

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 23846

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01023846 00000000

Folios: 114

Fecha (ANO): 2001-03-26 15:35:56

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ?

One Franklin Plaza

Teléfono: Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Cra. 13 #37-43, Piso 12

Teléfono: 2857460 Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael Robert PALOVICH-Katherine
Louisa WIDOWSON- Hong NIE ✓

Dirección:

Teléfono: Fax:

E-mail:

Domicilio: *Norristown, Pennsylvania, E.U.A.-King of
Prussia, Pennsylvania, E.U.A.-Conshohocken, Pennsylvania, E.U.A.* ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8 ✓

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/17

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

60/192.132

(31) Número de Solicitud

Marzo 24, 2000 ✓

Fuente: Convención de París.

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 19565 y 19572

Fecha _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2

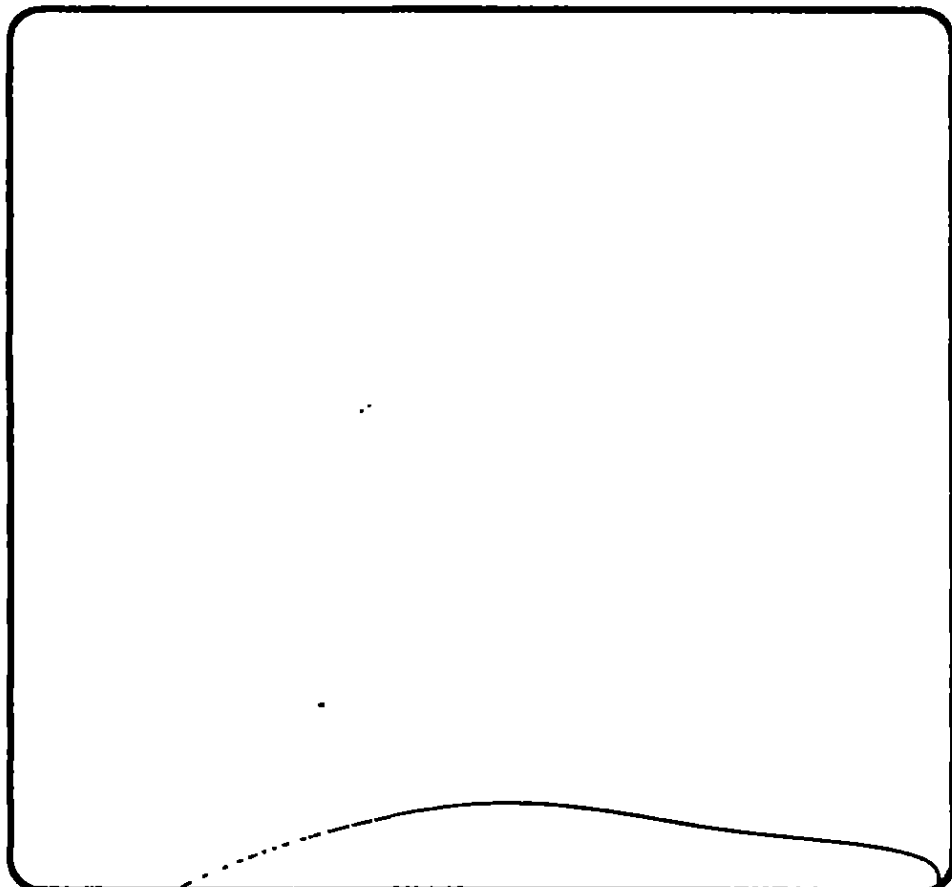
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671 T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 01023846 00000000

Folios: 114

Fecha (AMD): 2001-03-26 15:35:56

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,565
FECHA : MARZO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544134	26/03/2001	1,826,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA 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



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01023846 00000000

Folios: 114

Fecha (AMD): 2001-03-26 15:35:56

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 19,572
FECHA : MARZO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544134	26/03/2001	1,826,560.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO 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

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE IL-8

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de difeniltioureas sustituidas con sulfonamida, a composiciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación, y a su uso en el tratamiento de enfermedades que cursan con mediación de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

Muchos nombres diferentes han sido aplicados a la Interleuquina-8 (IL-8), tales como proteína-1 de activación/attractiva de neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor activante de neutrófilos (NAF) y factor quimiotáctico de linfocitos de células T. La Interleuquina-8 es un quimioattractivo de neutrófilos, basófilos y un subconjunto de células T. Está producida por la mayoría de las células nucleadas incluyendo macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, y por los propios neutrófilos cuando están expuestos a LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder et al., J. Immunol. 139, 3474 (1987) y J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter et al., Science 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol. 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 pertenecen también a la familia de las quimioquinas. A semejanza de la IL-8 se ha hecho referencia también a estas quimioquinas con nombres diferentes. Por ejemplo, se ha aludido a las GRO α , β , y γ como MGS α , β y γ respectivamente (Melanoma Growth Stimulating Activity) (Actividad estimulante del crecimiento de melanomas), véase Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) y Chang et al., J. Immunol. 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia α que poseen el resto ELR precediendo directamente al resto CXC se fijan al receptor B de IL-8 (CXCR2).

4
6

Los compuestos IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan diversas funciones in vitro. Todos ellos han puesto de manifiesto que poseen propiedades quimioatrativas de neutrófilos al tiempo que la IL-8 y la GRO α han demostrado actividad quimictáctica de linfocitos T, y basofílica. Además, la IL-8 puede inducir liberación de histamina a partir de basófilos procedentes de individuos tanto normales como atópicos. Los compuestos GRO- α e IL-8 pueden inducir, además, liberación de la enzima lisozomal e insuficiencia respiratoria procedente de neutrófilos. Se ha puesto de manifiesto también que la IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) sobre los neutrófilos sin síntesis proteínica de novo. Esto puede contribuir a la adherencia incrementada de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas están caracterizadas por una infiltración masiva de neutrófilos. Dado que la IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 favorecen la acumulación y activación de neutrófilos, estas quimioquinas han sido involucradas en una amplia variedad de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo psoriasis y la artritis reumatoide, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993). Además, las quimioquinas ELR (las que contienen el resto ELR de aminoácidos inmediatamente antes del resto CXC) han sido involucradas también en la angiostaxis, Strieter et al., Science 258, 1798 (1992).

In vitro, los compuestos IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen cambio de configuración de neutrófilos, quimiotaxis, liberación granular, e insuficiencia respiratoria, por unión a y activación de receptores de la siete-transmembrana, familia enlazada con la proteína G, en particular por unión a receptoras de la IL-8 y, lo más notable, el receptor 8 de IL-8 (CXCR2). Thomas et al., J. Biol. Chem., 266, 14839

6
7

(1991); y Holmes et al., Science 253, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas no peptídicas para miembros de esta familia de receptores tiene precedentes. Para una revisión véase la publicación de R. Freidinger en Progress in Drug Research. Vol. 40, páginas 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993. Por consiguiente, el receptor de IL-8 representa una diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes antiinflamatorios.

Dos receptores de IL-8 humana de alta afinidad (77% de homología) han sido caracterizados: el IL-8Ra, que liga solamente IL-8 con alta afinidad, y el IL-8RB, que tiene alta afinidad para IL-8 así como también para GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., referencia anterior; Murphy et al., Science 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); y Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

Permanece la necesidad de tratamiento, en este campo, de compuestos que sean capaces de unirse al receptor de IL-8 α o β . Por tanto, los estados asociados con un aumento de la producción de IL-8 (responsable de la quimiotaxis de subconjuntos de neutrófilos y células T en el sitio de inflamación) podrían beneficiarse mediante compuestos que son inhibidores de la unión a receptores de IL-8.

25 SUMARIO DE LA INVENCION

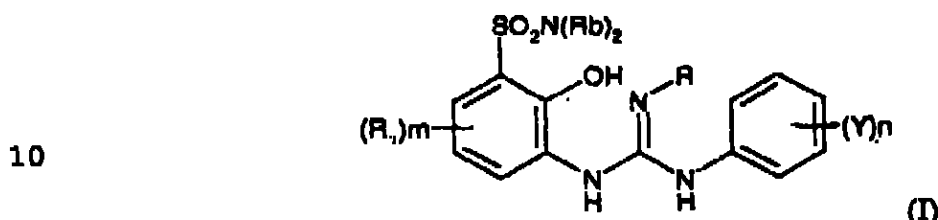
La invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad que cursa con mediación de una quimioquina, en el que la quimioquina es una que se une a un receptor de IL-8 α o β y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En particular la quimioquina es la IL-8.

Esta invención se refiere también a un método de inhibir la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

87

La presente invención proporciona asimismo los nuevos compuestos de Fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente o diluyente farmacéutico.

5 Los compuestos de Fórmula (I), útiles en la presente invención, están representados por la estructura:



en la que:

15 R se selecciona entre el grupo que consta de ciano, OR_{11} , $C(O)NR_{15}R_{16}$, R_{18} , $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$ y $S(O)_2R_{17}$;

R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_8 , alquilo de C_{1-5} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alqueno de C_{2-4} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo de C_{1-5} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heteroaril-alqueno de C_{2-4} , heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} y un resto de heterocíclico-alqueno de C_{2-4} , todos cuyos restos están sustituidos opcionalmente una a tres veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consta de halógeno, nitro, alquilo de C_{1-4} , halosustituido, alquilo de C_{1-4} , amino, amina sustituida con mono- y di-alquilo de C_{1-4} , OR_8 , $C(O)R_9$, $NR_9C(O)OR_8$, $OC(O)NR_5R_7$, hidroxil, $NR_9C(O)R_9$, $S(O)_tR_9$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_8$, $S(O)_tNR_6R_7$ y $NHS(O)_tR_9$; o los dos sustituyentes R_b se unen formando un anillo de 3-10 miembros, y conteniendo, además de alquilo de C_{1-9} opcionalmente sustituido, independientemente, 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consta de restos de NR_3 , $C(O)$, O, S, SO y SO_2 , insaturados o saturados.

20

25

30

35

- R_2 se selecciona entre el grupo que consta de alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, $COOR_3$, y un resto de heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , todos cuyos restos están
- 5 opcionalmente sustituidos;
- m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- m' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 10 t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_{1-10} , alquilo de C_{1-10} halosustituido, alquenilo de C_{2-10} ,
- 15 alcoxi de C_{1-10} , alcoxi de C_{1-10} halosustituido, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxil, alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-10} , ariloxil, aril-alquilo de C_{1-4} oxil, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo de
- 20 C_{2-10} , heteroaril-alquil de C_{1-4} oxil, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico-alquilo de C_{1-4} oxil, heterocíclico-alquenilo de C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)R_{11}$, alquenilo de $C_{2-10}C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$, y $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$, o dos restos R_1 juntos forman $O-(CH_2)_5O$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, en el
- 30 que los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos,
- R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , opcional-
- 35

A
10

- mente sustituido, heterocíclico, y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄; ó R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consta de O, N y S;
- 5 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, arilo, alquilarilo, y alquil de C₁₋₄ heteroalquilo; o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un
- 10 anillo de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consta de oxígeno, nitrógeno y azufre, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- Y se selecciona entre el grupo que consta de hidrógeno,
- 15 halógeno, nitró, ciano, alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀ halosustituido, azida, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₈, (CR₈R₈)_qOR₈, hidroxí, alquilo de C₁₋₄ sustituido con hidroxí, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, ariloxi, aril-
- 20 alquilo de C₁₋₄oxi, aril-alquenilo de C₂₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄oxi, heteroaril-alquenilo de C₂₋₁₀, heterocíclico, heterocíclico alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alquenilo de C₂₋₁₀, (CR₈R₈)_qNR₄R₅, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)-
- 25 NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)_tR₁₃, (CR₈R₈)_qS(O)_tNR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(NR₄R₅, y (CR₈R₈)_qNP₄C(NR₅)R₁₁; o dos restos Y juntos forman
- 30 O-(CH₂)₈-O o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado; en el que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, y heterocíclicoalquilo están opcionalmente sustituidos;
- 35 R₈ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;
R₉ es hidrógeno o un alquilo de C₁₋₄;

- R_{10} es alquilo de $C_{1-10}C(O)_2R_9$;
 R_{11} se selecciona entre el grupo que consta de hidrógeno,
 alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcional-
 mente sustituido, aril-alquilo de C_{1-4} , opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 heteroaril-alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido,
 heterocíclico opcionalmente sustituido, y heterocíclico-
 alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido; y
 R_{13} se selecciona entre el grupo que consta de alquilo de
 C_{1-4} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, hetero-
 aril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, y heterocíclico-
 alquilo de C_{1-4} ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- Los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse también en
 asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos
 distintos de seres humanos, necesitados de inhibición de IL-8
 u otras quimioquinas que se unen a los receptores de IL-8 α
 y β . Las enfermedades que cursan con mediación de quimio-
 quinas, para su tratamiento terapéutico o profiláctico, en
 animales, incluyen estados de enfermedad tales como los que
 se indican en esta memoria en la sección de Métodos de
 Tratamiento.

- Adecuadamente, R_3 es independientemente hidrógeno, NR_6R_7 ,
 OH , OR_8 , alquilo de C_{1-4} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} ,
 aril-alqueno de C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo
 de C_{1-4} , heteroaril-alqueno de C_{2-4} , heterocíclico,
 heterocíclico-alquilo de C_{1-4} o un resto heterocíclico-
 alqueno de C_{2-4} , todos cuyos restos pueden estar
 sustituidos una a tres veces, independientemente, con
 halógeno; nitro; alquilo de C_{1-4} halosustituido; alquilo
 de C_{1-4} ; amino, amina sustituida con mono- o di-alquilo
 de C_{1-4} ; cicloalquilo, cicloalquil-alquilo de C_{1-5} , OR_8 ;
 $C(O)R_8$; $NR_8C(O)OR_8$; $OC(O)NR_6R_7$; ariloxi; aril C_{1-4} oxi;
 hidroxí; alcoxi de C_{1-4} ; $NR_9C(O)R_8$; $S(O)_nR_8$; $C(O)NR_5R_7$;
 $C(O)OH$; $C(O)OR_8$; $S(O)_tNR_6R_7$; $NHS(O)_tR_8$. Alternativamente

11
12

los dos sustituyentes R_2 pueden unirse formando un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido, y que contiene además de carbono, independientemente, 1 a 3 restos NR_9 , O, S, SO, o SO_2 que pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R_2 es un resto alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico o un resto heterocíclico-alquilo de C_{1-4} todos cuyos restos pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R_1 se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno; nitro, ciano; alquilo de C_{1-10} halosustituido tal como CF_3 ; alquilo de C_{1-10} , tal como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo; alqueno de C_{2-10} ; alcoxi de C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi de C_{1-10} halosustituido, tal como trifluorometoxi; azida; $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$, en cuya fórmula t es 0, 1 ó 2; hidroxil; hidroxil-alquilo de C_{1-4} , tal como metanol o etanol; arilo, tal como fenilo o naftilo; aril-alquilo de C_{1-4} , tal como bencilo; ariloxi, tal como fenoxi; aril-alquilo de C_{1-4} oxi tal como benciloxi; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo de C_{1-4} oxi; aril-alqueno de C_{2-10} ; heteroaril-alqueno de C_{2-10} ; heterocíclico-alqueno de C_{2-10} ; $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$; alqueno de $C_{2-10}C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_2$; $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$; alqueno de $C_{2-10}C(O)R_{11}$; alqueno de $C_{2-10}C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{11}$; $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qNHS(O)_tR_{13}$; $(CR_8R_9)_qS(O)_tNR_4R_5$. La totalidad de los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en esta memoria a continuación.

Para usar en esta memoria la expresión "restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico" alude tanto al anillo como al alquilo, o si están incluidos, a los anillos con alqueno, tales como los anillos de arilo, arilalquilo y arilalqueno. Los términos "restos" y "anillos" pueden emplearse indistintamente en toda la exposición.

Adecuadamente, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , o R_4 y R_5 juntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede comprender, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S.

Adecuadamente, R_6 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} .

Adecuadamente, R_7 es hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} .

Adecuadamente, q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, R_{10} es alquilo de $C_{1-10}C(O)_2R_8$ tal como $CH_2C(O)_2H$ o $CH_2C(O)_2CH_3$.

Adecuadamente, R_{11} es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico o heterocíclico-alquilo de C_{1-4} .

Adecuadamente, R_{12} es hidrógeno, alquilo de C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_{13} es alquilo de C_{1-4} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, o heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , en los que todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, Y se selecciona independientemente entre hidrógeno; halógeno, nitro; ciano; alquilo de C_{1-10} halosustituido; alquilo de C_{1-10} ; alquenilo de C_{2-10} ; alcoxi de C_{1-10} ; alcoxi de C_{1-10} halosustituido; azida; $(CR_3R_8)_3S(O)_tR_9$; hidroxil; hidroxialquilo de C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo de C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquilo de C_{1-4} oxi; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo de C_{1-4} oxi; heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} ; aril-alquenilo de C_{2-10} ; heteroaril-alquenilo

14

de C_{2-10} ; heterocíclico-alqueno de C_{2-10} ; $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$; alqueno de $C_{2-10}C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$; alqueno de $C_{2-10}C(O)R_{11}$; alqueno de $C_{2-10}C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_9)_qNHS(O)_tR_{13}$; o $(CR_8R_9)_qS(O)_tNR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado. Los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico anteriormente citados pueden estar, todos, opcionalmente sustituidos según se define en esta memoria.

Adecuadamente, s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Cuando Y forma un puente dioxí, s es preferiblemente 1. Cuando Y forma un anillo adicional insaturado, es preferiblemente un anillo de 6 miembros dando por resultado un sistema cíclico naftilánico. Estos sistemas cíclicos pueden estar sustituidos 1 a 3 veces con otros restos Y según se ha definido anteriormente.

Adecuadamente, R_2 es un resto alquilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilc, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, o heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , pudiendo estar todos estos restos opcionalmente sustituidos.

Y es, preferiblemente, un halógeno, alcoxi de C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, ariloxi o arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilendioxí, NR_4R_5 , tioalquilo de C_{1-4} , tioarilo, alcoxi halosustituido, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo. Y es más preferiblemente halógeno monosustituido, halógeno disustituido, alcoxi monosustituido, alcoxi disustituido, metilendioxí, arilo o alquilo, más preferiblemente estos grupos están mono- o di-sustituidos en la posición 2' ó en la posición 2', 3'.

Aun cuando Y puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones del anillo, n es preferiblemente uno. Aun cuando ambos de R_1 e Y pueden ser hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos esté sustituido, y que, preferible-

15

mente, ambos anillos estén sustituidos.

Tal como se emplea en esta memoria, "opcionalmente sustituido" a menos que se defina específicamente, significa grupos tales como halógeno, tales como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxí; alquilo de C_{1-10} sustituido con hidroxí; $(C_2R_5)_qOR_4$; alcoxi de C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; dos sustituyentes juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$; $S(O)_n$ alquilo de C_{1-10} , siendo n 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfínilo o metilsulfonilo; amino, amino mono- y disustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)OR_4$; $S(O)_nN-R_4R_5$; $NHS(O)_nR_{20}$; alquilo de C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o t-butilo; alquilo de C_{1-10} halosustituido tal como CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituidos, tal como bencilo o fenetilo, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los que estos restos arilo, heteroarilo o heterocíclico puedan estar sustituidos una o dos veces con halógeno; hidroxí; alquilo sustituido con hidroxí; alcoxi de C_{1-10} ; $S(O)_n$ alquilo de C_{1-10} ; amino, amino mono- y disustituido con alquilo, tal como en el grupo NR_4R_5 ; alquilo de C_{1-10} , o alquilo de C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 .

R_{20} es adecuadamente alquilo de C_{1-4} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico o heterocíclico-alquilo de C_{1-4} .

Sales adecuadas. farmacéuticamente aceptables, son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, pueden formarse

16

también sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de
Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable.
Cationes adecuados, farmacéuticamente aceptables, son bien
conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes
5 de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio y amonio
cuaternario.

Los términos y expresiones siguientes, que se emplean en
esta memoria, hacen referencia a :

. "halo" - todos los halógenos, es decir, cloro, fluoro,
10 bromo y yodo.

. "alquilo de C_{1-10} " o "alquilo" - restos de cadena
lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que
la longitud de la cadena esté limitada de otro modo, incluyendo
pero no estando limitado a ellos, metilo, etilo, n-propilo,
15 isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo,
n-pentilo y semejantes.

. "cicloalquilo" se emplea en esta memoria para signifi-
car un resto cíclico, preferiblemente de 3 a 8 carbonos,
incluyendo pero no estando limitado a ellos, ciclopropilo,
20 ciclopentilo, ciclohexilo y semejantes.

. "alquenilo" se emplea en esta memoria en todos los
casos para significar un resto de una cadena lineal o
ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud
de la cadena esté limitada, incluyendo pero no estando
25 limitado a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo,
2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y semejantes.

. "arilo" - fenilo y naftilo.

. "heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combina-
ción, tal como "heteroariloxi", o "heteroarilalquilo") - un
30 sistema cíclico aromático de 5-10 miembros en el que uno o
más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados
entre el grupo que consta de N, O o S, tal como, pero no
limitado a ellos, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinoli-
na, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina,
35 oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o
bencimidazol.

. "heterocíclico" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heterocíclicoalquilo") - un sistema cíclico de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consta de N, O, o S; tal como, pero no limitado a ellos, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina o imidazolidina. Además, el azufre puede estar opcionalmente oxidado a sulfona o sulfóxido.

10 . "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterocíclicoalquilo" se emplea en esta memoria para significar alquilo de C_{1-10} , tal como se ha definido anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, como también se ha definido en esta memoria, a menos que se indique de otro modo.

. "sulfinilo" - el óxido $S(O)$ del sulfuro correspondiente, el término "tio" alude al sulfuro y el término "sulfonilo" alude al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado.

20 . "en el que dos restos R_1 (o dos restos Y) pueden formar juntos un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado" se emplea en esta memoria para significar la formación de un sistema cíclico aromático, tal como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene unido un anillo de 6 miembros parcialmente saturado o insaturado, tal como cicloalqueno de C_6 , es decir, hexeno, o un resto cicloalqueno de C_5 , tal como ciclopenteno.

Compuestos ilustrativos de Fórmula (I) incluyen:

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
30 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)cianoguanidina;
N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
35 na;

18

- N-fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)-pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 5 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 10 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- 15 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-tiomorfolinilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)propilguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 20 N-(2,3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-metilpiperazino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 25 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-metilpiperazino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 30 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-(2-etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-(2-etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 35 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

N-(2,3-diclorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil)cianoguanidina;
N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina;
5 N-(2-fenoxifenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina; y
N-(2-benzoxifenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas que figuran a continuación:

15

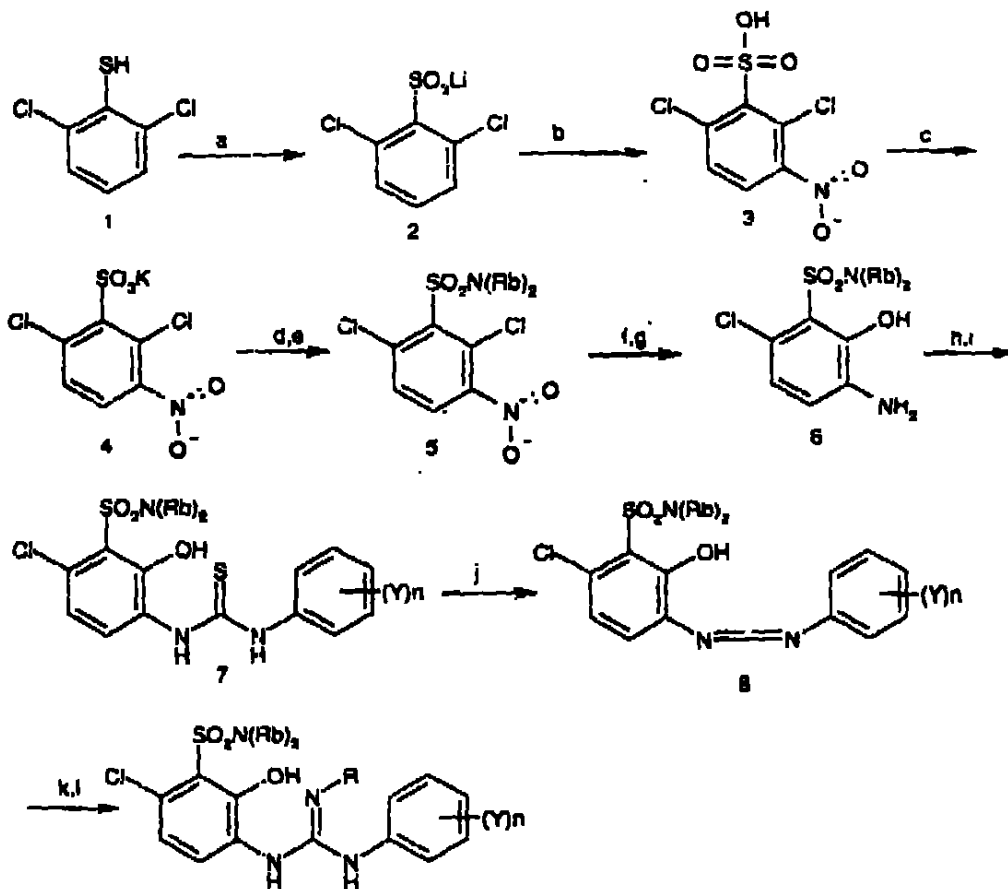
20

25

30

35

Esquema 1



5

Esquema 1

- a) i) NCS, AcOH, H₂O, ii) LiOH, MeOH b) H₂SO₄, HNO₃ c) KOH, MeOH d) PCl₅, POCl₃ e) NR'R''H, Et₃N f) NaH, H₂O g) Pd/C, H₂ h) RCNO, DMF i) TBSCl, imidazol j) MeCl, Et₃N k) NH₂CN, base de Hunig l) CsF/TBAF, MeOH/THF

La-cloro-N-(3-sulfonamido-2-hidroxifenil)-N''-fenilcia-noguanidina deseada puede ser sintetizada a partir del 2,6-

21

diclorotiofenol adquirible en el comercio, utilizando el procedimiento operatorio elaborado en el esquema 1. El tiol puede ser oxidado al haluro de sulfonilo empleando un agente de halogenación tal como NCS, NBS, cloro o bromo, en presencia de un disolvente prótico tal como alcohol, ácido acético o agua, El haluro de sulfonilo puede ser hidrolizado utilizando un hidróxido metálico tal como hidróxido de litio o de potasio para formar la sal de ácido sulfónico correspondiente.

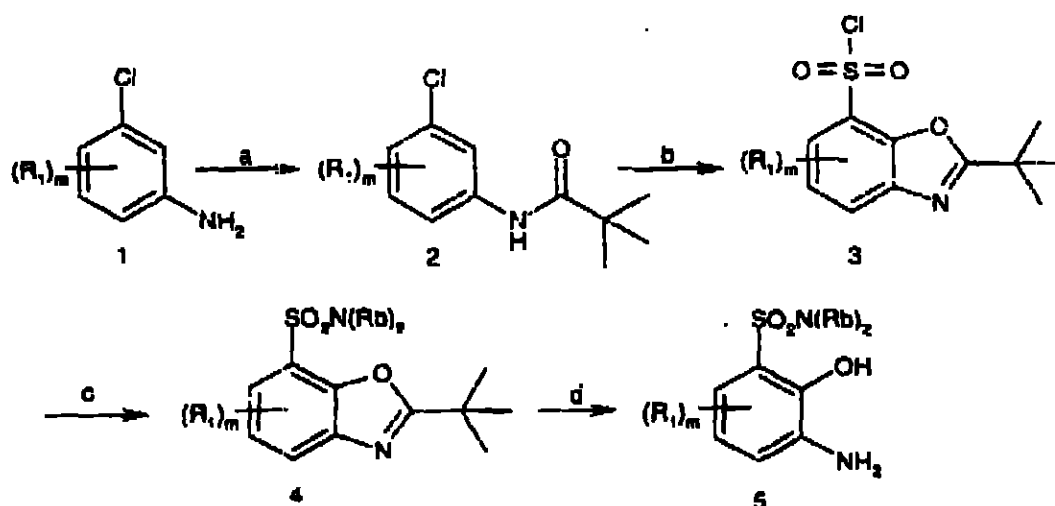
10 La sal de ácido sulfónico puede nitrarse después bajo condiciones de nitración tales como ácido nítrico en un disolvente del tipo de un ácido fuerte tal como el ácido sulfúrico para formar el ácido nitrofenilsulfónico 3-esquema 1. El ácido sulfónico 3-esquema 1, puede convertirse en la sulfonamida, 5-esquema 1, utilizando un procedimiento operatorio de tres etapas que lleva consigo la formación de la sal metálica usando una base tal como hidróxido de potasio, hidruro de sodio o carbonato de sodio para formar 4-esquema 1. La sal de ácido sulfónico se convierte después en el cloruro de sulfonilo usando PCl_5 con $POCl_3$ como disolvente. El cloruro de sulfonilo puede convertirse luego en la sulfonamida correspondiente utilizando la amida deseada $HNR'R''$ en trietilamina a temperaturas que varían desde $-78^\circ C$ a $25^\circ C$ para formar la sulfonamida correspondiente, 5-esquema 1.

El cloro en posición orto respecto al grupo nitro puede hidrolizarse selectivamente utilizando hidruro de sodio/agua en THF a temperatura ambiente para formar el fenol. El grupo nitro puede reducirse mediante condiciones bien conocidas en la técnica tales como hidrógeno y paladio sobre carbón para formar la anilina correspondiente, 6-esquema 1. La anilina puede copularse luego con un tioisocianato disponible en el comercio para formar la tiourea deseada.

El fenol en la tiourea puede protegerse con TBSCl para formar los compuestos correspondientes, 7-esquema 1. La tiourea protegida puede convertirse en la carbodiimida

correspondiente, 8-esquema 1, utilizando cloruro de metano-sulfonilo y trietilamina a 0°C. La carbodiimida puede convertirse después en la cianoguanidina correspondiente usando cianamida y base de Hunig, seguido de desililación con CsF o TBAF para formar la cianoguanidina deseada, 9-esquema 1.

Esquema 2



a) PivCl, TEA; b) i. BuLi, THF, -40°C; ii. SO₂; iii. SO₂Cl₂; c) HN(R_b)₂, TEA; d) H₂SO₄, H₂O.

10

Si la hidroxianilina deseada, 6-Esquema 1, no puede adquirirse en el comercio, puede prepararse como se describe en líneas generales en el Esquema 2. Las 3-cloroanilinas sustituidas de que se dispone en el comercio, 1-esquema 2, puede convertirse en la amida, 2-esquema 2, utilizando condiciones estándar bien conocidas en la técnica tales como cloruro de pivavolilo y trietilamina en un disolvente orgánico tal como el cloruro de metileno. La amida, 2-esquema-2, pueda convertirse en el benzoxazol, 3-esquema-2, usando una cantidad en exceso de una base fuerte tal como el butil-litio en un disolvente orgánico adecuado tal como THF a temperaturas de reacción reducidas (-20 a 40°C) seguido de detención de la reacción con dióxido de azufre gaseoso y conversión de la sal de ácido sulfinico resultante en el

20

clorur de sulfonilo, 3-esquema-2, usando condiciones estándar bien conocidas en la técnica, tales como cloruro de sulfurilo en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno. El cloruro de sulfonilo, 3-esquema-2, puede transformarse en la sulfonamida, 4-esquema-2, usando condiciones estándar bien conocidas en la técnica, haciéndole reaccionar con la amina $\text{HN}(\text{R}_b)_2$ en presencia de una base de amina adecuada tal como trietilamina en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno. La fenolani-
lina 5 deseada puede ser obtenida a partir del benzoxazol, 4-esquema-2, usando condiciones de hidrólisis estándar bien conocidas en la técnica, tal como ácido sulfúrico en agua y calentamiento a 85°C.

15 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

La invención será descrita ahora haciendo referencia a los ejemplos que siguen, que son simplemente ilustrativos y no han de ser interpretados como limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la máxima pureza disponible y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras, en atmósfera de argón, a menos que se indique de otro modo.

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados Centígrados (°C). Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro de masas VG Zab usando bombardeo atómico rápido, a menos que se indique de otro modo. Los espectros de ^1H -NMR (en lo sucesivo "NMR") fueron registrados a 250 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 250 ó Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar de reactivo con relación al reactante principal.

35

23
24

Ejemplos 1 y 2

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosul-
fonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)cianoquanidina y N-(2-
 5 bromofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfo-
nil)fenil]cianoquanidina

Ácido 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfónico

Se añadió hidróxido de litio, hidrato (8,96 g, 0,214
 10 mol) a una solución de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo
 (35 g, 0.146 mol) en MeOH (300 ml) y la mezcla de reacción se
 dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La
 mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos en
 suspensión y después se concentró. El sólido resultante se
 15 secó en vacío durante la noche para separar el MeOH residual.
 El sólido se disolvió luego en H₂SO₄ (300 ml) y se enfrió en
 un baño de hielo. Se añadió lentamente a la mezcla de
 reacción anterior una solución de H₂SO₄ (35 ml) y HNO₃ (70%,
 10,7 ml) a lo largo de 90 min. La mezcla de reacción se dejó
 20 calentar a temperatura ambiente durante la noche, luego se
 vertió lentamente en agua helada (1200 ml) y se extrajo con
 EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se
 concentraron obteniendo el ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenceno-
 sulfónico (37,38 g, 96%) como el dihidrato. EI-MS (m/z) 270
 25 (M⁺).

Cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo

Se añadió hidróxido de potasio (11,54 g, 0,206 mol) a
 una solución de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfónico,
 30 dihidrato (37,38 g, 0,137 mol) en MeOH (500 ml) y la mezcla
 de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 14
 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido
 resultante se secó en vacío durante la noche. A ésta se
 añadió PCl₅ (29,60 g, 0,142 mol) seguido de POCl₃ (400 ml) y
 35 la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de
 reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concen-

25

tró. La mezcla resultante se tomó en EtOAc y se enfrió en un
bañ de hielo. Se añadieron lentamente a la mezcla de
reacción trozos de hielo para inutilizar el PCl_5 sin reaccio-
nar. Cuando cesó el burbujeo, se añadió agua y la mezcla de
5 reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó
(MgSO_4) y se concentró, obteniendo cloruro de 2,6-dicloro-3-
nitrobencenosulfonilo (31,4 g, 79%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88
(d, 1H), 7,75 (d, 1H).

- 10 El procedimiento que sigue es el procedimiento operatorio
general de formación de sulfonamidas:

N,N-Dimetil-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

A una solución de cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobenceno-
15 sulfonilo (200 mg, 0,69 mmol) en 15 ml de diclorometano, a
-78°C, se añadió gota a gota una solución de dimetilamina
(2,0 M en MeOH, 0,345 ml, 0,69 mmol) y trietilamina (0,14 ml,
1,04 mmol) en 10 ml de diclorometano. La mezcla se calentó a
temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla
20 se acidificó a pH > 1 con solución acuosa 1N de HCl y después
se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se
concentró luego obteniendo el material crudo. Por cromatogra-
fía en columna sobre gel de sílice y elución con acetato de
etilo/hexano (30:70, v/v), se obtuvo el compuesto deseado
25 (240 mg, 70%). EI-MS (m/z) 298 (M^+).

El procedimiento operatorio que sigue es el procedimien-
to general para la hidrólisis de diclorosulfonamida a fenol.

30 N,N-Dimetil-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida

Unamezcla de N,N-dimetil-2,6-dicloro-3-nitrobencenosul-
fonamida (2,64 g, 8,83 mmol), hidruro de sodio de 60% (1,06
g, 26,5 mmol) y agua (191 mg, 10,6 mmol), se calentó a 35°C
mientras se mantenía bajo atmósfera de argón, durante 16
35 horas. Se evaporó el disolvente cuando la reacción era casi
completa como indicó el ^1H NMR. El residuo se diluyó con

26

acetato de etilo y se lavó con solución acuosa 1N de HCl. Se concentró el disolvente obteniendo el material crudo. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice y elución con acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:58:2, v/v/v) se obtuvo el producto deseado (2,3 g, 93%). EI-MS (m/z) 279,5 (M⁺).

El procedimiento operatorio que sigue es el procedimiento general de hidrogenación de compuestos nitrados a anilina.

10 N,N-Dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida

A una solución de N,N-dimetil-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (2,3 g, 8,2 mmol) en acetato de etilo, se añadió Pd al 10%/C (2,0 g). La mezcla se inundó con argón y luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz, durante 3 horas, a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. Se evaporó el disolvente obteniendo el producto deseado (2,0 g, 97%). EI-MS (m/z) 249,5 (M⁺).

20 Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropionamida.

3,4-Dicloroanilina (150 g) en TBME (1 litro) se enfrió a 10-15°C. Se añadió solución acuosa de NaOH al 30% (141 g, 1,14 equivalentes) y la solución se agitó vigorosamente por medio de un agitador mecánico situado sobre la parte superior del matraz de reacción. Se añadió cloruro de trimetilacetilo ("PivCl", 126 ml) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura interior por debajo de 30°C. Durante esta adición, la mezcla de solución se hizo espesa con un producto sólido blanco. Cuando la adición fue completa (10-15 min), la mezcla se calentó a 30-35°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se mantuvo a -5°C (durante la noche) y después se filtró, lavando primeramente con agua/MeOH (90:10) (600 ml) y luego con agua (900 ml). Por desecación en vacío se obtuvo el producto, 195 g (86%), en forma de cristales casi blancos. LC-MS m/z 246 (M-H)⁺.

27

Preparación de cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo

La solución de N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropion-
amida (10 g, 41 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a
5 -72°C bajo argón. Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6M
en hexano, 64 ml, 102 mmol). La solución se calentó a -50°C
aproximadamente durante 45 minutos y después se mantuvo en el
intervalo de -25 - -10°C durante 2 horas. La solución se
volvió a enfriar luego a -78°C y se hizo burbujear dióxido de
10 azufre a través de la solución durante 30 minutos. La
solución se dejó calentar después a temperatura ambiente
durante 2 h y se hizo pasar a través de la solución una
corriente de Ar, disponiendo una salida de gas para que el
exceso de dióxido de azufre pudiera escapar durante el
15 calentamiento. La solución de THF se enfrió en un baño de
hielo y se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (3,58 ml,
44,9 mmol). Al cabo de algunos minutos la solución se calentó
a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se
concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua.
20 Se añadió carbón decolorante y se filtró la mezcla. La
solución resultante se secó (sulfato de sodio), se filtró y
se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (12,4 g,
98%). ¹H NMR (CDCl₃) . 7,92 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,57 (d, 1H,
J=8,4 Hz), 1,57 (s, 9H).

25

Procedimiento operatorio general de síntesis de
7-sulfoamidobenzoxazoles

2-terc-Butil-6-cloro-7-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)benzo-
oxazol

30 A una solución de cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-
benzooxazol-7-sulfonilo (2,69 g, 8,73 mmol) y trietilamina
(2,44 ml, 17,5 mmol) en THF (60 ml), a 0°C, se añadió
1-metilpiperazina (0,98 ml, 8,83 mmol). La mezcla de reacción
se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación
35 durante la noche. La solución se concentró, luego se diluyó
con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las

28

capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Por cromatografía súbita sobre gel de sílice (acetato de etilo, 80%/ etanol, 20%) se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,45 g, 76%). EI-MS m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

Procedimiento general de hidrólisis del benzooxazol a la anilina deseada.

6-Amino-3-cloro-2-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)fenol

Una solución de 2-terc-butil-6-cloro-7-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)benzooxazol (2,44 g, 6,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se trató con agua (4 ml) y H_2SO_4 concentrado (4 ml). La mezcla se calentó a 85°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se basificó a pH = 14 con solución acuosa al 25% de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (1,35 g, 68%). EI-MS m/z 306 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

El siguiente es el procedimiento operatorio general de formación de tioureas

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)tiourea

Una solución de N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (356 mg, 1,42 mmol) e isotiocianato de 2,3-diclorofenilo (318 mg, 1,57 mmol) en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Por purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y elución con acetato de etilo/hexano (30:70, v/v) se obtuvo el producto deseado (440 mg, 68%) EI-MS (m/z) 455,5 (M^+).

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea

Una solución de N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (50 mg, 0,2 mmol) e isotiocianato de

2-bromofenilo (43 mg, 0,2 mmol) en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y elución con acetato de etilo/hexano (30:70, v/v) proporcionó el producto deseado (66 mg, 74%). EI-MS (m/z) 465,5 (M⁺).

El procedimiento operatorio que sigue es el procedimiento general de formación de feniltioureas protegidas:

10 N-[4-Cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea

A una solución de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea (500 mg, 1,07 mmol) en THF (20 ml), se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (810 mg, 5,35 mmol) e imidazol (144 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica reunida se secó y se concentró. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) se obtuvo el producto deseado (240 mg, 40%) y material de partida recuperado (280 mg). EI-MS m/z 580 (M⁺).

25 N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)tiourea

A una solución de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)tiourea (440 mg, 1,07 mmol) en THF (20 ml), se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (730 mg, 4,85 mmol) e imidazol (132 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica reunida se secó y se concentró. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) se obtuvo el producto deseado (270 mg, 50%). EI-MS m/z 570 (M⁺).

30

El procedimiento operatorio que sigue es el procedimiento general de formación de carbodiimidas:

5 N-[4-Cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilamino-sulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)carbodiimida

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea (240 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,065 ml, 0,84 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol). Se añadió como catalizador 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se sometió a reparto entre diclorometano y agua. La fase orgánica reunida se secó y concentró obteniendo el producto deseado (266,2 mg, crudo).
 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,4 (s, 6H), 1,09 (s, 9H), 2,86 (s, 6H), 7,06 (d, 2H), 7,1-7,37 (m, 4H).

20 N-[4-Cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilamino-sulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)carbodiimida

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)tiourea (270 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,9 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,9 mmol). Se añadió como catalizador 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se sometió a reparto entre diclorometano y agua. La fase orgánica reunida se secó y concentró obteniendo el producto deseado (270 mg, crudo).
 25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,47 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 2,9 (s, 6H),
 30 7,08 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,31 (m, 2H).

El siguiente es el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas:

31

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)cianoquanidina

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsilil-oxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)carbodiimida (266 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianamida (83 mg, 1,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (76 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una mezcla de THF (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió fluoruro de cesio (90 mg, 0,59 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson obteniendo el producto deseado (70 mg, 30%). EI-MS m/z 473,75 (M⁺).

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)cianoquanidina

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsilil-oxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenol)carbodiimida (270 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadieron cianamida (79 mg, 1,88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (76 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió fluoruro de cesio (86 mg, 0,56 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson obteniendo el producto deseado (98 mg, 48%). EI-MS m/z 473,75 (M⁺).

Ejemplos 3, 4 y 5

31
32

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]ciano-
guanidina, N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-
(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]ciano-
guanidina y N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-
(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]ciano-
guanidina

10

S-(+)-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-2,6-dicloro-3-nitro-
bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento general de formación de sulfonamidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar
 15 cloruro de 1,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo (1,0 g, 3,44 mmol), (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,476 ml, 4,13 mmol) y trietilamina (0,72 ml, 5,16 mmol), para formar el producto deseado (1,15 g, 91%). EI-MS m/z 368 (M⁻).

20 S-(+)-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-6-cloro-2-hidroxi-3-
nitrobencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis descrito en líneas generales en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar
 25 S-(+)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (1,15 g, 3,12 mmol), hidruro de sodio de 60% (374 mg, 9,36 mmol) y agua (73 mg, 4,02 mmol) para formar el producto deseado (1,0 g, 91%). EI-MS m/z 349,1 (M⁻).

30 S-(+)-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-
hidroxibencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento general de hidrogenación descrito en el ejemplo 1, S-(+)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (1,0 g, 2,86
 35 mmol), se redujo con hidrógeno y Pd/C (600 mg) para formar el producto deseado (0,9 g, 98%). EI-MS m/z 319,1 (M⁻).

24
33

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon S-(+)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (260 mg, 0,85 mmol) e isotiocianato de 2-bromofenilo (182 mg, 0,85 mmol), para formar la tiourea deseada (231 mg, 53%). EI-MS m/z 535,1 (M⁺).

10 N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon S-(+)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (407 mg, 1,27 mmol) e isotiocianato de 2,3-diclorofenilo (285 mg, 1,4 mmol), para formar la tiourea deseada (370 mg, 54%). EI-MS m/z 525,1 (M⁺).

20 N-Fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon S-(+)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (310 mg, 0.97 mmol) e isotiocianato de fenilo (144 mg, 1,07 mmol), para formar la tiourea deseada (210 mg, 54%). EI-MS m/z 456 (M⁺).

30 N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (230 mg, 0,44 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (332 mg, 2,2 mmol) e imidazol (60 mg, 0,88

34

mmol), para formar el producto deseado (136 mg, 48%). EI-MS m/z 650 (M⁺).

5 N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (370 mg, 0,71 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (370 mg, 0,71 mmol) e imidazol (97 mg, 1,42 mmol), para formar el producto deseado (187 mg, 41%). EI-MS m/z 640,2 (M⁺).

15

N-Fenil-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (210 mg, 0,71 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (349 mg, 2,3 mmol) e imidazol (63 mg, 0,92 mmol), para formar el producto deseado (125 mg, 41%). EI-MS m/z 571 (M⁺).

25

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]carbodiimida

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (136 mg, 0,21 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,03 ml, 0,42 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,42 mmol), para formar el producto deseado (120 mg, 93%).
 35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,37 (s, 6H), 1,01 (s, 9H), 1,72 (m, 4H),

17
35

3,25 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

5 N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]carbodiimida

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (187 mg, 0,3 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,6 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) para formar el producto deseado (160 mg, 90%).
15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,32 (s, 6H), 1,01 (s, 9H), 1,35 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 4,14 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

20 N-Fenil-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]carbodiimida

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-fenil-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (125 mg, 0,22 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,44 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,44 mmol), para formar el producto deseado (125 mg, crudo).
¹H NMR (CDCl₃) δ 0,37 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 1,35 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 4,14 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (t, 2H).

30

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]ciano guanidina

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-

36

il]aminosulfonilfenil]carbodiimida (152 mg, 0,25 mmol),
 cianamida (42 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (39
 mg, 0,3 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio
 (45,6 mg, 0,3 mmol), para formar el producto deseado (33 mg,
 5 25%). EI-MS m/z 543,6 (M⁺).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-
 metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoquanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
 10 formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se
 hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-
 butildimetilsililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-
 il]aminosulfonilfenil]carbodiimida (160 mg, 0,26 mmol),
 cianamida (44 mg, 1,04 mmol) y N,N-diisopropiletilamina
 15 (41 mg, 0,31 mmol), seguido de desililación con fluoruro de
 cesio (48 mg, 0,31 mmol), para formar el producto deseado (35
 mg, 25%). EI-MS m/z 532 (M⁺).

N-Fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirro-
 20 lidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoquanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
 formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se
 hicieron reaccionar N-fenil-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetil-
 sililoxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfo-
 25 nilfenil]carbodiimida (125 mg, 0,23 mmol), cianamida (38,6
 mg, 0,92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (36,2 mg, 0,28
 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (42 mg,
 0,28 mmol), para formar el producto deseado (38 mg, 35%).
 LC-MS m/z 462,2.

30

Ejemplos 6 y 7

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-
 (2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoquani-
 35 dina y N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-
 metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoquanidina

37

R-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de sulfonamidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar cloruro de 6-dicloro-3-nitrobencenosulfo-
nilo (2,0 g, 6,89 mmol), (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,783 ml, 8,27 mmol) y trietilamina (1,44 ml, 10,34 mmol), para formar el producto deseado (1,69 g, 66%). EI-MS m/z 268 (M⁺).

10

R-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida

15 Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis descrito en el ejemplo, se hicieron reaccionar (R)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (2,16 g, 5,85 mmol), hidruro de sodio de 60% (702 mg, 17,55 mmol) y agua (137 mg, 7,6 mmol) para formar el producto deseado (2,0 g, 97%). EI-MS m/z 349,1 (M⁺).

20 (R)-N-(2-Metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida

25 Siguiendo el procedimiento general de hidrogenación descrito en el ejemplo 1, (R)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (2,0 g, 4,44 mmol) se redujo con hidrógeno y Pd/C (1,5 g), para formar el producto deseado (1,75 g, 96%). EI-MS m/z 319,1 (M⁺).

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon (R)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (390 mg, 1,21 mmol) y tioisocianato de bromofenilo (286 mg, 1,33 mmol), para formar la tiourea
35 deseada (462 mg, 71%). EI-MS m/z 535,1 (M⁺).

AT
38

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon (R)-N-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (360 mg, 1,12 mmol) e isotiocianato de 2,3-diclorofenilo (251 mg, 1,23 mmol), para formar la tiourea deseada (410 mg, 70%). EI-MS m/z 525,1 (M⁺).

10 N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (462 mg, 0,86 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (651 mg, 4,3 mmol) e imidazol (118 mg, 1,73 mmol), para formar el producto deseado (216 mg, 39%). EI-MS m/z 650
20 (M⁺).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]tiourea (410 mg, 0,78 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (589 mg, 3,9 mmol) e imidazol (106 mg, 1,56 mmol),
30 para formar el producto deseado (202 mg, 40%). EI-MS m/z 640,2 (M⁺).

39

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-
[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]carbo-
diimida

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se
hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-
butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-
il]aminosulfonilfenil]tiourea (216 mg, 0,33 mmol), cloruro de
metanosulfonilo (0,05 ml, 0,66 mmol) y trietilamina (0,09 ml,
10 0,66 mmol), para formar el producto deseado (200 mg, 97%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 0,37 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,9 (m, 4H),
3,23 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 4,13 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,20
(d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

15 N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-
3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]car-
bodiimida

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se
hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-
butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-
il]aminosulfonilfenil]tiourea (202 mg, 0,32 mmol), cloruro de
metanosulfonilo (0,05 ml, 0,64 mmol) y trietilamina (0,09 ml,
0,64 mmol), para formar el producto deseado (190 mg, 99%).
25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,34 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 1,4 (m, 2H), 1,8
(m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,13 (m,
1H), 7,09 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,3 (d, 1H),
7,34 (d, 1H).

30 N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoxime-
til)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se
hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc
butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-
il]aminosulfonilfenil]carbodiimida (240 mg, 0,39 mmol),

cianamida (66 mg, 1,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (63 mg, 0,47 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (72 mg, 0,47 mmol), para formar el producto deseado (75 mg, 35%). EI-MS m/z 543,6 (M⁺).

5

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]ciano guanidina

10 Siguiendo el procedimiento operativo general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc
butildimetilsililoxi-3-[(R)-(2-metoximetil)pirrolidin-1
15 il]aminosulfonilfenil]carbodiimida (224 mg, 0,37 mmol), cianamida (63 mg, 1,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (60 mg, 0,43 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio
(67 mg, 0,43 mmol) para formar el producto deseado (70 mg, 36%). EI-MS m/z 533,5 (M⁺).

Ejemplos 8 y 9

20 Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]ciano guanidina y N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]ciano guanidina

25 N-(Etoxicarbonil)isoxazolidina

A una solución de KOH (6,4 g, 0,11 mol) e hidroxietano (12 g, 0,11 mol) en etanol (50 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (5,8 ml, 0,057 mol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a
30 temperatura ambiente se añadió una porción adicional de KOH (3,2 g, 0,055 mol) y de dibromopropano (2,9 ml, 0,028 mol). Luego la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en éter hirviente tres veces y se
35 filtró. Los filtrados reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Una parte de 3 g del

41

producto crudo se purificó mediante cromatografía súbita en columna (elución con gradiente, EtOAc/Hexano), obteniendo 1,18 g de N-(etoxicarbonil)isoxazolidina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,15 (t, 3H), 2,15 (q, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,1 (q, 2H).

Hidrocioruro de isoxazolidina

N-(etoxicarbonil)isoxazolidina (1,18 g, 9,1 mmol) se disolvió en solución acuosa 6N de HCl (7 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, esta solución se lavó con éter (3x) y después se evaporó obteniendo hidrocioruro de isoxazolidina crudo que se recrystalizó en etanol/éter obteniendo 0,79 g (80%) de hidrocioruro de isoxazolidina. ^1H NMR (CDCl_3 ; CH_3OD), δ 2,5 (q, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,2 (t, 2H).

(N-Isoxazolidinil)-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de sulfonamidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo (1,5 g, 5,2 mmol), hidrocioruro de isoxazolidina (0,56 g, 5,2 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,5 mmol), para formar el producto deseado (1,2 g, 71%). EI-MS m/z 327 (M^+).

(N-Isoxazolidinil)-2-hidroxí-6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de hidrólisis descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar (N-isoxazolidinil)-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (1,08 g, 3,3 mmol) hidruro de sodio de 80% (0,3 g, 10,0 mmol) y agua (72 mg, 4,0 mmol), para formar el producto deseado (0,79 g, 77%). EI-MS m/z 309 (M^+).

42

(N-Isoxazolidinil)-2-hidroxi-3-amino-6-dicloro-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento general de hidrogenación descrito en el ejemplo 1, (N-isoxazolidinil)-2-hidroxi-6-
5 dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (0,84 g, 2,7 mmol) se redujo con hidrógeno y Pd/C (840 mg) para formar el producto deseado (0,75 g, crudo) EI-MS m/z 279 (M⁺).

10 N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon (N-isoxazolidinil)-2-hidroxi-3-amino-6-dicloro-bencenosulfonamida (624 mg, 2,24 mmol) e isotiocianato de 2-bromofenilo
15 (528 mg, 2,46 mmol), para formar la tiourea deseada (620 mg, 56%). EI-MS m/z 493 (M⁺).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon (N-isoxazolidinil)-2-hidroxi-3-amino-6-dicloro-bencenosulfonamida (590 mg, 2,11 mmol) e isotiocianato de 2,3-diclorofenilo (474 mg, 2,53 mmol), para formar la tiourea deseada (753
25 mg, 74%). EI-MS m/z 481,75 (M⁺).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea (726 mg, 1,51 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,14 mg, 7,55 mmol) e imidazol (205 mg, 3,02 mmol), para formar el
35 producto deseado (355 mg, 66%) EI-MS m/z 597,83 (M⁺).

43

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea (480 mg, 0,79 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,58 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) para formar el producto deseado (480 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,39 (s, 6H), 1,1 (s, 9H), 2,4 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]tiourea (355 mg, 0,59 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,09 ml, 1,18 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,18 mmol) para formar el producto deseado (355 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,38 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,4 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H).

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]ciano guanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]carbodiimida (480 mg, 0,84 mmol), cianamida (142 mg, 3,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (130 mg, 1,0 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (153,2 mg, 1,0 mmol) para formar el producto deseado (150 mg, 36%). LC-MS m/z 500.

44

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]cianoquanidina

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoquanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonil)fenil]carbodiimida (355 mg, 0,63 mmol), cianamida (105 mg, 2,52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 1,26 mmol), seguido
10 de desililación con fluoruro de cesio (115 mg, 0,76 mmol) para formar el producto deseado (28 mg, 10%). LC-MS m/z 490.

Ejemplos 10 y 11

15 Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoquanidina y N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoquanidina

20 N-(Etoxicarbonil)tetrahidroisoxazina

A una solución de KOH (3,34 g, 59,6 mmol) e hidroxietano (6,1 g, 58,5 mmol) en etanol (25 ml), se añadió 1,4-dibromobutano (3,5 ml, 29,3 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar
25 la mezcla a temperatura ambiente, se añadió una porción adicional de KOH (1,65 g, 29,4 mmol) y de dibromopropano (1,8 ml, 15 mmol). La mezcla se calentó después a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en éter hirviente, tres
30 veces, y se filtró. Los filtrados reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Una parte de 4 g del producto crudo se purificó mediante cromatografía súbita en columna (elución con gradiente, EtOAc/Hexano), obteniendo 1,85 g de N-(etoxycarbonil)tetrahidroisoxazina. ¹H NMR
35 (CDCl₃) δ 1,05 (q, 3H), 1,45 (dd, 2H), 1,55 (dd, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,95 (q, 2H).

45

Hidrocioruro de tetrahidroisoxazina

N-(Etotoxicarbonil)tetrahidroisoxazina (1,85 g, 11,6 mmol) se disolvió en solución acuosa 6N de HCl (7,8 ml) y se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, esta solución se lavó con éter (3x) y luego se evaporó obteniendo el hidrocioruro de tetraisoxazina que se recristalizó en etanol/éter obteniendo 0,74 g (52%) de hidrocioruro de tetrahidroisoxazina. ¹H NMR (CH₃OD) δ 1,85 (dd, 2H), 1,95 (dd, 2H), 3,4 (t, 2H), 4,25 (t, 2H).

10

c)(N-Tetrahidroisoxazinil)-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

Si guiendo el procedimiento operatorio general de formación de sulfonamidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo (1,75 g, 6,0 mmol), hidrocioruro de tetrahidroisoxazina (0,63 g, 5,1 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,5 mmol), para formar el producto deseado (1,32 g, 75%). EI-MS m/z 341 (M⁺).

20

(N-Tetrahidroisoxazinil)-2-hidroxi-6-cloro-3-nitrobencenosulfonamida

Si guiendo el procedimiento operatorio general de hidrólisis descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar (N-tetrahidroisoxazinil)-2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (0,1 g, 0,29 mmol), hidruo de sodio de 80% (26 mg, 0,88 mmol) y agua (6,3 mg, 0,35 mmol) para formar el producto deseado (50 mg, 53%). EI-MS m/z 323 (M⁺).

30

(N-Tetrahidroisoxazinil)-2-hidroxi-3-amino-6-clorobencenosulfonamida

Si guiendo el procedimiento operatorio general de hidrogenación descrito en el ejemplo 1, (N-tetrahidroisoxazinil)-2-hidroxi-6-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (0,76 g, 2,35 mmol) se redujo con hidrógeno y Pd/C (760 mg) para formar el producto deseado (890 mg, crudo). EI-MS m/z 293

35

46

(M⁺).

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidro-
isoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon
(N-tetrahidroisoxazinil)-2-hidroxi-3-amino-6-clorobencenosul-
fonamida (620 mg, 2,12 mmol) e isotiocianato de 2-bromofenilo
(500 mg, 2,35 mmol) para formar la tiourea deseada (627 mg,
10 58%). EI-MS m/z 507 (M⁺).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidro-
isoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de tioureas descrito en el ejemplo 1, se copularon
(N-tetrahidroisoxazinil)-2-hidroxi-3-amino-6-clorobencenosul-
fonamida (888 mg, 3,04 mmol) e isotiocianato de 2,3-dicloro-
fenilo (682 mg, 3,34 mmol), para formar la tiourea deseada
(958 mg, 64%). EI-MS m/z 495,67 (M⁺).

20

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-
(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo
1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-
hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea
(627 mg, 1,24 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (934
mg, 6,2 mmol) e imidazol (169 mg, 2,48 mmol), para formar el
producto deseado (350 mg, 45%). EI-MS m/z 622 (M⁺).

30

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-
3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo
1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-
hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea

(898 mg, 1,81 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,4 g, 9,05 mmol) e imidazol (246 mg, 3,62 mmol) para formar el producto deseado (546 mg, 49%). EI-MS m/z 611,81 (M⁺).

5 N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea (385 mg, 0,74 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,48 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,48 mmol), para formar el producto deseado (385 mg, crudo).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,35 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]tiourea (547 mg, 0,897 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,79 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol), para formar el producto deseado (547 mg, crudo).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,39 (d, 1H).

30

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)-

35

48

fenil]carbodiimida (385 mg, 0,79 mmol), cianamida (133 mg, 3,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (127 mg, 0,95 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (144 mg, 0,95 mmol), para formar el producto deseado (100 mg, 26%). EI-MS m/z 515 (M^+).

N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]ciano guanidina

Siguiendo al procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 1, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)-fenil]carbodiimida (547 mg, 0,95 mmol), cianamida (159 mg, 3,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,14 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (174 mg, 1,14 mmol), para formar el producto deseado (190 mg, 40%). LC-MS m/z 504.

Ejemplo 12

20

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilamin sulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)propilguanidina

N,N-Dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida

25 A una solución de N,N-dimetil-6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,96 mmol) en acetato de etilo, se añadió Pd/C al 10% (550 mg). La mezcla se inundó con argón y después se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz, durante 3 horas, a temperatura ambiente. 30 Mediante TLC se puso de manifiesto que la reacción no había sido completa. La mezcla se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. La mezcla se volvió a tratar en las mismas condiciones que se han mencionado anteriormente. Al cabo de 3 horas se evaporó el disolvente obteniendo el 35 producto deseado (480 mg, 98%). EI-MS (m/z) 250,82, 252,87 (M^+).

44
49

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea

Una solución de N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxi-bencenosulfonamida (480 mg, 3,58 mmol) e isotiocianato de
5 2-bromofenilo (0,53 µl, 3,94 mmol) en 10 ml de etanol, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Por purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y elución con acetato de etilo/hexano (elución con gradiente) se obtuvo el producto deseado (368 mg, 22%). EI-MS (m/z)
10 463,67, 465,66, 467,65, 468,64 (M⁺).

N-[4-Cloro-2-terc-butildimetilsiloxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea

A una solución de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea (350 mg,
15 0,755 mmol) en THF (10 ml), se añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (171 mg, 1,13 mmol) e imidazol (106 mg, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se sometió a reparto entre
20 acetato de etilo y agua. La fase orgánica reunida se secó y se concentró. Por cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtuvo el producto deseado (150 mg, 46%) y se recuperó material de partida (90 mg). EI-MS m/z 577,81, 579,66, 580,65, 581,46, 582,77 (M⁺).

25

N-[4-Cloro-2-terc-butildimetilsiloxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)carbodiimida

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsiloxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)tiourea
30 (150 mg, 0,26 mmol), en diclorometano (5 ml), a 0°C, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (40 µl, 0,52 mmol), 4-dimetilaminopiridina (10 mg) y trietilamina (0,11 ml, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h ras. Después se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua.
35 La fase orgánica reunida se secó y se concentró obteniendo el producto deseado (120 mg, 85%). IR: 2140 cm⁻¹.

50

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)propilguanidina

A una solución de N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsiloxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-bromofenil)carbo-
5 diimida (60 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (14 µl, 0,12 mmol) y n-propilamina (10 µl, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se enfrió a 0°C y se añadieron TBAF y metanol
10 (1 ml). Al cabo de 30 minutos, la mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson obteniendo el producto deseado (19 mg, 35%). EI-MS m/z 488,7, 490,68, 492,67 (M⁺).

15

Ejemplo 13

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-clorofenil)ciano guanidina

20

N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-clorofenil)tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
25 N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (450 mg, 1,8 mmol) e isotiocianato de 2-clorofenilo (335,6 mg, 1,98 mmol), para formar la tiourea deseada (526 mg, 70%). EI-MS m/z 421,47 (M⁺).

30 b) N-(2-Clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-
35 dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-clorofenil)tiourea (500mg, 1,19 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (897 mg, 5,95

mmol) e imidazol (162 mg, 2,38 mmol), para formar el producto deseado (311 mg, 49%). EI-MS m/z 535,32 (M⁺).

5 c) N-(2-Clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

10 Siguiendo el procedimiento general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (311 mg, 0,58 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,09 ml, 1,16 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,16 mmol) para formar el producto deseado (300 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,37 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,87 (s, 6H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

15

d) N-(2-Clorofenil)-N'-[4-cloro-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]ciano guanidina

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de ciano guanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida (300 mg, 0,5 mmol), cianamida (100 mg, 2,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (94 mg, 0,72 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (110 mg, 0,72 mmol), para formar el producto deseado (129 mg, 50%). EI-MS m/z 428,0 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 6H), 7,2 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

30

Ejemplo 14

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxil-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)ciano guanidina

35 a) Isotiocianato de 2-fluoro-3-clorofenilo

A una solución de 2-fluoro-3-cloroanilina (1,0 g, 6,87

52

mmol) en 30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se
añadieron tiourea (0,8 ml, 10,3 mmol) y trietilamina (1,12
ml, 8,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 16 horas. La mezcla se sometió a reparto entre
5 acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se concen-
tró después obteniendo el producto deseado (950 mg, 74%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,09 (m, 2H), 7,30 (m, 1H).

b) N-[4-Cloro-2-hidroxí-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fe-
10 nil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500
mg, 2 mmol) e isotiocianato de 2-fluoro-3-clorofenilo (374
15 mg, 2 mmol), para formar la tiourea deseada (583 mg, 67%).
EI-MS m/z 438,2 (M^+).

c) N-(2-Fluoro-3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildime-
tilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-
20 fluoro-3-clorofenil)tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo
12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxí-3-(N",N"-
dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)tiourea
25 (533 mg, 1,22 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (913
mg, 6,1 mmol) e imidazol (166 mg, 2,44 mmol), para formar el
producto deseado (412 mg, 61%). EI-MS m/z 552,2 (M^+).

d) N-(2-Fluoro-3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildime-
30 tilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-
fluoro-3-clorofenil)carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-(2-fluoro-3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-
35 terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fe-
nil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)tiourea (412 mg, 0,75 mmol),

24
53

cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,5 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,5 mmol), para formar el producto deseado (410 mg, crudo). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,37 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,85 (s, 6H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 3H).

5

a) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)cianoguanidina
cianoguanidina

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsilil-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluoro-3-clorofenil)carbodiimida (410 mg, 0,79 mmol), cianamida (133 mg, 3,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (122 mg, 0,95 mmol), seguido
15 de desililación con fluoruro de cesio (144 mg, 0,95 mmol), para formar el producto deseado (140 mg, 40%). EI-MS m/z 446,2 (M^+). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,87 (s, 6H), 7,2 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

20

Ejemplo 15

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-trifluorometilfenil)cianoguanidina

25

a) Isotiocianato de 2-trifluorometilo

A una solución de 2-trifluorometilanilina (1,0 g, 6,21 mmol) en 30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se añadió tiofosgeno (0,72 ml, 9,31 mmol) y trietilamina (1,01 ml, 7,45
30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obteniendo el producto deseado (1,01 g, 80%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H).

35

13
54

b) N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilamin sulfonil)fenil]-N'-(2-trifluorometilfenil)tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2 mmol) e isotiocianato de 2-trifluorometilfenilo (548 mg, 2 mmol) para formar la tiourea deseada (469 mg, 52%). EI-MS m/z 454,0 (M⁺).

10 c) N-(2-Trifluorometilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-trifluorometilfenil)tiourea (416 mg, 1,0 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (750 mg, 5,0 mmol) e imidazol (136 mg, 2,0 mmol), para formar el producto deseado (250 mg, 45%). EI-MS m/z 568,0 (M⁺).

20 d) N-(2-Trifluorometilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-trifluorometilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (250 mg, 0,44 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 0,88 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 0,88 mmol), para formar el producto deseado (250 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,38 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 2,87 (s, 6H), 7,07 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,66 (d, 1H).

e) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-trifluorometilfenil)cianoguanidina

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se

54
55

hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-trifluorometilfenil)carbodiimida (250 mg, 0,47 mmol), cianamida (79 mg, 1,88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (73 mg, 0,56 mmol), seguido
5 de desililación con fluoruro de cesio (86 mg, 0,56 mmol) para formar el producto deseado (80 mg, 37%). EI-MS m/z 462,0 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 6H), 7,14 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

10

Ejemplo 16

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metilfenil)cianoguanidina

15

a) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metilfenil)tiourea

Seguendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
20 N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2 mmol) e isotiocianato de 2-metilfenilo (298,4 mg, 2 mmol), para formar la tiourea deseada (557 mg, 70%). EI-MS m/z 400,0 (M⁺).

25 b) N-(2-Metilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

Seguendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-
30 dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metilfenil)tiourea (557 mg, 1,39 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,04 mg, 6,95 mmol) e imidazol (189 mg, 2,78 mmol) para formar el producto deseado (410 mg, 57%). EI-MS m/z 514,2 (M⁺).

35

6
5
5b

c) N-(2-Metilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida.

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se
5 hicieron reaccionar N-(2-metilfenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (410 mg, 0,8 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,6 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmol), para formar el producto deseado (400 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ
10 0,39 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,72 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 7,04 (d, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,29 (d, 1H).

d) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metilfenil)cianoguanidina
15 cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metilfenil)carbodiimida (400 mg, 0,83 mmol), cianamida (139,4 mg, 3,32 mmol) y
20 N,N-diisopropiletilamina (129 mg, 1,0 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (152 mg, 1,0 mmol), para formar el producto deseado (110 mg, 32%). EI-MS m/z 408,2 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 7,20 (m,
25 5H), 7,60 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 17

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosul-
30 fonil)fenil]-N'-(2-fluorofenil)cianoguanidina

a) Isotiocianato de 2-fluorofenilo

A una solución de 2-fluoroanilina (1,0 g, 9,0 mmol) en
30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se añadieron
35 tiofosgeno (1,06 ml, 13,5 mmol) y trietilamina (1,55 ml, 13,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

57

horas. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obteniendo el producto deseado (1,05 g, 76%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,1-7,3 (m, 4H).

5

b) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluorofenil)tiourea

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2 mmol) e isotiocianato de 2-fluorofenilo (306 mg, 2 mmol) para formar la tiourea deseada (497 mg, 62%). EI-MS m/z 404,2 (M^+).

15 c) N-(2-Fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluorofenil)tiourea (440 mg, 1,09 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (817 mg, 5,45 mmol) e imidazol (148 mg, 2,18 mmol), para formar el producto deseado (387 mg, 69%). EI-MS m/z 518,2 (M^+).

25 d) N-(2-Fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (357 mg, 0,69 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,38 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,38 mmol), para formar el producto deseado (350 mg, crudo). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,38 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,72 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 7,06 (d, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,31 (d, 1H).

35

585

e) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluorofenil)cianoguanidina
cianoguanidina

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-fluorofenil)carbodiimida (350 mg, 0,72 mmol), cianamida (121 mg, 2,88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (111 mg, 0,86 mmol) seguido de
10 desililación con fluoruro de cesio (132 mg, 0,86 mmol), para formar el producto deseado (120 mg, 40%). EI-MS m/z 412,2 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 6H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

15

Ejemplo 18

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-difluorofenil)cianoguanidina

20

a) Isotiocianato de 2,3-difluorofenilo

A una solución de 2,3-difluoroanilina (1,0 g, 7,74 mmol) en 30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se añadieron tiofosgeno (0,91 ml, 11,6 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 11,6
25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obteniendo el producto deseado (910 mg, 68%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,98 (m, 2H), 7,11 (m, 1H).

30

b) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-difluorofenil)tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copul ron
35 N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2 mmol) e isotiocianato de 2,3-difluorofenilo (342 mg, 2

59

mmol), para formar la tiourea deseada (467 mg, 54%). EI-MS m/z 422,2 (M⁺).

c) N-(2,3-Difluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-difluorofenil)tiourea (418 mg, 1,0 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (745 mg, 5,0 mmol) e imidazol (136 mg, 2,0 mmol), para formar el producto deseado (347 mg, 65%). EI-MS m/z 536,2 (M⁺).

d) N-(2,3-Difluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2,3-difluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (347 mg, 0,69 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,38 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,04 mmol), para formar el producto deseado (340 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,39 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,86 (s, 6H), 6,95 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,31 (d, 1H).

e) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-difluorofenil)cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-difluorofenil)carbodiimida (340 mg, 0,68 mmol), cianamida (114 mg, 2,72 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (106 mg, 0,82 mmol) seguido de desililación con fluoruro de cesio (124 mg, 0,82 mmol) para formar el producto deseado (10 mg, 3,4%). EI-MS m/z 430,0 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,87 (s, 6H), 7,21 (m, 3H), 7,30 (m,

1H), 7,54 (d, 1H), 9,2 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

58
60

Ejemplo 19

5 Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilamino-
sulfonil)fenil]-N'-(2-metil-3-fluorofenil)cianoguanidina

a) Isotiocianato de 2-metil-3-fluorofenilo

A una solución de 2-metil-3-fluoroanilina (1,0 g, 8,0
10 mmol) en 30 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se añadie-
ron tiofosgeno (0,94 ml, 12 mmol) y trietilamina (1,34 ml, 12
mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16
horas. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo
y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obtenien-
15 do el producto deseado (1,1 g, 82%). EI-MS m/z 168,2 (M⁺).

b) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fe-
nil]-N'-(2-metil-3-fluorofenil)tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (560
mg, 2,23 mmol) e isotiocianato de 2-metil-3-fluorofenilo (372
mg, 2,23 mmol), para formar la tiourea deseada (570 mg, 61%).
EI-MS m/z 418,2 (M⁺).

25

c) N-(2-Metil-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildime-
tilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo
12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-
dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metil-3-fluorofenil)tiourea
(530 mg, 1,27 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (951
mg, 6,35 mmol) e imidazol (173 mg, 2,54 mmol) para formar el
producto deseado (331 mg, 49%). EI-MS m/z 532,2 (M⁺).

35

61

d) N-(2-Metil-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-metil-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (330 mg, 0,62 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,38 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,04 mmol), para formar el producto deseado (320 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,38 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 6,89 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,19 (d, 1H).

f) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metil-3-fluorofenil)cianoguanidina

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-metil-3-fluorofenil)carbodiimida (320 mg, 0,64 mmol), cianamida (108 mg, 2,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (99 mg, 0,77 mmol) seguido de desililación con fluoruro de cesio (117 mg, 0,77 mmol), para formar el producto deseado (120 mg, 44%). EI-MS m/z 426,2 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,12 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 7,09 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

Ejemplo 20

30 Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)cianoguanidina

a) Ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico

35 Una solución de ácido 3-fluorobenzoico (8,0 g, 64,3 mmol) en 40 ml de THF se añadió gota a gota a una solución de sec-butil-litio (90 ml, 128,6 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-

62

etilendiamina (20,0 ml, 147,9 mmol) en THF (100 ml), a -90°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -90°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción, gota a gota, hexacloroetano (54 g, 257,2 mmol) en THF (100 ml).
5 Después la mezcla de reacción se agitó a -78°C hasta la temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el agua se añadió al residuo. La mezcla de reacción se acidificó a pH=1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Luego la mezcla de reacción se extrajo con éter
10 (3x). La fase orgánica reunida se secó y se concentró. El producto crudo se lavó con hexano 3 veces y después se filtró obteniendo producto puro (9,2 g, 93%). EI-MS m/z 172,89 (M⁺).

b) 2-Cloro-3-fluoroanilina

15 A una solución de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (4 g, 23 mmol) en CHCl₃ (50 ml), se añadió ácido sulfónico (64 ml) y luego se añadió, por porciones, azida de sodio (2,62 g, 1,75 mmol). Después de la adición la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se
20 basificó con hidróxido de amonio en baño de hielo. Luego se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica reunida se secó y se concentró obteniendo el producto deseado (2,61 g, 78%). LC-MS m/z 146,2 (M⁺).

25 c) Isotiocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo

A una solución de 2-cloro-3-fluoroanilina (2,61 g, 17,94 mmol) en 50 ml de tolueno, a temperatura ambiente, se añadieron tiofosgeno (2,1 ml, 26,91 mmol) y trietilamina (3,02 ml, 26,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
30 durante 16 horas. La mezcla se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obteniendo el producto deseado (2,99 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H).

d) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (500 mg, 2,0 mmol) e isotiocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo (374 mg, 2,0 mmol) para formar la tiourea deseada (623 mg, 71%). LC-MS m/z 438,2 (M⁺).

10 e) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)tiourea (575 mg, 1,32 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (991 mg, 6,6 mmol) e imidazol (179 mg, 2,64 mmol), para formar el producto deseado (367 mg, 50%). LC-MS m/z 552,2 (M⁺).

20 f) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (367 mg, 0,67 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml, 1,38 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,04 mmol), para formar el producto deseado (360 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 1,2,87 (s, 6H), 7,01 (m, 2H), 30 7,09 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,34 (d, 1H).

g) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)cianoguanidina

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-

64

(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)carbodiimida (360 mg, 0,7 mmol), cianamida (118 mg, 2,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (109 mg, 0,84 mmol) seguido de desililación con fluoruro de cesio (128 mg, 0,84 mmol) para formar el producto deseado (120 mg, 39%). LC-MS m/z 446,2 (M⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,86 (s, 6H), 7,20 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

10

Ejemplo 21

Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-4-fluorofenil)ciano guanidina

15 a) Isotiocianato de 2-cloro-4-fluorofenilo

A una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (500 mg, 3,44 mmol) en una mezcla de cloroformo y agua (10 ml/10 ml), a temperatura ambiente, se añadieron tiofosgeno (0,53 ml, 6,88 mmol) y bicarbonato de sodio (1,09 g, 10,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se sometió a reparto entre cloroformo y agua. La capa orgánica reunida se concentró luego obteniendo el producto deseado (586 mg, 91%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,98 (m, 1H), 7,20 (m, 2H).

25

b) N-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-4-fluorofenil)tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon N,N-dimetil-3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (526 mg, 2,10 mmol) e isotiocianato de 2-cloro-4-fluorofenilo (586 mg, 3,1 mmol), para formar la tiourea deseada (505 mg, 55%). EI-MS m/z 437,75 (M⁺).

35

65

c) N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-4-fluorofenil)tiourea (470 mg, 1,08 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (810 mg, 5,4 mmol) e imidazol (147 mg, 2,16 mmol), para formar el producto deseado (420 mg, 71%). EI-MS m/z 551,75 (M⁺).

10

d) N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]carbodiimida

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]tiourea (420 mg, 0,76 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,52 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,52 mmol), para formar el producto deseado (420 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,89 (s, 6H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (d, 1H).

20

e) Preparación de N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-4-fluorofenil)cianoguanidina

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-4-fluorofenil)carbodiimida (420 mg, 0,81 mmol), cianamida (136 mg, 3,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (126 mg, 1,62 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (148 mg, 1,62 mmol) para formar el producto deseado (180 mg, 50%). EI-MS m/z 446,2 (M⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,86 (s, 6H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

30

35

Ejemplo 22

66

Preparación de N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoquani-
5 dina

a) N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonil]fenil]tiourea

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon (N-piperidona-4-cetona)-2-hidroxi-3-amino-6-diclorobencenosulfonamida (732 mg, 2,4 mmol) e isotiocianato de 2-cloro-4-fluorofenilo (véase el Ejemplo 46, (500 mg, 2,67 mmol), para formar la tiourea deseada (704 mg, 54%). EI-MS m/z 491,96
15 (M⁺).

b) N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonil]fenil]tiourea (704 mg, 1,44 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,08 g, 7,2 mmol) e imidazol (196 mg, 2,88 mmol)
25 para formar el producto deseado (340 mg, 39%), LC-MS m/z 606,2 (M⁺).

c) N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonil]carbo-
30 diimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonil]fenil]tiourea (340 mg, 0,56 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 1,12 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,12 mmol)
35

para formar el product desead (330 mg; crudo). LC-MS m/z 572,2 (M⁺).

d) Preparación de N-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidrox-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-4-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]carbodiimida (330 mg, 0,58 mmol), cianamida (104 mg, 2,48 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (96 mg, 0,74 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (113 mg, 0,74 mmol), para formar el producto deseado (76 mg, 26%). LC-MS m/z 500,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,44 (t, 4H), 3,64 (s, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

Ejemplo 23

20

Preparación de N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidrox-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoguanidina

a) N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidrox-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon (N-piperidona-4-cetona)-2-hidrox-3-amino-6-diclorobencenosulfonamida (1,0 g, 3,3 mmol) e isotiocianato de 2,3-diclorofenilo (669 mg, 3,3 mmol), para formar la tiourea deseada (500 mg, 30%). LC-MS m/z 508,2.

b) N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo

68

12, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)amin sulfonilfenil]tiourea (500 mg, 0,98 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (765 mg, 4,9 mmol) e imidazol (140 mg, 1,98 mmol), para formar el
5 producto deseado (289 mg, 39%), LC-MS m/z 622,2 (M⁺).

c) N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]carbodiimida

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea (289 mg, 0,46 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,92 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,92 mmol),
15 para formar el producto deseado (280 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,54 (t, 4H), 3,63 (t, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,1-7,27 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (d, 1H).

20 d) N-(2,3-Diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoguanidina

25 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]carbodiimida (280 mg, 0,48 mmol), cianamida (80,6 mg, 1,92 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (75 mg, 0,57 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (88 mg, 0,57 mmol), para formar el producto deseado (40 mg, 16%). LC-MS
30 m/z 500,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,44 (t, 4H), 3,64 (s, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 24

64

Preparación de N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoquani-
5 dina

a) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonil]fenil]tiourea

10 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon (N-piperidona-4-cetona)-2-hidroxi-3-amino-6-diclorobencenosulfonamida (908 g, 3,3 mmol, no puro) e isotiocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo, véase el Ejemplo 45, (620 mg, 3,3 mmol), para formar la tiourea deseada (350 mg, 24%). LC-MS
15 m/z 492,2.

b) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea (350 mg, 0,71 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (535 mg, 3,55 mmol) e imidazol (98 mg, 1,42 mmol),
25 para formar el producto deseado (280 mg, 65%), LC-MS m/z 606,2 (M⁺).

c) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]carbo-
30 diimida

35 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea (280 mg, 0,46 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,92 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,92

9
6
70

mmol), para formar el producto deseado (280 mg, crudo).
¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,54 (t, 4H),
 3,63 (t, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,36
 (d, 1H).

5

d) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(pipe-
 ridona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoquanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
 formación de cianoquanidinas descrito en el ejemplo 12, se
 10 hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-
 terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfo-
 nilfenil]carbodiimida (280 mg, 0,49 mmol), cianamida (82,3
 mg, 1,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (75 mg, 0,57 mmol),
 seguido de desililación con fluoruro de cesio (88 mg, 0,57
 15 mmol), para formar el producto deseado (42 mg, 16%). LC-MS
 m/z 500,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,44 (t, 4H), 3,64 (s, 4H), 7,2
 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 9,1 (s,
 1H), 9,3 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

20

Ejemplo 25

Preparación de N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-
 hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoquani-
 dina

25

a) N-(2-Bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(pipe-
 ridona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
 formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
 30 (N-piperidona-4-cetona)-2-hidroxi-3-amino-6-diclorobence-
 nosulfonamida (1,5 g, 4,92 mmol, no puro) e isotiocianato de
 2-bromo-3-fluorofenilo, véase el Ejemplo 16, (1,0 g, 4,92
 mmol), para formar la tiourea deseada (550 mg, 24%). EL-MS
 m/z 535,96 (M⁺).

35

27

b) N-(2-Bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cl r -2-terc-butildime-
tilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo
12, se hicieron reaccionar N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-
cloro-2-hidroxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfa-
nil]tiourea (550 mg, 1,03 mmol), cloruro de terc-butildime-
tilsililo (773 mg, 5,15 mmol) e imidazol (142 mg, 2,06 mmol)
para formar el producto deseado (256 mg, 38%), LC-MS m/z
10 649,96 (M⁻).

c) N-(2-Bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildime-
tilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfonilfenil]carbo-
diimida

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-
terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfo-
nilfenil]tiourea (256 mg, 0,4 mmol), cloruro de metanosulfo-
20 nilo (0,07 ml, 0,92 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,92
mmol), para formar el producto deseado (256 mg, crudo).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,36 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,54 (t, 4H),
3,63 (t, 4H), 6,96 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,24
(m, 1H), 7,39 (d, 1H).

25

d) N-(2-Bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(pipe-
ridona-4-cetona)aminosulfonilfenil]cianoguanidina

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-
terc-butildimetilsililoxi-3-(piperidona-4-cetona)aminosulfo-
nilfenil]carbodiimida (256 mg, 0,42 mmol), cianamida (82,3
mg, 1,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (75 mg, 0,57 mmol),
seguido de desililación con fluoruro de cesio (88 mg, 0,57
35 mmol), para formar el producto deseado (48 mg, 21%). LC-MS
m/z 544,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,44 (t, 4H), 3,64 (s, 4H),

7,10 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

72

Ejemplo 26

5

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(homopiperazina-aminosulfonil)fenil]ciano guanidina

a) N-(3,4-Diclorofenil)-2,2-dimetilpropionamida

- 10 3,4-Dicloroanilina (150 g) en TBME (1 litro) se enfrió a 10-15°C, se añadió solución acuosa al 30% de NaOH (141 g, 1,14 equivalentes) y la solución se agitó vigorosamente por medio de un agitador mecánico situado en la parte superior del recipiente de reacción. Se añadió cloruro de trimetilacetilo ("PivCl", 126 ml) a una velocidad tal que la temperatura interior se mantuvo por debajo de 30°C. Durante esta adición,
- 15 la mezcla de solución se hizo espesa con un producto sólido blanco. Una vez completada la adición (10-15 min) la mezcla se calentó a 30-35°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar.
- 20 La mezcla de reacción se mantuvo en -5°C (durante la noche) y se filtró, lavando en primer lugar con una mezcla de agua/MeOH (90:10) (600 ml) y luego con agua (900 ml). Secando en vacío se obtuvieron 195 g (86%) de producto, en forma de cristales casi blancos. LC-MS m/z 246 (M-H)⁺.

25

b) Cloruro de 2-terc-butil-6-clorobenzoxazol

- La solución de N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropionamida (10 g, 41 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió a -72°C bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota n-butil-
- 30 litio (1,6M en hexano, 64 ml, 102 mmol). Se elevó la temperatura de la solución a -50°C aproximadamente a lo largo de 45 minutos y luego se mantuvo en el intervalo de -25 - -10°C durante 2 horas. Se volvió a enfriar después la solución a -78°C y se hizo burbujear dióxido de azufre a través de la
- 35 solución durante 30 minutos. Después se dejó calentar la solución a temperatura ambiente durante 2 h y se hizo pasar

22
73

a través de la solución una corriente de Ar, disponiendo una salida de gas para que pudiera escapar el exceso de dióxido de azufre durante el calentamiento. La solución de THF se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de
5 sulfurilo (3,58 ml, 44,9 mmol). Al cabo de algunos minutos la solución se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se añadió carbón decolorante y se filtró la mezcla. La solución resultante se filtró (sulfato de sodio),
10 se filtró y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (12,4 g, 98%). ¹H NMR (CDCl₃) . 7,92 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,4Hz), 1,57 (s, 9H).

c) Ester terc-butílico del ácido homopiperazina-carboxílico
15 A una solución de homopiperazina (5,0 g, 49,92 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron a temperatura ambiente dicarbonato de di-terc-butilo (3,63 g, 16,64 mmol) y tri-etilamina (6,96 ml, 49,92 mmol). Luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró
20 el sólido y la fase orgánica se lavó con agua (3x). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (6,5 g, 66%). EI-MS m/z 197,79 (M⁺).

25 Procedimiento general de síntesis de sulfonilamidas

d) 2-terc-Butil-6-cloro-7-(homopiperazina-1-sulfonil)benzo-oxazol

A una solución de cloruro de 2-terc-butil-6-clorobenzo-
30 oxazol-7-sulfonilo (5,54, 18 mmol) y trietilamina (2,51 ml, 18 mm) en THF (100 ml), a 0°C, se añadió éster terc-butílico del ácido homopiperazina-carboxílico (3,0 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche. Se concentró la solución
35 y luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄,

se filtraron y se concentraron. Por cromatografía súbita (acetato de etilo 80%/etanol 20%) sobre gel de sílice se obtuvo el compuesto del epígrafe (4,0 g, 61%). LC-MS m/z 473,2.

5

Procedimiento general de hidrólisis del benzooxazol a la anilina deseada

e) 6-Amino-3-cloro-2-(homopiperazina-1-sulfonil)fenol

10 Una solución de 2-terc-butil-6-cloro-7-(homopiperazina-1-sulfonil)benzooxazol (2,0 g, 4,24 mmol) en 1,4-dioxano (56 ml) se trató con agua (3,5 ml) y H₂SO₄ concentrado (3,5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se
15 basificó a pH = 14 con solución acuosa al 25% de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (1,04 g, 80%). EI-MS m/z 306,2 (M⁺).

20 Procedimiento general de protección del grupo amino

f) 6-Amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluoranylmetilo)-homopiperazina-1-sulfonil]fenol

A una solución de 6-amino-3-cloro-2-(homopiperazina-1-sulfonil)fenol (1,0 g, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml), se
25 añadió carbonato de sodio al 10% (7,5 ml). Después se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, y se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (800 mg, 3,27 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se
30 evaporó el disolvente. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica reunida se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe (2,0 g, crudo). EI-MS m/z 528,2 (M⁺).

35

75 *AK*

g) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-9-formiato de fluorenilmétilo)homopiperazinaaminosulfonilfenil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon 6-amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)homopiperazina-1-sulfonil]]fenol (2,0 g, 3,79 mmol, no puro) e isotiocianato de 2-bromofenilo (811 mg, 3,79 mmol), para formar la tiourea deseada (2,0 g, 71%). EL-MS m/z 740,61 (M⁻).

10 h) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)homopiperazina-amino-sulfonilfenil]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)homopiperazina-aminosulfonilfenil]tiourea (1,0 g, 1,35 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,02 g, 6,75 mmol) e imidazol (184 mg, 2,7 mmol), para formar el producto deseado (836 mg, 73%).

20 EI-MS m/z 854,97 (M⁻).

i) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)homopiperazina-amino-sulfonilfenil]carbodiimida.

25 Siguiendo el procedimiento general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)homopiperazina-amino-sulfonilfenil]tiourea (836 mg, 0,98 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,15 ml, 1,96 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,96 mmol), para formar el producto deseado (772 mg, crudo).
30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,40 (s, 6H), 1,06 (s, 9H), 1,58 (t, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,92 (t, 4H), 3,03 (q, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,07 (d, 35 1H), 7,33 (m, 8H), 7,60 (m, 3H), 7,73 (m, 2H).

76 ¹/₂

j) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(homopiperazina-aminosulfonil)fenil]cianoguanidina

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)-homopiperazina-aminosulfonilfenil]carbodiimida (256 mg, 0,42 mmol), cianamida (82,3 mg, 1,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (75 mg, 0,57 mmol), seguido de desililación con
10 fluoruro de cesio (88 mg, 0,57 mmol) y se desprotegió el grupo amino con piperidina al 20% (8 ml) en THF (40 ml) a temperatura ambiente, durante 30 minutos, para formar el producto deseado. El producto deseado (250 mg) se purificó mediante HPLC de Gilson obteniendo producto puro (50 mg,
15 20%). LC-MS m/z 527,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,68 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 27

20

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N-metilhomopiperazina-aminosulfonilfenil)fenil]cianoguanidina

A una solución de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(homopiperazina-aminosulfonilfenil)fenil]cianoguanidina (287 mg, 0,54 mmol) en éter dimetílico del dietilenglicol (diglime) (10 ml), se añadieron a temperatura ambiente paraformalde (35 mg, 1,08 mmol) e isopropóxido de titanio (0,17 ml, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 30
25 minutos. Después se añadió borohidruro de sodio (22 mg, 0,65 mmol) y se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica reunida se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo el producto deseado. Luego se purificó mediante
30 HPLC de Gilson obteniendo producto puro (10 mg, 3%). LC-MS m/z 541,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,7 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,09

77 20

(m, 3H), 3,27 (m, 3H), 3,7 (m, 2H), 6,33 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

5

Ejemplo 28

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-aminosulfonilfenil)fenil]cianoguanidina

- 10 a) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)piperazina-1-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de sulfonilamidas descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo (5,0 g, 16,2 mmol), trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y éster terc-butílico del ácido piperazina-carboxílico (3,62 g, 19,4 mmol), en THF (50 ml), obteniendo el compuesto del epígrafe (5,44 g, 67%). LC-MS m/z 402 (M-H)⁺ (Boc deseado).

20

- b) 6-Amino-3-cloro-2-(piperazina-1-sulfonil)fenol

25 Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis del benzooxazol a la anilina deseada descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido 4-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)piperazina-1-carboxílico (2,0 g, 4,3 mmol), agua (3,65 ml) y H₂SO₄ (3,65 ml) en 1,4-dioxano (60 ml), para obtener el compuesto del epígrafe (1,22 g, 96%). LC-MS m/z 292 (M-H)⁺.

- 30 c) 6-Amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-1-sulfonil]fenol

35 Siguiendo el procedimiento general de protección del grupo amino descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar 6-amino-3-cloro-2-(piperazina-1-sulfonil)fenol (660 mg, 2,26 mmol), carbonato de sodio al 10% (6,0 ml) y cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (584,7 mg, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (6,78

78 ^A

ml), para obtener el compuesto del epígrafe (1,22 g, crudo).
LC-MS m/z 514 (M⁺).

d) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato
5 de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon
6-amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)pipe-
razina-1-sulfonil]]fenol (1,22 g, 2,4 mmol), no puro) e
10 isotiocianato de 2-bromofenilo (508 mg, 2,4 mmol), para
formar la tiourea deseada (490 mg, 28%). EL-MS m/z 727,07
(M⁻).

e) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-
15 3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfo-
nilfenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento general de formación de
feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-
20 [(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonil-
fenil]tiourea (490 mg, 0,67 mmol), cloruro de terc-butildime-
tilsililo (505 mg, 3,35 mmol) e imidazol (93 mg, 1,34 mmol),
para formar el producto deseado (407 mg, 73%). EI-MS m/z
841,08 (M⁻).

25

f) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-
3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfo-
nilfenil]carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de
30 formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se
hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-
butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)-
piperazina-aminosulfonilfenil]tiourea (640 mg, 0,76 mmol),
cloruro de metanosulfonilo (0.13 ml, 1,52 mmol) y trietilami-
35 na (0,25 ml, 1,52 mmol), para formar el producto deseado (640
mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,4 (s, 6H), 1,1 (s, 9H), 3,2

79 ~~A~~

(m, 4H), 3,48 (m, 4H), 4,22 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 7,07-7,44 (m, 9H), 7,54 (d, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,74 (d, 2H).

g) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-aminosulfonil)fenil]cianoguanidina.

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejempl 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)-piperazina-aminosulfonilfenil]carbodiimida (640 mg, 0,79 mmol), cianamida (133 mg, 3,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (122 mg, 0,95 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (144 mg, 0,95 mmol) y se desprotegió el grupo amino con piperidina al 20% en THF (40 ml), a temperatura ambiente, durante 30 minutos, para formar el producto deseado (purificado por HPLC de Gilson, 346 mg, 76%). LC-MS m/z 513,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3,02 (t, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,08 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

20

Ejemplo 29

Preparación de N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-aminosulfonilfenil)fenil]cianoguanidina

a) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon 6-amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-1-sulfonil]fenol (1,0 g, 1,94 mmol, no puro) e isotiocianato de 2-cloro-3-fluorofenilo (véase el Ejemplo 45, 400 mg, 1,94 mmol), para formar la tiourea deseada (713 mg, 48%). EL-MS m/z 700,70 (M⁻).

35

b) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-clor -2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiatode9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonil]tiourea

5 Siguiendo el procedimiento general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]tiourea (713 mg, 1,02 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (765 mg, 5,1 mmol) e imidazol (139
10 mg, 2,04 mmol), para formar el producto deseado (455 mg, 55%). EI.MS m/z 814,68 (M⁺).

c) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiatode9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]carbodiimida
15

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]tiourea (455 mg, 0,576
20 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.1 ml, 1,12 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,12 mmol), para formar el producto deseado (537 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,39 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 3,19 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 4,23 (t, 1H), 4,5 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,01-7,41 (m, 9H), 7,55 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).
25

d) N-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-aminosulfonil)fenil]cianoguanidina

30 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-cloro-3-fluorofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperazina-aminosulfonilfenil]carbodiimida (537 mg, 0,69
35 mmol), cianamida (116 mg, 2,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (107 mg, 0,83 mmol), seguido de desililación con

fluoruro de cesio (126 mg, 0,83 mmol) y se desprotegió el grup amino con piperidina al 20% en THF (30 ml), a temperatura ambiente, durante 30 minutos, para formar el producto deseado (purificado por HPLC de Gilson, 45 mg, 14%). LC-MS
 5 m/z 487,0. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,02 (t, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,2 (d, 1H), 7,2 - 7,39 (m, 4H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 30

10 Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-aminopiperidina-aminosulfonilfenil)fenil]cianoquanidina

a) Éster terc-butílico del ácido [1-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)piperidín-4-il]carbámico

15 Siguiendo el procedimiento general de síntesis de sulfonilamidas descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo (5,05 g, 16,4 mmol), trietilamina (4.57 ml, 32,8 mmol) y 4-N-Boc-aminopiperidina (3,288 g, 16,4 mmol), en THF
 20 (125 ml), obteniendo el compuesto del epígrafe (4,18 g, 54%). ^1H NMR (DMSO- d_6). 7,98 (d, 1H, $J=8,48$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J=8,47\text{Hz}$), 3,73 (d, 2H), 3,35 (bs, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,35 (s, 10H).

25 b) 6-Amino-2-(4-aminopiperidina-1-sulfonil)-3-clorofenol

Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis del benzooxazol a la anilina deseada descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido [1-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)piperidín-4-il]carbámico (4,18 g, 8,68 mmol), agua (5,5 ml) y H_2SO_4 (5,5 ml) en 1,4-dioxano (55 ml), para obtener el compuesto del epígrafe (2,03 g, 75%). LC-MS m/z 306 (M-H) $^+$.

828

c) 6-Amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperidin-1-sulfonil]]fenol

5 Siguiendo el procedimiento general de protección de grupos amino descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar 6-amino-3-cloro-2-(piperidin-1-sulfonil)fenol (1,05 g, 3,43 mmol), carbonato de sodio al 10% (9,1 ml) y cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (887,4 mg, 3,43 mmol) en 1,4-dioxano (10,3 ml), para obtener el compuesto del epígrafe (1,3 g, 10 crudo). LC-MS m/z 528,04 (M^+).

d) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperidina-aminosulfonilfenil]]tiourea

15 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon 6-amino-3-cloro-2-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperidina-1-sulfonil]]fenol (1,3 g, 2,42 mmol, no puro) e isotiocianato de 2-bromofenilo (520 mg, 2,42 mmol), para formar la tiourea deseada (700 mg, 39%). EL-MS m/z 739,07 20 (M^-).

e) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperidina-aminosulfonilfenil]]tiourea

25 Siguiendo el procedimiento general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmetilo)piperidina-aminosulfonilfenil]]tiourea (700 mg, 0,95 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (713 mg, 4,75 mmol) e imidazol (131 mg, 1,9 mmol), 30 para formar el producto deseado (400 mg, 50%). EI-MS m/z 854,52 (M^-).

83 42

f) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)piperidina-aminosulfonilfenil]carbodiimida

5 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)-piperidina-aminosulfonilfenil]tiourea (374 mg, 0,57 mmol),
10 cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,12 mmol) y trietilamina (0,18 ml, 1,12 mmol), para formar el producto deseado (374 mg, crudo). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,38 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 1,49 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,2 (t, 1H), 4,4 (d, 2H), 4,73 (d, 1H), 7,06-7,34 (m, 8H), 7,41 (t, 15 2H), 7,61 (t, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,76 (d, 2H).

g) N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(piperidina-aminosulfonil)fenil]cianoguanidina

20 Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(4-N-formiato de 9-fluorenilmétilo)-piperidina-aminosulfonilfenil]carbodiimida (400 mg, 0,65 mmol), cianamida (108 mg, 2,6 mmol) y N,N-diisopropiletil-
25 amina (99 mg, 0,78 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (123 mg, 0,78 mmol) y se desprotegió el grupo amino con piperidina al 20% (4 ml) en THF (40 ml), a temperatura ambiente, durante 30 minutos, para formar el producto deseado (purificado por HPLC de Gilson, 105 mg, 30 41%). LC-MS m/z 527,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,43 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,66 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,64 (d, 1H).

Ejemplo 31

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-3-aminopirrolidina-aminosulfonilfenil]fenil]cianoguanidina

5

a) Éster terc-butílico del ácido [(R)-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)pirrolidin-3-il]carbámico

Siguiendo el procedimiento general de síntesis de sulfonilamidas descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo (3,0 g, 9,74 mmol), trietilamina (1,63 ml, 11,7 mmol) y éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (2,18 g, 11,7 mmol), en THF (30 ml), obteniendo el compuesto del epígrafe (3,0 g, 67%). ¹H NMR (CDCl₃). 7,77 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,48 (d, 1H, J=8,5 Hz), 4,67 (bm 1H), 4,22 (bm, 1H), 3,66 (bm, 2H), 3,52 (bm, 1H), 3,41 (bm, 1H), 2,19 (bm, 1H), 1,90 (bm, 1H), 1,48 (s, 9H).

b) 6-Amino-2-((R)-3-aminopirrolidina-1-sulfonil)-3-clor fenol

Siguiendo el procedimiento general de hidrólisis del benzooxazol a la anilina deseada descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil)pirrolidin-3-il]carbámico (2,0 g, 4,31 mmol), agua (3,6 ml) y H₂SO₄ (3,6 ml) en 1,4-dioxano (60 ml), para obtener el compuesto del epígrafe (1,2 g, 94%). LC-MS m/z 292 (M-H)⁺.

c) 6-Amino-3-cloro-2-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenilmetilo]-pirrolidina-1-sulfonil]fenol

Siguiendo el procedimiento general de protección de grupos amino descrito en el ejemplo 51, se hicieron reaccionar 6-amino-2-((R)-3-aminopirrolidina-1-sulfonil)-3-clor fenol (907 mg, 3,1 mmol), carbonato de sodio al 10% (7,5 ml) y cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (802 mg, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), para obtener el compuesto del epígrafe (1,7

85

g, crudo). LC-MS m/z 514,2 (M^+).

d) N-(2-Bromofenil)-N'-{4-cloro-2-hidroxí-3-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}tiourea

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de tioureas descrito en el ejemplo 12, se copularon 6-amino-3-cloro-2-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]-pirrolidina-1-sulfonil]fenol (800 g, 1,56 mmol, no puro) e isotiocianato de 2-bromofenilo (333 mg, 1,56 mmol), para formar la tiourea deseada (405 mg, 36%). EL-MS m/z 727,01 (M^-).

e) N-(2-Bromofenil)-N'-{4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}tiourea

Siguiendo el procedimiento general de formación de feniltioureas protegidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-{4-cloro-2-hidroxí-3-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}tiourea (405 mg, 0,56 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (420 mg, 2,8 mmol) e imidazol (76 mg, 1,12 mmol), para formar el producto deseado (293 mg, 63%). EI-MS m/z 841,2 (M^+).

25

f) N-(2-Bromofenil)-N'-{4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}carbodiimida

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de carbodiimidas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromofenil)-N'-{4-cloro-2-terc-butildimetilsililoxi-3-[(R)-3-N-formiato de 9-fluorenílmétilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}tiourea (293 mg, 0,35 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml, 0,7 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol), para formar el producto deseado (293 mg, crudo). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,39 (s, 6H), 1,05

86 \$

(s, 9H), 1,90 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,4 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 7,16-7,43 (m, 10H), 7,59 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).

5 g) N-(2-Bromofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[(R)-3-aminopirrolidina]aminosulfonil)fenil}cianoguanidina

Siguiendo el procedimiento operatorio general de formación de cianoguanidinas descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar N-(2-bromófenil)-N'-(4-cloro-2-terc-
10 butildimetilsililoxi-3-[(R)-3-N-formiatode9-fluorenilmetilo]pirrolidina]aminosulfonilfenil}carbodiimida (293 mg, 0,36 mmol), cianamida (61 mg, 1,44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (56 mg, 0,43 mmol), seguido de desililación con fluoruro de cesio (66 mg, 0,43 mmol) y se desprotegió el
15 grupo amino con piperidina al 20% (4 ml) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, durante 30 minutos, para formar el producto deseado (purificado por HPLC de Gilson, 53 mg, 25%).
LC-MS m/z 513,2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,95 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,72
20 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,7 (t, 2H), 8,32 (s, 1H).

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales
25 farmacéuticamente aceptable, pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un estado de enfermedad en el ser humano u otro mamífero, que esté exacerbado u ocasionado por la producción descontrolada de la citoquina IL-8 por células de
30 tales mamíferos, tales como, aunque no limitado a ellas, monocitos y/o macrófagos, u otros quimioquinas que se unen al receptor de IL-8 α o β, al que se alude también como receptor de tipo I ó de tipo II.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un
35 método de tratamiento de una enfermedad que cursa con mediación de una quimioquina, en la que la quimioquina es una

87 *fb*

que se une a un receptor de IL-8 α o β y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En particular las quimioquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2
5 6 ENA-78.

Los compuestos de Fórmula I se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de las citoquinas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, de modo que sean controladas biológicamente descendiendo a los
10 niveles normales de la función fisiológica o, en algunos casos, a niveles por debajo de los normales, mejorando de este modo el estado de enfermedad. Los niveles anormales de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, por ejemplo, en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles
15 de IL-8 libre mayores o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquier IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA 78 asociada a células, por encima de los niveles fisiológicos normales; o (iii) la presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA 78 por encima de los niveles basales en células o tejidos en que
20 se produce IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, respectivamente.

Se ha puesto de manifiesto que los compuestos de Fórmula (I), en general, poseen un $t_{1/2}$ más largo y una biodisponibilidad oral mejorada respecto a los compuestos descritos en
25 los documentos WO 96/25157 y WO 97/29743 cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia.

Existen muchos estados de enfermedad en los que una producción excesiva o incontrolada de IL-8 está implicada en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Las enfermedades que cursan con mediación de quimioquinas incluyen
30 psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis
35 ulcerosa, ataque fulminante, choque séptico, esclerisis múltiple, choque endotóxico, sepsis por gram-negativos,

síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión, cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto frente al huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis y liberación indeseada de células pluripotenciales hematopoyéticas y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpes virus, y virus de la hepatitis, meningitis, fibrosis quística, fatiga prematura, tos, prurito, disfunción multiorgánica, trauma, fatiga, torceduras, contusiones, artritis psoriásicas, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrosante. sinusitis crónica, uveitis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celiaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronconeumonía obliterante que organiza neumonía, bronquiectasia, bronconeumonía, bronconeumonía obliterante, bronquitis crónica, corazón pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, hiperinflamamiento, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedades leves de las vías respiratorias, desequilibrio entre ventilación-perfusión, jadeo, catarros y lupus.

Estas enfermedades se caracterizan principalmente por una infiltración masiva de neutrófilos, una infiltración de células T o crecimiento neovascular, y están asociadas con una producción aumentada de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos al sitio inflamatorio o el crecimiento direccional de células endoteliales. Por contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, tienen la propiedad única de favorecer la quimiotaxis de

89 

neutrófilos, la liberación enzimática incluyendo, aun cuando n limitado a ella, la liberación de elastasa así como también la producción y activación de superóxidos. Las α -quimioquinas, pero particularmente GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, que actúan a través del receptor de IL-8 de tipo I ó II, pueden favorecer la neovascularización de tumores promoviendo el crecimiento direccional de células endoteliales. Por consiguiente, la inhibición de la quimiotaxis o la activación inducida por IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Testimonios recientes ponen de manifiesto también el papel de las quimioquinas en el tratamiento de infecciones de HIV, Littleman et al., Nature, 381, página 661 (1996) y Koup et al., Nature 381, página 667 (1996).

La evidencia actual indica también el uso de inhibidores de IL-8 en el tratamiento de la aterosclerosis. La primera referencia bibliográfica, Boisvert et al., J. Clin. Invest., 101:353-363, 1998 pone de manifiesto, por medio del trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores de IL-8 sobre células pluripotenciales (y, por tanto, sobre monocitos/macrófagos) conduce a una reducción en el desarrollo de placas ateroscleróticas en ratones con deficiencia en el receptor de las LDL. Referencias bibliográficas adicionales de apoyo son: Apostolopoulos, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 16:1007-1012, 1996; Liu, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17:317-323, 1997; Rus et al., Atherosclerosis, 127:263-271, 1996; Wang et al., J. Biol. Chem. 271:8837-8842, 1996; Yue et al. Eur. J. Pharmacol. 240:81-84, 1993; Koch et al., Am. J. Pathol. 142:1423-1431, 1993; Lee et al., Immunol. Lett. 53, 109-113, 1996; y Terkeltaub et al., Arterioscler. Thromb., 14:47-53, 1994.

La presente invención proporciona también medios de tratamiento de una fase aguda, así como de prevención, en aquellos individuos que se cree son susceptibles a daños del SNC por los compuestos antagonistas de receptores de quimioquinas, de Fórmula (I).

Los daños del SNC como se definen en esta memoria incluyen traumatismos de la cabeza, abiertos penetrantes, tales como los ocasionados por tratamientos quirúrgicos, o lesiones traumáticas cerradas de la cabeza, tales como las
5 ocasionadas por una lesión en la región de la cabeza. También se incluye dentro de esta definición la apoplejía isquémica, en particular a la zona cerebral.

La apoplejía isquémica pueda definirse como un trastorno neurológico focal que resulta de un aporte insuficiente de
10 sangre a una zona particular del cerebro, habitualmente como consecuencia de un émbolo, un trombo o una obstrucción ateromatosa de un vaso sanguíneo. El papel que desempeñan las citoquinas inflamatorias en este campo ha estado saliendo a la luz y la presente invención proporciona medios para el
15 tratamiento potencial de estas lesiones. Relativamente poco tratamiento de una lesión aguda, tal como éstas, ha estado disponible.

El TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas endoteliales de adhesión
20 leucocitaria. Los leucocitos se infiltran en las lesiones cerebrales isquémicas y por tanto los compuestos que inhiben o hacen disminuir los niveles de TNF podrían ser útiles para el tratamiento de lesiones cerebrales isquémicas. Véase Liu et al., Stroke, vol. 25, No. 7, páginas 1481-88 (1994) cuya
25 descripción se incorpora en esta memoria por referencia.

Modelos de lesiones cerradas de la cabeza y tratamiento con agentes mixtos 5-LO/CO se discuten en el trabajo de Shohami et al., J. of Vase and Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, No. 2, páginas 99-107 (1992) cuya
30 descripción se incorpora en esta memoria por referencia. Se encontró que el tratamiento, con formación reducida de edema, mejoraba el resultado funcional en los animales tratados.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la IL-8, unión a los
35 receptores de IL-8 alfa o beta, como se pone de manifiesto por una disminución de la quimiotaxis y activación de neutró-

fil s. El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la unión de IL-8 se basa en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) en los ensayos de unión a receptores, in vitro, que se describen en esta memoria. Se ha
5 puesto de manifiesto que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de receptores de IL-8 del tipo II.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad que cursa con mediación de IL-8" hace referencia a todos y cada uno de los estados de
10 enfermedad en los que desempeñan un papel importante las quimioquinas IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, o bien por la producción de los propios
IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, o porque la IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78 ocasionen la liberación de
15 otra monoquina, tal como, aunque no limitado a ellas, IL-1, IL-6 o TNF. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es el componente principal, y cuya producción o acción está exacerbada o es secretada en respuesta a IL-8, podría considerarse, por consiguiente, un estado de enferme-
20 dad que cursa con mediación de IL-8.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad que cursa con mediación de quimioquinas" alude a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que desempeña un papel principal una
25 quimioquina que se une a un receptor de IL-8 α o β , tal como, pero no limitado a ellas, IL-8, GRO- α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78. Esto incluiría un estado de enfermedad en el que participa la IL-8, o bien por la producción de la propia
IL-8, o bien por que la IL-8 ocasiona la liberación de otra
30 monoquina, tal como, aunque no limitado a ellas, IL-1, IL-6 o TNF. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es el componente principal, y cuya producción o acción está exacerbada o es secretada en respuesta a IL-8, se consideraría, por consiguiente, un estado de enfermedad que
35 cursa con mediación de IL-8.

Tal como se emplea en esta memoria, "citoquina" se

92 ~~+~~

refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de células y es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmunitaria, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, aun cuando no se limita a ellas, monoquinas y linfoquinas, independientemente de las células que las produzcan. Por ejemplo, se hace referencia generalmente a una monoquina como la producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Muchas otras células, sin embargo, producen también monoquinas, tales como las células mortíferas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromáticas de la médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B. Se alude, en general, a las linfoquinas como las producidas por células linfocíticas. Los ejemplos de citoquinas incluyen, aun cuando no se limitan a ellos, Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-6 (IL-6), Interleuquina-8 (IL-8), Factor de la Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) y Factor de la Necrosis Tumoral-beta (TNF- β).

Tal como se emplea en esta memoria el término "quimioquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmunitaria, inflamatoria o hematopoyética, similar al término "citoquina" anterior. Una quimioquina es secretada principalmente a través de transmembranas celulares y causa quimiotaxis y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células de la musculatura lisa. Los ejemplos de quimioquinas incluyen, aun cuando no se limita a ellos, IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PG4 y MCP 1, 2 y 3.

Los presentes compuestos son asimismo útiles en la normalización de recuentos de leucocitos así como también en la normalización de los niveles de quimioquinas en circulación.

Con objeto de usar en terapéutica un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se formulará normalmente en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar. Esta invención, por tanto, se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz, no tóxica, de un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los incorporan, pueden administrarse convenientemente mediante cualquiera de las vías convencionalmente utilizadas para la administración de medicamentos, por ejemplo, vía oral, tópica, parenteral o mediante inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados en las formas farmacéuticas convencionales preparadas mezclando un compuesto de Fórmula (I) con excipientes farmacéuticos estándar, conforme a procedimientos operatorios convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también en formas farmacéuticas convencionales en mezcla con un segundo compuesto conocido, terapéuticamente activo. Estos procedimientos operatorios pueden llevar consigo mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes, según sea apropiado para la preparación deseada. Podrá apreciarse que la forma y el carácter del excipiente o el diluyente farmacéuticamente aceptable viene dictada por la cantidad de ingrediente activo con la que ha de ser mezclado, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El excipiente o excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el sujeto que recibe la misma.

El excipiente farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, o bien un sólido o bien un líquido. Son ejemplos de excipientes sólidos lactosa, sulfato cálcico, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y semejantes. Son ejemplos de

excipientes líquidos, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y semejantes. Del mismo modo, el excipiente o diluyente puede incluir materiales para obtener cesión prolongada, bien conocidos en la técnica, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, si se emplea un excipiente sólido, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula dura de gelatina en forma de polvo o de aglomerado, o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de excipiente sólido puede variar ampliamente pero de preferencia será desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula blanda de gelatina, un líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse tópicamente, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula I externamente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de un compuesto tal en los oídos, en los ojos y en la nariz, de tal modo que el compuesto no penetra significativamente en la corriente sanguínea. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administrar a los ojos, los oídos o la nariz. El ingrediente activo puede comprender, para la administración tópica, desde 0,001% a 10% p/p, por ejemplo desde 1% a 2% del peso de la formulación. Sin embargo puede comprender tanto como 10% p/p pero preferiblemente comprenderá menos del 5% p/p, más preferiblemente

desde 0,1% a 1% p/p de la formulación.

Las lociones según la presente invención incluyen aquellas adecuadas para aplicar a la piel o a los ojos. Una loción oftálmica puede comprender una solución acuosa estéril
5 conteniendo, opcionalmente, un bactericida y puede prepararse mediante métodos similares a los empleados para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicar a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un
10 agente humectante tal como glicerina, o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas según la presente invención, son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Estas formulaciones pueden prepa-
15 rarse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en forma de polvo, sólo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura o blanda o
20 parafina líquida, glicerina, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, de maíz, de cacahuete, de ricino o de oliva; lanolina o sus derivados o un ácido graso tal como el ácido esteárico o el ácido oleico, junto con un alcohol tal
25 como el propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar un agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o uno de sus derivados polioxietilénicos. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como
30 gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como materiales silícicos, sílices y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas, según la presente invención, pueden comprender soluciones o suspensiones, acuosas u oleosas, estériles
35 y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o

fungicida y/o cualquier otr agente conservante adecuado, incluyendo preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante puede clarificarse luego por filtración, y hacerse pasar a un recipiente adecuado que después se
5 cierra herméticamente y se esteriliza mediante calentamiento en autoclave o por mantenimiento a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la solución puede esterilizarse por filtración y hacerse pasar al recipiente mediante una técnica aséptica. Son ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas
10 adecuados para incluir en las gotas, el nitrato o acetato de fenilmercurio (0,002%), el cloruro de benzalconio (0,01%) y el acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerina, alcohol diluido y propilenglicol.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse parenteralmente, es decir, mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Son preferidas, en general, las formas subcutánea e intramuscular de administración
20 parenteral. Las formas farmacéuticas apropiadas para tal administración pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también mediante inhalación, es decir, mediante administración por inhalación intranasal y oral. Formas farmacéuticas
25 apropiadas para tal administración, tales como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medidas, pueden prepararse mediante técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso de los compuestos de Fórmula (I) descritos en esta memoria, el régimen de dosificación
30 diaria por vía oral será preferiblemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso total. El régimen de dosificación diaria por vía parenteral será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso total. El régimen de dosificación diaria por vía tópica
35 será, preferiblemente, desde 0,1 mg a 150 mg, administrados una a cuatro veces al día, preferiblemente dos o tres veces

97-46

al día. El régimen de dosificación diaria p r inhalación será, preferiblemente, desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Podrá reconocerse por los expertos en la técnica que la cantidad óptima y el espaciamiento de dosis individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, vendrá determinado por la naturaleza y extensión del estado que está siendo tratado, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular sometido a tratamiento, y que tales condiciones óptimas pueden determinarse mediante técnicas convencionales. Podrá apreciarse, asimismo, por los expertos en la técnica que el curso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable que se administra por día durante un número de días definido, pueda ser averiguado por los expertos en la técnica usando ensayos convencionales de determinación del curso del tratamiento.

La invención será descrita ahora haciendo referencia a los ejemplos biológicos que siguen que son simplemente ilustrativos y que no han de ser considerados como limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLO BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de las quimioquinas IL-8 y GRO- α de compuestos de la presente invención se determinan mediante el ensayo in vitro que figura a continuación:

Ensayos de unión al receptor

[¹²⁵I]IL-8 (recombinante humana) se obtiene de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2000 Ci/mmol. GRO- α se obtiene de NEN-New England Nuclear. Todos los otros compuestos químicos son de calidad "para análisis". Niveles elevados de receptores de IL-8 recombinante humana, de tipo α y β , fueron expresados individualmente en células ováricas de hámster chino según se ha descrito anteriormente (Holmes et al., Science, 253, 1278 (1991). Las

98 ⁴⁷

membranas ováricas de hámster chino fueron homogeneizadas según un protocolo que ha sido descrito con anterioridad (Haour et al., J. Biol. Chem., 249, páginas 2195-2205 (1974)), excepto que el tampón de homogeneización se cambió a Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,5 mM, PMSF (fluoruro de α -toluenosulfonilo) 1 mM, Leupeptina 0,5 mg/l, pH 7,5. La concentración proteínica de las membranas se determina utilizando el estuche (kit) de microensayo de Pierce Co. empleando como patrón seroalbúmina bovina. Todos los ensayos se llevan a cabo en un formato de microplacas de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contiene ¹²⁵I IL-8 (0,25 nM) ó ¹²⁵I GRO- α y 0,5 μ g/ml de membranas de IL-8Ra ó 1,0 μ g/ml de IL-8RB en tampones de Bis-trispropano 20 mM y TRis HCl 0,4 mM, pH 8,0 conteniendo MgSO₄ 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, Na 25 mM y CHAPS al 0,03%. Además, se añade fármaco o compuesto de interés que ha sido disuelto previamente en DMSO hasta alcanzar una concentración final entre 0,01 nM y 100 μ M. El ensayo se inicia mediante la adición de ¹²⁵I-IL-8. Al cabo de 1 hora a temperatura ambiente la placa es recolectada usando un recolector de 96 pocillos Tomtec sobre un medio filtrante de fibra de vidrio bloqueado con polietilenimina al 1%/BSA al 0,5%, y lavada 3 veces con NaCl 25 mM, TrisHCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS al 0,03%, pH 7,4. Luego se seca el filtro y se somete a recuento en el contador de centelleo líquido Betaplate. Al receptor de IL-8 recombinante Ra, o Tipo I, se hace referencia en esta memoria como el receptor no permisivo y al receptor de IL-8 recombinante RB o Tipo II, se hace referencia como el receptor permisivo.

Los compuestos representativos de fórmula (I), Ejemplos 1 a 106, han puesto de manifiesto actividad inhibitoria positiva en este ensayo a niveles de IC₅₀ < 30 μ M.

99 *af*

Ensayo de quimiotaxis:

- Las propiedades inhibidoras in vitro de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos según se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I. Suppl I. Unidad 6.12.3, cuya descripción se incorpora en su totalidad en esta memoria por referencia. Se aislaron neutrófilos de sangre humana según se ha descrito en Current Protocols in Immunology Vol. I, Suppl 1, Unidad 7.23.1, cuya descripción se incorpora aquí en su totalidad por referencia.
- 10 Los quimioattractivos IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ y NAP-2 se colocan en la cámara del fondo de una cámara de 48 pocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras están separadas por un filtro de policarbonato de 5 μ M. Cuando se ensayan los compuestos de
- 15 esta invención, estos se mezclan con las células (0,001 - 1000 nM) inmediatamente antes de la adición de las células a la cámara superior. Se deja proceder la incubación durante un tiempo entre aproximadamente 45 y 90 minutos, a 37°C aproximadamente, en un incubador humidificado con CO₂ al 5%. Al
- 20 término del período de incubación, la membrana de policarbonato se retira y se lava el lado superior; después la membrana se somete a tinción utilizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL. EE.UU.). Las células que han ejercido quimiotaxis respecto a la
- 25 quimioquina son contadas visualmente usando un microscopio. En general se cuentan cuatro campos para cada muestra y estos números son promediados para obtener el número medio de células que habían emigrado. Cada una de las muestras se ensaya por triplicado y cada compuesto se repite al menos
- 30 cuatro veces. A ciertas células (células testigo positivo) no se añade compuesto, representando estas células la máxima respuesta quimiotáctica de las células. En el caso de que se desee un testigo negativo (sin estimular), no se añade quimioquina a la cámara del fondo. La diferencia entre el
- 35 testigo positivo y el testigo negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

100-99

Ensayo de liberación de elastasa:

Los compuestos de esta invención se ensayan para determinar su aptitud para prevenir la liberación de elastasa a partir de neutrófilos humanos. Se aíslan neutrófilos de sangre humana según se describe en Current Protocols in Immunology, Vol. I, Suppl. 1 Unidad 7.23.1. PMNs $0,88 \times 10^6$ células suspendidos en solución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,03, Glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) se colocan en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos, en un volumen de 50 μl . A esta placa se añade el compuesto en ensayo (0,001 - 1000 nM) en un volumen de 50 μl , Citocalasina B en un volumen de 50 μl (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y tampón de Ringer en un volumen de 50 μl . Estas células se dejan calentar suavemente (37°C, CO_2 5%, HR 95%) durante 5 minutos antes de añadir IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2 en una concentración final de 0,01 - 1000 nM. Se deja proseguir la reacción durante 45 minutos antes de centrifugar la placa de 96 pocillos (800xg, 5 min) y se separan 100 μl del sobrenadante. Este sobrenadante se añade a una segunda placa de 96 pocillos seguido de un sustrato artificial de elastasa (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) a una concentración final de 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, disuelta en solución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente, la placa se coloca en un lector de placas de 96 pocillos fluorescentes (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y se recogen datos a intervalos de 3 min según el método de Nakajima et al., J. Biol. Chem. 254 4027 (1979). La cantidad de elastasa liberada desde los PMNs se calcula midiendo la velocidad de degradación del MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

30

TNF- α en el ensayo de lesión cerebral traumática

El presente ensayo proporciona el examen de la expresión de mRNA del factor de la necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro, que sigue a la lesión traumática del cerebro (traumatic brain injury)(TBI) inducida experimentalmente por percusión lateral con un fluido. Ratas adultas

35

Sprague-Dawley (n=42) fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.) y sometidas a lesión cerebral de gravedad moderada por percusión lateral con un fluido (2,4 atm) centrada sobre la corteza tempoparietal izquierda (n=18) o tratamiento "fingido" (anestesia y cirugía, sin lesión, n=18). Los animales son sacrificados por decapitación al cabo de 1, 6 y 24 horas después de ocasionar la lesión, se separan los cerebros y se preparan muestras de tejidos de la corteza parietal (LC) izquierda (lesionada), la zona correspondiente en la corteza derecha (RC) contralateral, corteza adyacente a la corteza parietal (LA) lesionada, zona adyacente correspondiente en la corteza derecha (RA), hipocampo izquierdo (LH) e hipocampo derecho (RH). Se aíslan los RNA totales y se lleva a cabo una hibridación por transferencia Northern, cuantificándose con relación a un RNA, testigo positivo, de TNF- α (macrófago=100%). Se observa un aumento acusado de la expresión de mRNA del TNF- α en LH (104 $\pm$ 17%) de testigo positivo, p<0,05 en comparación con el ensayo "fingido"), LC (105 $\pm$ 21%, p<0,05) y LA (69 $\pm$ 8%, p<0,01) en el hemisferio traumatizado 1 h después de la lesión. Se observa también una expresión aumentada del mRNA del TNF- α en LH (46 $\pm$ 8%, p<0,05), LC (30 $\pm$ 3%, p<0,01) y LA (32 $\pm$ 3%, p<0,01) a las 6 h que se resuelve 24 h después de la lesión. En el hemisferio contralateral la expresión de mRNA del TNF- α está aumentada en RH (46 $\pm$ 2%, p<0,01), RC (4 $\pm$ 3%) y RA (22 $\pm$ 8%) al cabo de 1 h y en RH (28 $\pm$ 11%), RC (7 $\pm$ 5%) y RA (26 $\pm$ 6%, p<0,05) a las 6 h pero no a las 24 h después de la lesión. En el "fingido" (cirugía sin lesión) o animales naturales, no se observan cambios consistentes en la expresión de mRNA del TNF- α en ninguna de las 6 zonas del cerebro en cualquiera de los dos hemisferios en ningún tiempo. Estos resultados indican que después de la lesión cerebral, parasagital, por percusión con un fluido, la expresión temporal de mRNA de TNF- α está alterada en regiones específicas del cerebro, incluyendo las del hemisferio sin traumatizar. Puesto que el TNF- α es capaz de inducir el factor de crecimiento nervioso

(NGF) y estimular la liberación de otras citoquinas a partir de astrocitos activados, esta alteración postraumática en la expresión génica de TNF- α desempeña un papel importante en la respuesta tanto aguda como regenerativa a traumatismo del
5 SNC.

Modelo de daño del SNC para mRNA de IL-1 β

Este ensayo caracteriza la expresión regional de mRNA de interleuquina-1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro
10 después de lesión traumática del cerebro (TBI) experimental por percusión lateral con un fluido, en la rata. Ratas adultas Sprague-Dawley (n=42) son anestesiadas con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.) y sometidas a lesión cerebral de gravedad moderada por percusión lateral con un fluido (2,4
15 atm) centrada sobre la corteza temporoparietal izquierda (n=18), o tratamiento "fingido" (anestesia y cirugía sin lesión). Los animales son sacrificados al cabo de 1, 6 y 24 horas después de originar la lesión, se separan los cerebros y se preparan muestras de tejidos de la corteza parietal (LC)
20 izquierda (lesionada), la zona correspondiente en la corteza derecha contralateral (RC), la corteza adyacente a la corteza parietal lesionada (LA), la zona adyacente correspondiente en la corteza derecha (RA), el hipocampo izquierdo (LH) y el hipocampo derecho (RH). Se aísla el RNA total, se llevó a
25 cabo una hibridación por transferencia Northern, y la cantidad de mRNA de la IL-1 β del tejido cerebral se presenta como tanto por ciento de la radiactividad relativa de RNA de macrófago positivo de IL-1 β que estaba cargado sobre el mismo gel. Al cabo de 1 hora después de la lesión cerebral, se
30 observa un aumento marcado e importante en la expresión de mRNA de la IL-1 β en LC (20,0 $\pm$ 0,7% del testigo positivo, n=6, p<0,05 en comparación con el animal "fingido"), LH (24,5 $\pm$ 0,9%, p<0,05) y LA (21,5 $\pm$ 3,1%, p<0,05) en el hemisferio lesionado, que permaneció elevado hasta 6 horas después de la lesión, en
35 LC (4,0 $\pm$ 0,4%, n=6, p<0,05) y LH (5,0 $\pm$ 1,3%, p<0,05). En los animales con tratamiento "fingido" o naturales, no se

observa expresión de mRNA de IL-1 β en ninguna de las zonas del cerebro respectivas. Estos resultados indican que después de TBI la expresión temporal de mRNA de IL-1 β está estimulada regionalmente en zonas específicas del cerebro. Estos cambios
5 regionales en citoquinas, tal como la IL-1 β , desempeñan un papel importante en el postraumático.

Todas las publicaciones, incluyendo, aun cuando no limitado a ellas, patentes y solicitudes de patentes, que se citan en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí por
10 referencia, tanto si se indicara que cada publicación individual es específica e individualmente incorporada aquí por referencia como si se expusiera en su totalidad.

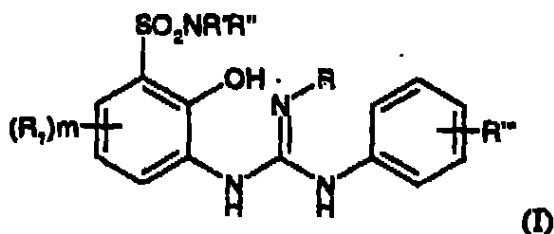
La descripción anterior describe totalmente la invención incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Modificaci -
15 nes y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en esta memoria se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen. Sin elaboración adicional, se piensa que los expertos en la técnica pueden, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su
20 máxima extensión. Por consiguiente, los Ejemplos que aquí figuran han de ser considerados como simplemente ilustrativos y no, en modo alguno, como una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivos se
25 definen como sigue.

30

35

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula:



en la que:

R se selecciona entre el grupo que consta de cian , OR₁₁, C(O)NR₁₅R₆, R₁₈, C(O)OR₁₁, C(O)R₁₁ y S(O)₂R₁₇;

15 R'R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, NR₆R₇, OH, OR₃, alquilo de C₁₋₅, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, aril-alquenilo de C₂₋₄; cicloalquilo, cicloalquil-alquilo de C₁₋₅, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heteroaril-alquenilo de C₂₋₄, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄ y un resto heterocíclico-alquenilo de C₂₋₄, todos cuyos restos pueden estar sustituidos opcionalmente una a tres veces, independientemente, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consta de halógeno, nitro, alquilo de C₁₋₄ halosustituido, alquilo de C₁₋₄, amino, amina sustituida con mono- o di-alquilo de C₁₋₄, OR₃, C(O)R₃, NR₂C(O)OR₃, OC(O)NR₆R₇, hidroxí, NR₆C(O)R₃, S(O)₂R₃, C(O)NR₆R₇, C(O)OH, C(O)OR₃, S(O)₂NR₆R₇ y NHS(O)₂R₃; o los dos sustituyentes R₆ unidos forman un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido, y que contiene, además de alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, independientemente, 1 a 3 restos NR₃, O, S, SO o SO₂, cuyos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

20

25

30

R'' se selecciona entre el grupo que consta de Y hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀ halosustituido, azida, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₃,

35

- (CR_8R_8) $_q\text{OR}_a$, hidroxí, alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxí, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , ariloxi, aril-alquilo de C_{1-4} oxi, aril-alquenilo de C_{2-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} oxi, heteroaril-alquenilo de C_{2-10} , heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico-alquenilo de C_{2-10} , (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{R}_5$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, (R_8R_8) $_q\text{NH-S}(\text{O})_t\text{R}_{13}$, (CR_8R_8) $_q\text{S}(\text{O})_t\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{NR}_4)\text{NR}_4\text{R}_5$, y (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$; o dos restos Y juntos forman $\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{O}$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, tal que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterocíclicoalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_{1-10} , alquilo de C_{1-10} halosustituido, alquenilo de C_{2-10} , alcoxi de C_{1-10} , alcoxi de C_{1-10} halosustituido, azida, $\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$, (CR_8R_8) $_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$, hidroxí, alquilo de C_{1-4} sustituido con hidroxí, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-10} , ariloxi, aril-alquilo de C_{1-4} oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo de C_{2-10} , heteroaril-alquilo de C_{1-4} oxi, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico-alquilo de C_{1-4} oxi, heterocíclico-alquenilo de C_{2-10} , (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenilo de $\text{C}_{2-10}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{C}(\text{NR}_4)\text{NR}_4\text{R}_5$, (CR_8R_8) $_q\text{NR}_4\text{C}(\text{NR}_5)\text{R}_{11}$, (CR_8R_8) $_q\text{NHS}(\text{O})_t\text{R}_{13}$, y (CR_8R_8) $_q\text{S}(\text{O})_t\text{NR}_4\text{R}_5$, o dos restos R_1 juntos forman $\text{O}-(\text{CH}_2)_5\text{O}$ o un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, en el que los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo

y heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 está sustituido en la posición 4 con un resto que retira electrones.

(expresión amplia)

5 3.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que R_1 es halógeno, ciano o nitro.

4.- El compuesto según la reivindicación 3, en el que R_1 es halógeno.

10 5.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que R_1 es independientemente flúor, cloro o bromo.

6.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y está monosustituido en la posición 2' o en la posición 3', o está disustituido en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico.

15 7.- El compuesto según la reivindicación 6, en el que Y es halógeno.

8.- El compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es independientemente flúor, cloro o bromo.

20 9.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} sustituido con $C(O)OH$, o $C(O)OR_3$.

25 10.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es halógeno, n es 1 ó 2, R_1 es halógeno, m es 1 ó 2, y R_3 es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquil de C_{1-4} sustituido con $C(O)OH$, o $C(O)OR_3$.

11.- El compuesto según la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consta de :

N-(2-Bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilamino-sulfonil)fenil]cianoguanidina;

30 N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N",N"-dimetilaminosulfonil)fenil]-N'-(2,3-diclorofenil)cianoguanidina;

N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

35 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

- N-fenil-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 5 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[R-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-isoxazolidinilaminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 10 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-tetrahidroisoxazilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- 15 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-tiomorfolinilaminosulfonil)fenil]cianoguanidina;
- N-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N",N"-dimetilaminosulfonil]fenil]-N'-(2-bromofenil)propilguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 20 N-(2,3-clorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-oxidotiomorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilpiperazino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 25 N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilpiperazino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-(N"-etilmorfolino)aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 30 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-(2-etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- N-(2,3-diclorofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[N"-etil-2-(2-etilpirrolidino)]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;
- 35 N-(2-bromofenil)-N'-[4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil]cianoguanidina;

- N-(2,3-diclorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-carboxi)pirrolidin-1-il]aminosulfonilfenil)cianoguanidina;
N-(2-bromo-3-fluorofenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina;
5 N-(2-fenoxifenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina; y
N-(2-benzoxifenil)-N'-(4-cloro-2-hidroxi-3-[S-(+)-(2-metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilfenil)cianoguanidina;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 13.- Un método de tratamiento de una enfermedad que cursa con mediación de una quimioquina, en el que la quimio-
15 quina se une a un receptor de IL-8 a o b en un mamífero, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 14.- El método según la reivindicación 13, en el que el
20 mamífero está aquejado de una enfermedad que cursa con mediación de una quimioquina, seleccionada entre el grupo que consta de psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto,
25 enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ataque fulminante, choque séptico, esclerosis múltiple, choque endotóxico, sepsis por gram-negativos, síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión, cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto
30 frente al huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis y liberación indeseada de células pluripotenciales hematopoyéticas y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpes virus, y virus de la
35 hepatitis, meningitis, fibrosis quística, fatiga prematura, tos, prurito, disfunción multiorgánica, trauma, fatiga,

torceduras, contusiones, artritis psoriásicas, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoid a, trauma posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis
5 inducida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrosante. sinusitis crónica, uveitis, polimiositis, vasculitis, acné, -úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celiaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad
10 dad de las vías respiratorias, bronconeumonía obliterante que organiza neumonía, bronquiectasia, bronconeumonía, bronconeumonía obliterante, bronquitis crónica, corazón pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, hiperinflamamiento, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción
15 quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedades leves de las vías respiratorias, desequilibrio entre ventilación-perfusión, jadeo, catarros y lupus.

20

25

30

35

RESUMEN

5

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula 10 (I) y sus composiciones, útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que cursan con mediación de la quimi quina Interleuquina-8 (IL-8)

Folios 112 - 114. extracto
de publicación ²⁰⁰³⁰
Dic. 12 2002

Folios 110 y 111
targetas

ab

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

Fecha: Radicación : 01023046 00000000 Folios: 114
Fecha (AMB): 2001-03-26 15:35:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAD 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-08 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@pic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



112
TH

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-23849.

Fecha: 25 de abril del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-23846
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1349
	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 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).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

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 15 de enero del 2001.


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

03 MAYO 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 ésta 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@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia