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil}fenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}-3-piridinil)-2-propanol;

ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

20. Una composición farmacéutica que comprende

**una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con la Reivindicación 1, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y
un vehículo portador farmacéuticamente aceptable.**

21. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 20, la cual comprende adicionalmente un antagonista de los receptores del Leucotrieno, un inhibidor de la biosíntesis del Leucotrieno, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista de los receptores H₁ ó un agonista de los receptores adrenérgicos beta 2.

22. La composición farmacéutica acorde con la Reivindicación 20, la

cual comprende adicionalmente un inhibidor selectivo de la COX-2, una estatina, ó una NSAID (AINE).

23. Un compuesto precursor de droga el cual forma *in vivo* un compuesto acorde con la Reivindicación 1.

Fig. 1

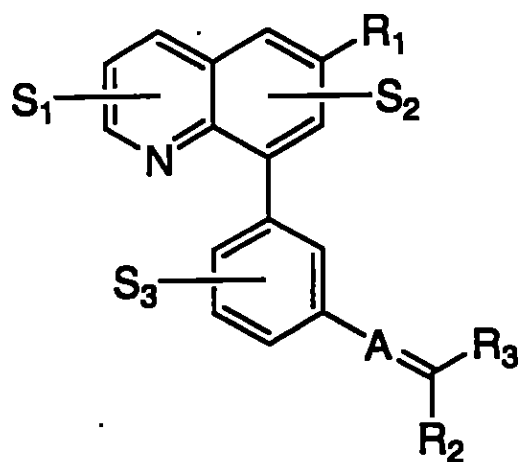


Fig. 2

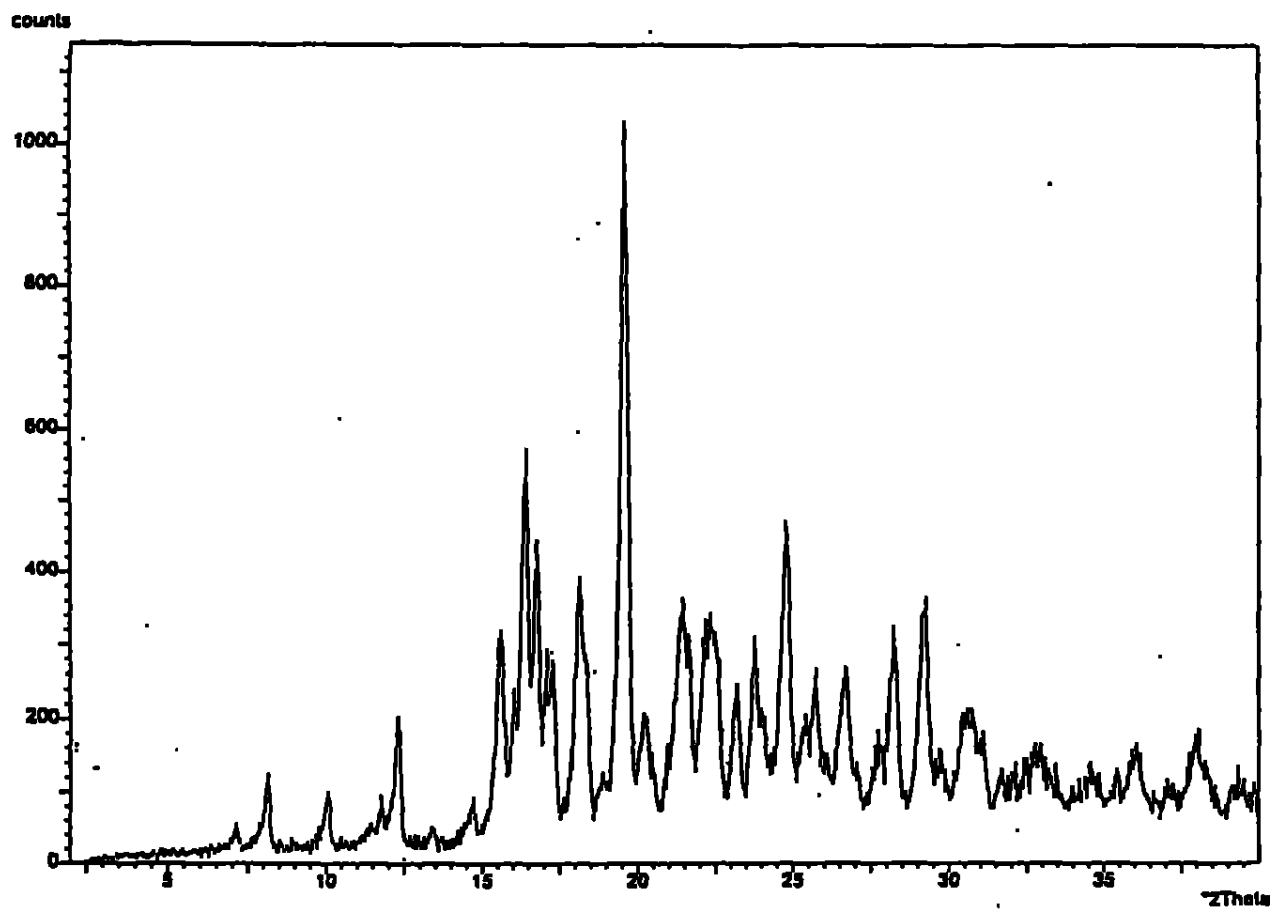


Fig. 3

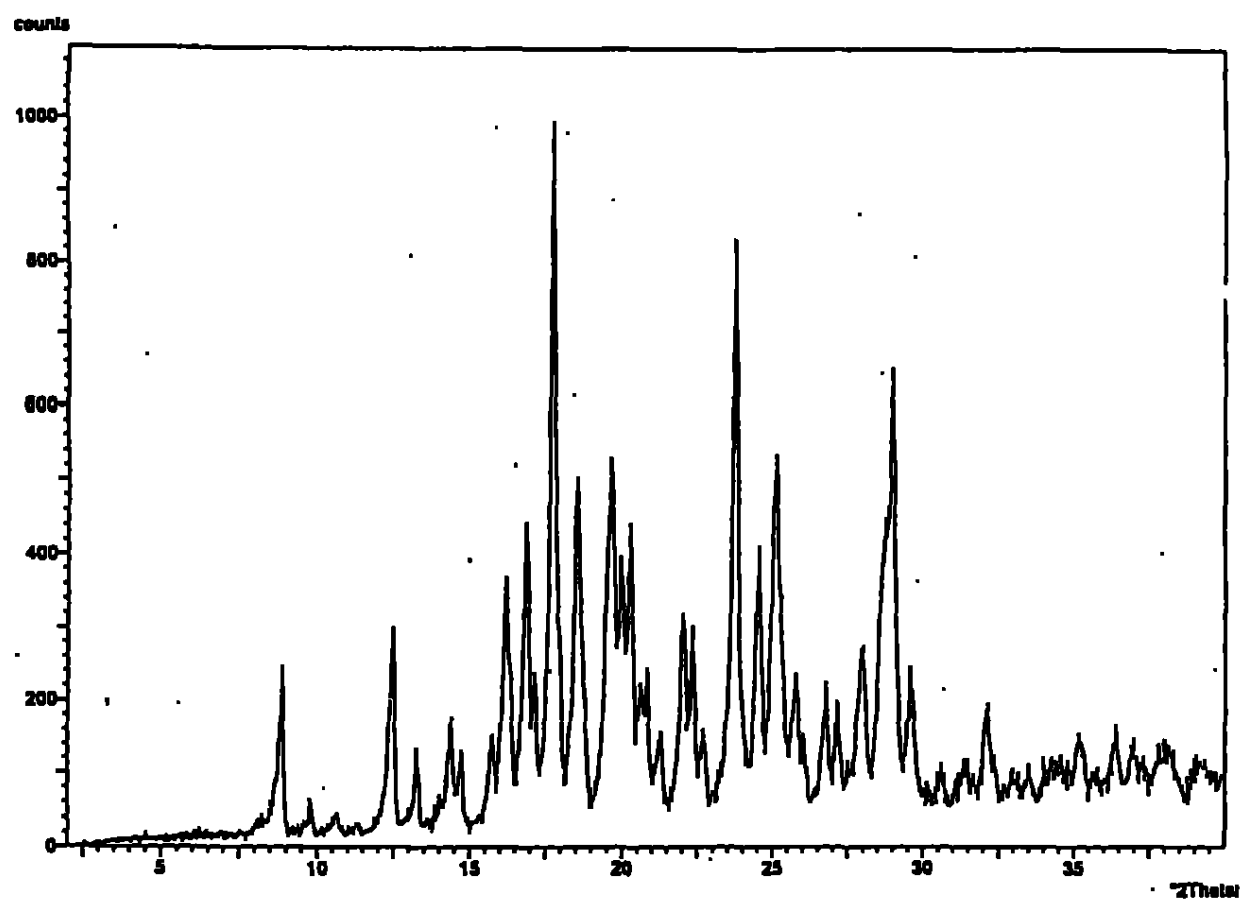


Fig. 4

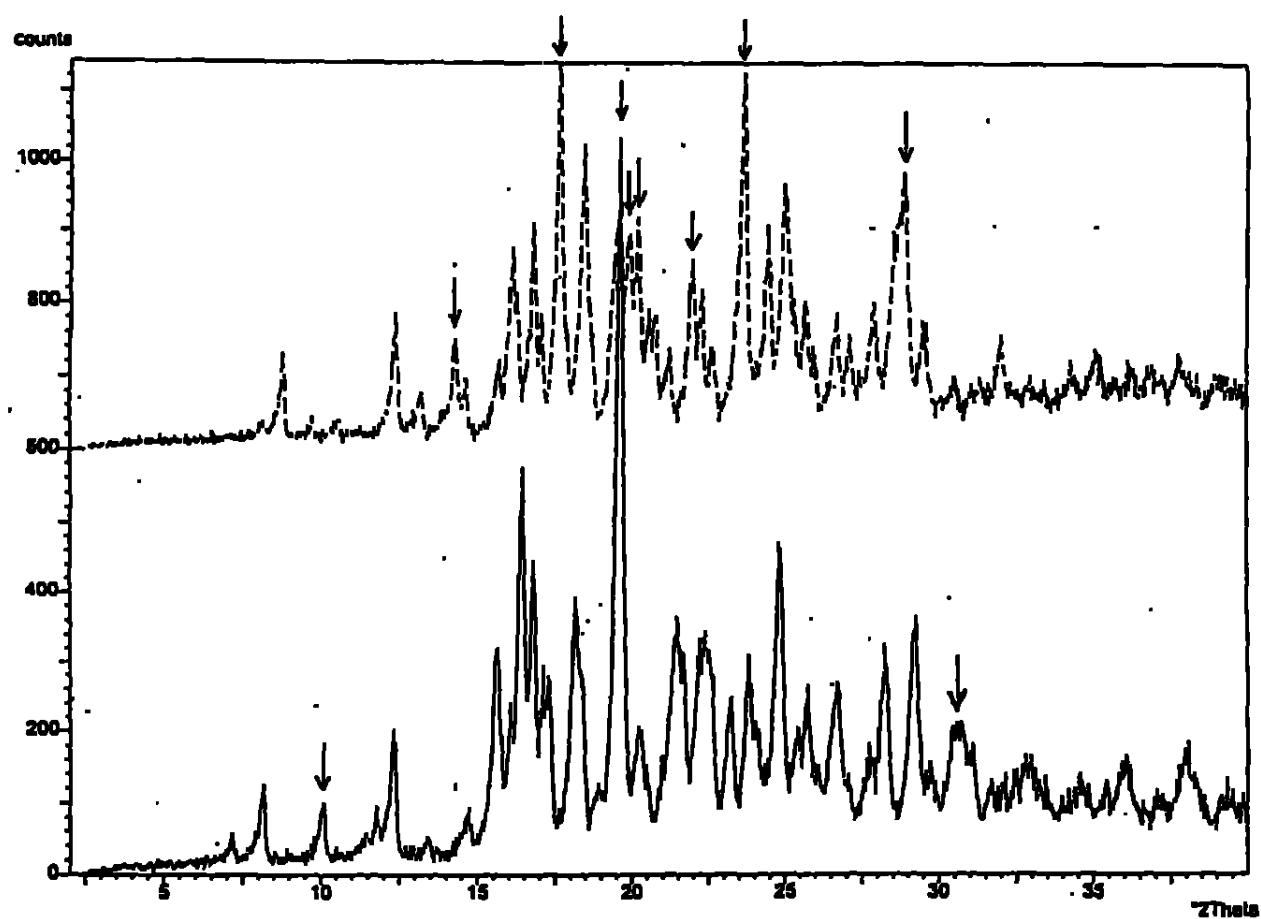
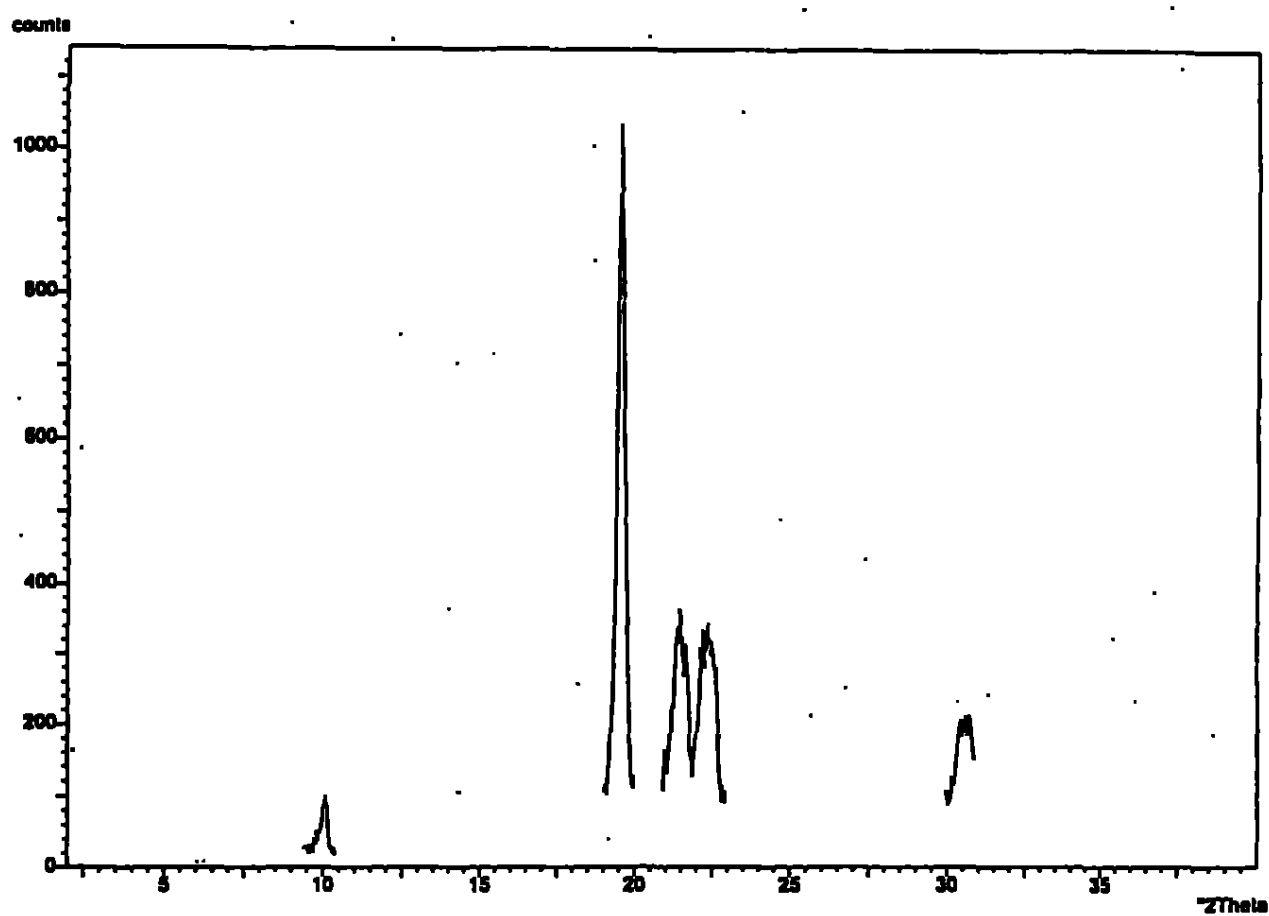
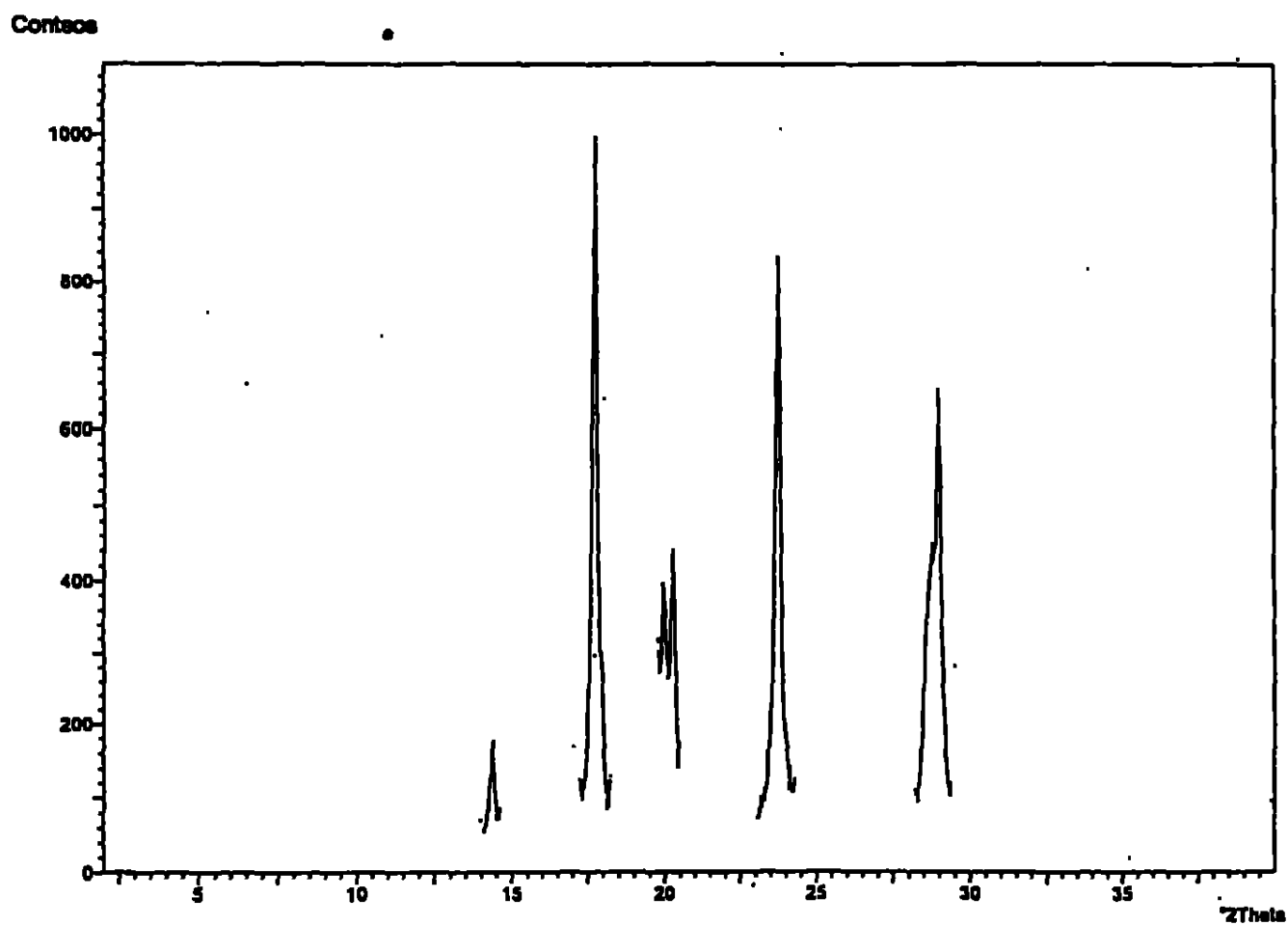


Fig. 5



264

Fig. 6



Folio 265
Extracto para publicación
02-10-2002

Folios 267 y 266
tarjetas
G

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

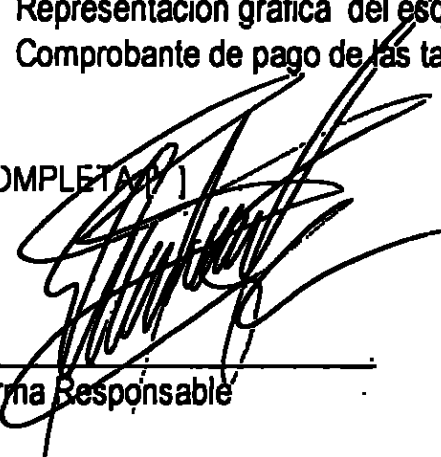
INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecel

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00006630 00000000

Folios: 2567

Fecha (RAD): 2000-12-20 16:25:13

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	00-96650
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0754
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 16 de enero del 2001.

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

22 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia