



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SEMPRE EN EL
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-36274

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DERIVADO DE ALQUILSULFONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 213/48

71. SOLICITANTE Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

2010
11-04-2010



No. 10-036274- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:07:05 Dep. 2020 DIP NULVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

**Nombre: Daiichi Sankyo Company,
Limited.**

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Chuo-ku, Tokyo,
Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/066279

Fecha 10 de septiembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/034976 A1

Fecha 18 de diciembre de 2008

6 TITULO (54) DERIVADO DE ALQUILSULFONA.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/48

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

JAPÓN

11 de septiembre de 2007

2007-235580

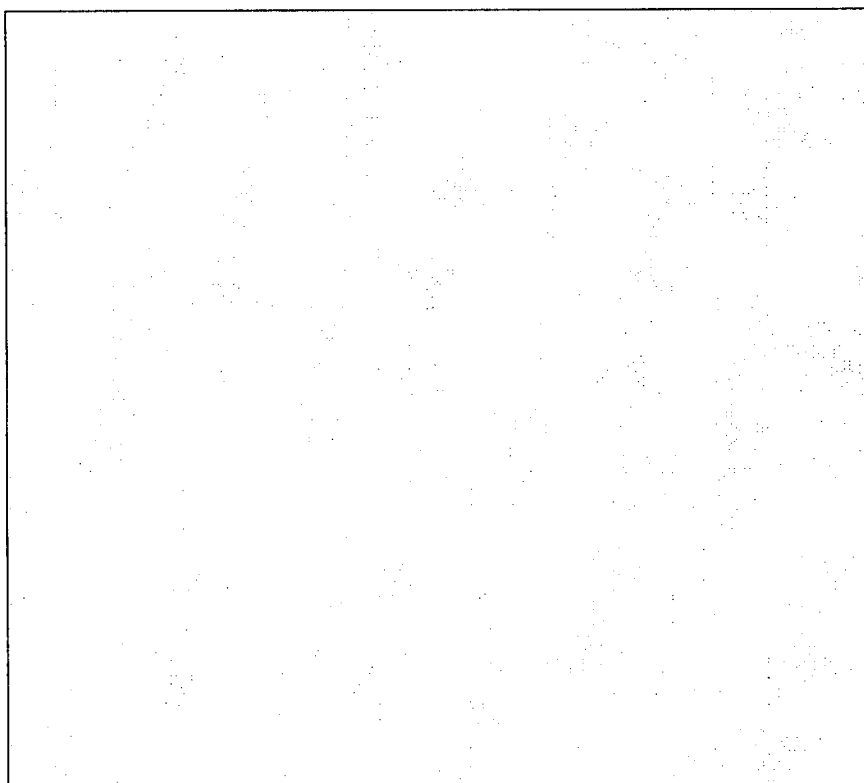
SI ☒ **NO** ☐

9 Comprobante de pago No. 10-18.008 // 10-18.130

Fecha 08 de marzo de 2010

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Reporte de búsqueda internacional.

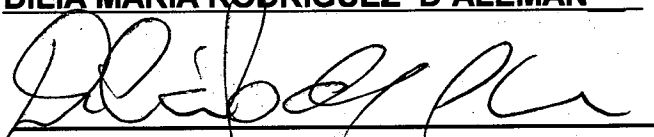
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.) IIMORI, Hitoshi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

2.) KUBOTA, Hideki

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

3.) MIYAUCHI, Satoru

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

4.) MOTOKI, Kayoko

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,008
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036274- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:07:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

***** D O N D E P O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
3		PROCC. REGISTRO DE MARCAS Y LE MAS	706,000.00
		TOTAL :	\$ 706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2507
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,130
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-036274- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:07:05 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Ira. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASLACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	59,370,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	33,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 3	33,000.00
		TOTAL :	66,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 36-53 Pico 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181038 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkmodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAI, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO PAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) organismo le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculio (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieran.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name:

title:

Legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of
Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

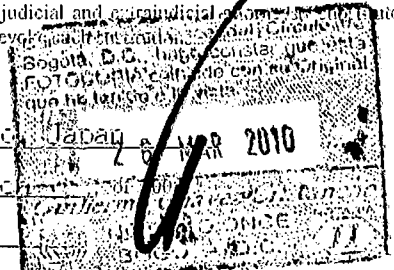
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAI, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO PAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys to execute this Power of Attorney and to revoke the same.

Granted and signed at Tokyo, Japan

on this 31 day of March

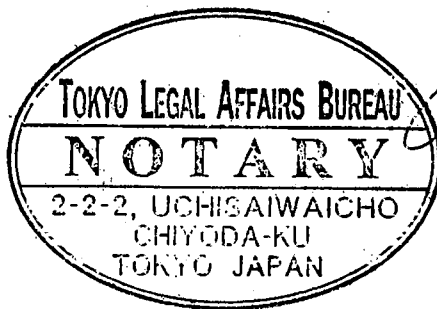


NOTARIAL CERTIFICATE

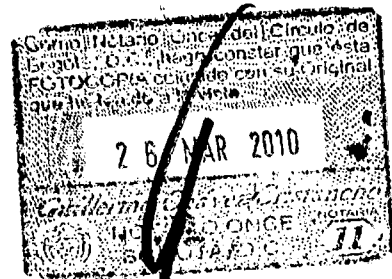
Registration No. 535

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

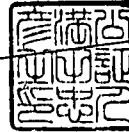
MAR 31 2008



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



囑託人第一三共株式会社取締役常務執行役員平孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠房
TADAHIKO MITSUDA



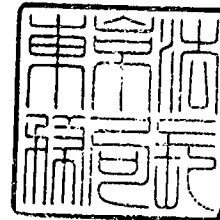
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 3 月 31 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA

Certified

5. at Tokyo

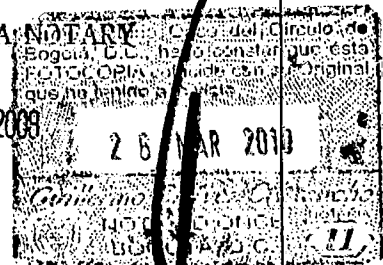
7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 03-N2 001770

9. Seal/stamp:

6. MAR 31 2008

10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

26
2

20.
P. 1089 N. 21

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ-**

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta Directiva y Director Ejecutivo de **Daiichi Sankyo Company Limited**, una sociedad constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

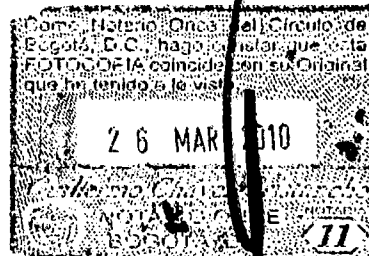
Fecha: 31 de marzo de 2008.

FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO



[Handwritten signature]



8

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE
ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 31 DE MARZO DE 2008

7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8. BAJO EL NO.: 001770

9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE

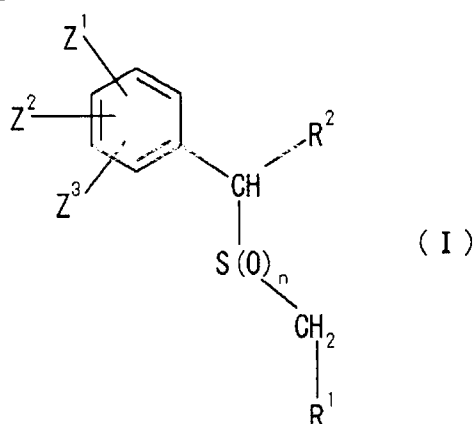
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

961944
Adelgo OMA
UNA FIRMA ADECUADA
DOCUMENTO ORIGINAL
LAS FUNCIONES DE LA
2 MAR 2010
BOGOTA D.C.



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un compuesto que tiene una actividad de inhibir la producción/secreción de proteína β -amiloide y es efectivo para la prevención/tratamiento de una enfermedad asociada con la producción/secreción anormal de proteína β -amiloide. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal,



en donde R^1 representa un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes, un grupo alquenilo de C2-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes, o un grupo cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes; R^2 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico nitrogenado de 6 miembros que tiene 1 a 3 sustituyentes, o un grupo heterocíclico bicíclico nitrogenado de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 sustituyentes; Z^1 , Z^2 y Z^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de

20

25

DERIVADO DE ALQUILSULFONA**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto nuevo que tiene actividad para inhibir la producción y/o secreción de proteína β -amiloide, y a un agente terapéutico para varias enfermedades asociados con producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide, tales como enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que tiene características patológicas en la cual se observa la degeneración y pérdida de células neuronales, así como formación de placas seniles y cambios en marañas neurofibrilares. La enfermedad de Alzheimer induce síntomas de demencia, lo cual va acompañado por pérdida progresiva de memoria, reconocimiento, pensamiento, capacidad de decisión o similares, y eventualmente lleva a la muerte. Hasta ahora, no se conoce un método útil para prevenir o tratar la enfermedad.

La principal proteína que construye las placas seniles depositadas en el cerebro es la proteína β -amiloide (proteína amiloide β , $A\beta$), y está compuesta de 39 a 43 aminoácidos. La proteína β -amiloide muestra citotoxicidad, y

se considera que induce enfermedad de Alzheimer (documento que no es patente 1). Se sabe que las proteínas β -amiloides secretadas de células son principalmente polipéptidos compuestos de 40 ó 42 aminoácidos, y la proteína β -amiloide compuesta de 42 aminoácidos tiene una capacidad de agregación más fuerte llevando a deposición temprana en el cerebro, y tiene fuerte toxicidad (documento que no es patente 2). La proteína β -amiloide se genera de manera ubicua en el cuerpo; sin embargo, su función original no es aparente.

La proteína β -amiloide se genera mediante procesamiento a partir de proteína precursora amiloide (APP) la cual es una proteína de membrana. Entre pacientes de enfermedad de Alzheimer familiar, hay casos en los que se observa la mutación en el gen APP. Además, se sabe que en células en la cuales este gen APP mutado ha sido introducido, existe un incremento en la cantidad de producción y/o secreción de proteína β -amiloide. En consecuencia, fármacos que inhiban la producción y/o secreción de proteína β -amiloide se considera que son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Con respecto al procedimiento en el cual la proteína β -amiloide es cortada de la APP, BACE la cual es una aspartil proteasa (enzima de corte de APP en el lado

β) (documento que no es patente 3) y Asp1 (documento que no es patente 4) se han reportado como una β-secretasa que participa en el corte de la proteína β-amiloide en el lado N-terminal. Por otro lado, con respecto a una γ-secretasa que corta en el lado C-terminal, se sugiere fuertemente que la presenilina estructura parcialmente las γ-secretasas (documento que no es patente 5). Inhibidores de estas β- y γ-secretasas han sido reportados (documento que no es patente 6), y la mayoría de ellos son compuestos peptídicos.

En el documento de patente 1, SMITH et al. describe un compuesto que tiene una estructura de base de sulfonamida y controla la generación de proteína β-amiloide. Además, en el documento de patente 2, BELANGER et al. describe un compuesto que tiene una estructura de base de bicicloalquilsulfonamida e inhibe γ-secretasa. Además, en los documentos de patente 3, 4 y 5, se describe un compuesto que tiene una actividad de suprimir la generación de proteína β-amiloide. También en los documentos de patente 6, 7 y 8, se describe un compuesto de diarilsulfona que inhibe γ-secretasa. Además, en los documentos de patente 9 y 10, se describe un compuesto que suprime la generación de proteína β-amiloide. Por otro lado, en el documento de patente 11, se describe un derivado de tionaftaleno que inhibe la agregación de

proteína amiloide. Además, en el documento de patente 12, se describe un derivado de sulfona que suprime la generación de proteína β -amiloide.

5 [Documento de patente 1] panfleto de la
publicación internacional W 00/50391

[Documento de patente 2] panfleto de la
publicación internacional WO 01/70677

[Documento de patente 3] panfleto de la
publicación internacional WO 02/4051

10 [Documento de patente 4] panfleto de la
publicación internacional WO 02/40508

[Documento de patente 5] panfleto de la
publicación internacional WO 02/47671

15 [Documento de patente 6] panfleto de la
publicación internacional WO 02/081433

[Documento de patente 7] panfleto de la
publicación internacional WO 02/081435

[Documento de patente 8] panfleto de la
publicación internacional WO 03/018543

20 [Documento de patente 9] panfleto de la
publicación internacional WO 03/055850

[Documento de patente 10] panfleto de la
publicación internacional WO 05/000798

25 [Documento de patente 11] solicitud de patente
japonesa (Kokai) No. Hei 9-95444

[Documento de patente 12] panfleto de la publicación Internacional WO 2006/109729

[Documento que no es patente 1] Science, vol. 259, pág. 514 (1993)

5 [Documento que no es patente 2] Journal of Biological Chemistry vol. 270, pág. 7013 (1995)

[Documento que no es patente 3] Science, vol. 286, pág. 735 (1999)

10 [Documento que no es patente 4] Molecular and Cellular Neuroscience vol. 16, pág. 609 (2000)

[Documento que no es patente 5] Journal of Medicinal Chemistry, vol. 44, pág. 2039 (2001)

Breve descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga fuerte actividad inhibitoria contra la producción y/o secreción de proteína β -amiloide, y sea útil para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades asociadas con

20 producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que muestre suficiente solubilidad en agua y logre suficiente eficacia como fármaco cuando se administre a un animal o a un humano, y

25 sea útil para la prevención y/o tratamiento de varias

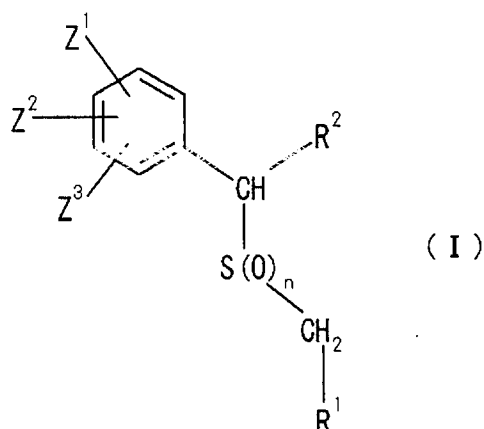
enfermedades asociadas con producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han
5 llevado a cabo varios estudios y han encontrado que un
compuesto de sulfuro, un compuesto de sulfóxido y un
compuesto de sulfona que son representados por la
siguiente fórmula general (I), inhiben fuertemente γ -
secretasa y suprimen entonces la producción y/o secreción
10 de proteína β -amiloide. En consecuencia, los inventores
han encontrado que los compuestos son útiles como un
agente terapéutico para varias enfermedades asociadas con
producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide,
de esta manera llevando a la conclusión de la presente
15 invención. Además, los inventores de la presente
invención han encontrado que el compuesto de sulfuro, el
compuesto de sulfóxido y el compuesto de sulfona que son
representados por la siguiente fórmula general (I)
muestran solubilidad suficiente en agua y logran
20 suficiente eficacia como fármacos cuando se administran a
un animal o a un humano, de esta manera llevando a la
conclusión de la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

1. un compuesto representado por la fórmula
25 general (I):



5

[en donde

10 R^1 representa un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, un grupo alquenilo de C2-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, o un grupo cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes;

15 R^2 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes, o un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 grupos sustituyentes;

20 Z^1 , Z^2 y Z^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano;

y

n representa 0, 1 ó 2],

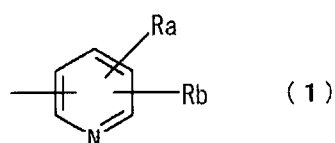
sales del mismo, o solvatos del mismo.

25 2. El compuesto de acuerdo con 1 mencionado arriba,

sales del mismo o solvatos del mismo, en donde R^2 en la fórmula general (I) es cualquiera de un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo triazolopiridilo y un grupo piridopirimidinilo, que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes,

3. el compuesto de acuerdo con 1 mencionado arriba, sales del mismo, o solvatos del mismo, en donde R^2 en la fórmula general (I) es un grupo piridilo que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes,

4. el compuesto de acuerdo con 1 mencionado arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en donde R^2 en la fórmula general (I) es un grupo representado por la siguiente fórmula (I):



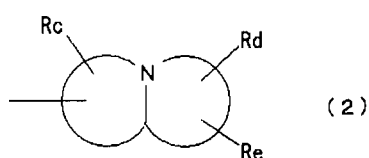
[en donde

R_a representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6; y R_b representa un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo carboxi, un grupo amino, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino o un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6],

5. el compuesto de acuerdo con 4 mencionado arriba,

sales del mismo o solvatos del mismo, en donde R_a es un grupo alquilo de C1-C6 y R_b es un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoylo en la fórmula (1),

6. el compuesto de acuerdo con 1 mencionado arriba,
5 sales del mismo o solvatos del mismo, en donde R^2 en la fórmula general (I) es un grupo representado por la siguiente fórmula (2):



10

[en donde

el grupo de la estructura de anillo que contiene nitrógeno representa un grupo triazolopiridilo o un grupo piridopirimidinilo; R_c representa un átomo de halógeno o un
15 grupo alquilo de C1-C6; R_d representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C1-C6)amino o un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino; y R_e representa un grupo hidroxilo o un grupo oxo]

7. el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 6
20 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en donde R^1 en la fórmula general (I) es un grupo alquilo de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes,

8. el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 6
25 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en

donde R^1 en la fórmula general (I) es un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloro-2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoropropilo o un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo,

9. el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 8
5 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en donde Z^1 y Z^2 son ambos átomos de flúor y Z^3 es un átomo de hidrógeno, o Z^1 , Z^2 y Z^3 son cada uno un átomo de flúor, en la fórmula general (I),

10. el compuesto de acuerdo con cualquiera del 1 a
10 9 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en donde n en la fórmula general (I) es 2,

11. un medicamento que contiene el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 10 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo,

15 12. el medicamento de acuerdo con 11 mencionado arriba, el cual es un fármaco para prevenir o tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide,

20 13. el medicamento de acuerdo con 12 mencionado arriba, en donde la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down,

25 14. una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 10 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, y un vehículo

farmacéuticamente aceptable,

15. uso del compuesto de acuerdo con cualquiera del 1 a 10 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo, en la elaboración de un medicamento,

5 16. el uso de acuerdo con 15 mencionado arriba, en donde el medicamento es un fármaco para prevenir o tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide,

10 17. el uso de acuerdo con 16 mencionado arriba, en donde la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down,

15 18. un método para tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 10 mencionados arriba, sales del mismo o solvatos del mismo,

20 19. el método de tratamiento de acuerdo con 18 mencionado arriba, en donde la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down, o similares.

Efecto de la invención

De acuerdo con la presente invención, se pueda proporcionar un medio para prevenir y tratar médicamente
25 varias enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer,

síndrome de Down u otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

Descripción detallada de la invención

En adelante, se explicará cada uno de los grupos
5 descritos en la descripción.

"Grupo alquilo de C1-C6" significa un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un
10 grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo y similares.

"Grupo alquenilo de C2-C6" significa un grupo alquenilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene 2 a 6
15 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-pentenilo y similares.

"Grupo cicloalquilo de C3-C7" significa un grupo
20 cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

"Átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un
25 átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

"Grupo carboxialquilo de C1-C6" significa el grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba que tiene un grupo carboxi como un grupo sustituyente. La posición y el número de sustitución por el grupo carboxi no están limitados particularmente. Ejemplos específicos incluyen un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo y similares.

"Grupo N-alquilcarbamoilo de C1-C6" significa un grupo carbamoilo que tiene un grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba como un grupo sustituyente. La posición en la cual el grupo alquilo de C1-C6 sustituye es el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo. Ejemplos específicos incluyen un grupo N-metilcarbamoilo, un grupo N-etilcarbamoilo y similares.

"Grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)carbamoilo" significa un grupo carbamoilo que tiene dos grupos alquilo de C1-C6 mencionados arriba como grupos sustituyentes. Las posiciones en las cuales sustituyen los dos grupos alquilo de C1-C6 son ambas el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo. El tipo de cada grupo alquilo de C1-C6 puede ser el mismo o diferente. Ejemplos específicos incluyen un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-etilcarbamoilo y similares.

"Grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo" significa un grupo carbamoilo que tiene como un grupo sustituyente un grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba que

tiene un grupo hidroxil como un grupo sustituyente. La posición en la cual sustituye el grupo alquilo de C1-C6 que tiene el grupo hidroxil como un grupo sustituyente es el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo. Ejemplos específicos

5 incluyen un grupo N-hidroximetilcarbamoilo, un grupo N-hidroxietilcarbamoilo y similares.

"Grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino" significa un grupo amino que tiene como un grupo sustituyente un grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba que tiene un grupo hidroxil como un grupo sustituyente. Ejemplos específicos incluyen un

10 grupo N-hidroximetilamino, un grupo N-hidroxietilamino y similares.

"Grupo alquilsulfonilamino de C1-C6" significa un grupo amino que tiene como un grupo sustituyente un grupo sulfonilo que tiene el grupo alquilo de C1-C6 mencionado

15 arriba como un grupo sustituyente. Ejemplos específicos incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonamilo y similares.

"Grupo N-(alquilo de C1-C6)amino" significa un

20 grupo amino que tiene un grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba como un grupo sustituyente. Ejemplos específicos incluyen un grupo N-metilamino, un grupo N-etilamino y similares.

"Grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino" significa

25 un grupo amino que tiene como un grupo sustituyente un grupo

alquilo de C1-C6 mencionado arriba que tiene un grupo hidroxilo como un grupo sustituyente. Ejemplos específicos incluyen un grupo N-hidroximetilamino, un grupo N-hidroxietilamino y similares.

5 "Grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. El grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene 6 nitrógenos
10 de 6 miembros puede tener 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además del átomo de nitrógeno. Ejemplos específicos incluyen un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares.

15 "Grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros" significa un grupo heterocíclico bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. El grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros puede
20 tener 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, además del átomo de nitrógeno. Ejemplos específicos incluyen un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo
25 benzotiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo

bezoisotiazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo indolinilo, un grupo indazolilo, un grupo indolidinilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoindolinilo, un grupo quinolizininilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo ftaladinilo, un grupo naftilidinilo, un grupo purinilo, un grupo tetrahidrotiazolopiridilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo piridopirimidinilo, un grupo piridotriazinilo, un grupo tetrahidrotienopiridilo, y un grupo dihidropiridooxazinilo y similares.

Modalidades preferidas de R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 y n en la fórmula general (I) se describen en adelante en la presente.

R^1 en la fórmula general (I) representa un grupo alquilo de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, un grupo alquenilo de C2-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, o un grupo cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, en donde se prefiere el grupo alquilo de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, y se prefiere más un grupo alquilo de C1-C6 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes.

En adelante, se describirá en detalle el caso en el

cual R^1 es el grupo alquilo de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. R^1 significa un grupo alquilo de C1-C6 sin grupo sustituyente o un grupo alquilo de C1-C6 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. Como R^1 , se prefiere un grupo alquilo de C1-C6 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, y se prefiere más un grupo alquilo de C1-C6 que tiene 3 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. Aquí, ejemplos específicos de los átomos de halógeno incluyen aquellos mencionados arriba, y se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro, y se prefiere más un átomo de flúor. En caso de que el número de átomos de halógeno en R^1 sea dos o más, el tipo de cada átomo de halógeno puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la cual el átomo de halógeno sustituye no está particularmente limitada. Ejemplos específicos de R^1 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,4-trifluorobutilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-cloro-2,2-difluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y similares, y se prefiere un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloro-2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoropropilo o un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

En adelante, se describirá en detalle el caso en el cual R^1 es el grupo alqueno de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como un grupo sustituyente. R^1 significa un grupo alqueno de C2-C6 sin grupo sustituyente o un grupo alqueno de C2-C6 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. Como R^1 , se prefiere un grupo alqueno de C2-C6 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, y se prefiere más un grupo alqueno de C2-C6 que tiene 2 a 3 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. Aquí, un ejemplo específico de los átomos de halógeno incluyen aquellos mencionados arriba, y un átomo de flúor o un átomo de cloro se prefiere, y se prefiere más un átomo de flúor. En caso de que el número de átomos de halógeno en R^1 sea 2 ó 3, el tipo de cada átomo de halógeno puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la cual el átomo de halógeno sustituye no está limitada particularmente. Ejemplos específicos de R^1 incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propeno, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 2,2-difluorovinilo, un grupo 3,3-difluoroalilo, un grupo 2,3,3-trifluoroalilo y similares.

En adelante, se describirá en detalle el caso en el cual R^1 es el grupo cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. R^1 significa un grupo cicloalquilo de C3-C7 sin grupo sustituyente o un

grupo cicloalquilo de C3-C7 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes. Como R^1 , se prefiere un grupo cicloalquilo de C3-C7 que tiene 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, y un grupo cicloalquilo de C3-C7 que tiene 2 a 3 átomos de halógeno como grupo sustituyente se prefiere más. Aquí, ejemplos específicos de los átomos de halógeno incluyen aquellos mencionados arriba, y se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro, y se prefiere más un átomo de flúor. En caso de que el número de átomos de halógeno en R^1 sea 2 o más, el tipo de cada átomo de halógeno puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la cual el átomo de halógeno sustituye no está limitada particularmente. Ejemplos específicos de R^1 incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo 3,3-difluorociclobutilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilo, y similares.

R^2 en la fórmula general (I) representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros que tiene 1 a 3 sustituyentes o un grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 grupos sustituyentes. Como R^2 , se prefiere cualquiera de un grupo seleccionado de un grupo piridilo, un grupo piridacinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piracínilo, que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes, o

cualquiera uno de un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo imidazopiridilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo piridopirimidinilo y un grupo piridotriazinilo, que tiene 1 a 4 grupos sustituyentes, y se
 5 prefiere más un grupo piridilo que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes o cualquiera uno de un grupo seleccionado de grupo triazolopiridilo y un grupo piridopirimidinilo, que tiene 1 a 4 grupos sustituyentes, y se prefiere todavía más un grupo piridilo que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes.

- 10 Los grupos sustituyentes en R^2 incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo hidroxialcoxi de C1-C6, un grupo alcanoilo de C2-C6, un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6, un grupo
 15 heterocicloalquilo de C1-C6, un grupo aminoalquilo de C1-C6, un grupo alquilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6-di(alquilo de C1-C6)amino, un grupo hidroxialquilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo alquiltio de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo alquilsulfinilo de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6-
 20 alquilo de C1-C6, un grupo alcancilamino de C2-C6-alquilo de C1-C6, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo heterociclo-carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo N-alquilaminotiocarbonilo, un grupo N,N-di(alquilo de
 25 C1-C6)aminotiocarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-

alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N-(halogenoalquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N-(hidroxicicloalquilo de C3-C7)carbamoilo, un grupo N-cicloalquilcarbamoilo de C3-C7, un grupo cicloalquilo de

5 C3-C7-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquiltio de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilsulfinilo de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo hidroxicarbamoilo, un grupo alcoxicarbamoilo de C1-C6, un grupo alcanoilcarbamoilo

10 de C2-C6, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N,N-di(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)-N-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N-C1-C6-N-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N-(carboxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo alcoxi de C1-

15 C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo aminoalquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alcanoilamino de C2-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alcanoiloxi de C2-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo hidroxialcanoiloxi de C2-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo hidroxialquiloxi de C1-C6-alquilcarbamoilo de

20 C1-C6, un grupo carboxialquiloxi de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alconicarbonilo de C1-C6-alquiloxi de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alquilamino de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)amino-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo

25 de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo

- (alcoxicarbonilamino de C1-C6)alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N-(mercaptoalquilo de C1-C)carbamoilo, un grupo heterociclo-carbamoilo, un grupo heterociclo-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo heterociclo-alquiloxi de C1-C6-
- 5 alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo hidrocarburo aromático de C6-C10-alquiloxi de C1-C6-alquilcarboniloxi de C1-C6-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C1-C6)amino, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino, un grupo alcoxi de C1-C6-alquilamino de C1-C6, un
- 10 grupo aminoalquilamino de C1-C6, un grupo (alquilaminoalquilo de C1-C6)amino, un grupo N-(alquilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6)-N-alquilamino de C1-C6, un grupo (alcoxicarbonilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6)amino, un grupo (alquilcarbonilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6)amino, un
- 15 grupo (alquilsulfonilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6)amino, un grupo (di(alquilo de C1-C6)amino-alquilo de C1-C6)amino, un grupo (heterociclo-aminoalquilo de C1-C6)amino, un grupo carboxialquilamino de C1-C6, un grupo N-carboxialquilo de C1-C6-N-alquilamino de C1-C6, un grupo carbamoilalquilamino de
- 20 C1-C6, un grupo alquilcarbamoilo de C1-C6-alquilamino de C1-C6, un grupo di(alquilo de C1-C6)carbamoilo-alquilamino de C1-C6, un grupo heterociclo-alquilamino de C1-C6, un grupo N-(heterociclo-alquilo de C1-C6)-N-alquilamino de C1-C6, un grupo N-hidroxialquilo de C1-C6-N-alquilamino de C1-C6, un
- 25 grupo N-(alquilaminocarboniloxi de C1-C6-alquilo de C1-C6)-N-

- alquilamino de C1-C6, un grupo alquiltio de C1-C6-alquilamino de C1-C6, un grupo alquilsulfinilo de C1-C6-alquilamino de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6-alquilamino de C1-C6, un grupo representado por la fórmula general $-N-(P^{12})SO_2R^{11}$
- 5 (en donde, R^{11} es un grupo alquilo de C1-C6, un grupo heterocíclico, un grupo alquilheterocíclico de C1-C6, un grupo heterocicloalquilo de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6, un grupo aminoalquilo de C1-C6, un grupo alquilamino de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo dialquilamino de C1-C6-
- 10 alquilo de C1-C6, un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo carbamoilalquilo de C1-C6, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo, R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo hidroxí o un grupo amino), un grupo hidroxialcoxi de C1-C6-
- 15 alquilamino de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilamino de C1-C6, un grupo hidroxialquilcarbonilamino de C1-C6, un grupo alcancilamino de C2-C6, un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6, un grupo heterociclo-amino, un grupo heterociclo-carbonilamino, un grupo heterociclo-carbonilaalquilamino de
- 20 C1-C6, un grupo hidrazino, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo oxo, un grupo heterocíclico, un grupo hidrocarburo aromático de C6-C10 heterocíclico, un grupo heterociclo-heterocíclico (aquí, un hidrocarburo aromático de C6-C10, un anillo heterocíclico y un grupo heterocíclico pueden ser cada
- 25 uno independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo hidroxialquilo de C1-C6, un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo aminoalquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6-alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo alquenilo de C2-C6, un grupo formilo, un grupo alcanilo de C2-C6, un grupo carboxi, un grupo oxo, un grupo hidroxil, un grupo tioxi, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C6 y un grupo di(alquilo de C1-C6)amino). En caso de que el número de grupos sustituyentes en R² sea dos o más, el tipo de cada grupo sustituyente puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la cual sustituye cada grupo sustituyente no es particularmente limitada.

Aquí, "anillo heterocíclico" significa un anillo que tiene 1 a 4 heteroátomos (N, O, S o similares) como una parte constituyente de la estructura de anillo, y puede ser cualquiera de un anillo saturado, insaturado o aromático, y puede ser ya sea uno de anillo monocíclico o policíclico. Además, un anillo heterocíclico policíclico incluye un compuesto espiro heterocíclico y un compuesto heterocíclico que tiene una estructura cíclica puenteada. El "heterociclo" en el caso de que se describa en "grupo heterociclo-alquilo de C1-C6" y similar significa un grupo heterocíclico derivado del anillo heterocíclico mencionado arriba. Aquí, el "grupo heterocíclico" significa un grupo mono-valente derivado de un

"anillo heterocíclico". Un grupo heterocíclico monocíclico saturado incluye un anillo de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos

5 incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo oxetanilo, un grupo terahidroetienilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hompiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo oxilano, un grupo tiolano, un

10 grupo dioxano, un grupo aziridinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrotiopirano, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo isotiazolidinilo, un grupo

15 dioxolano, un grupo oxatiolano, un grupo hexahidropirimidinilo y similares.

El grupo heterocíclico monocíclico insaturado o aromático incluye un grupo de 4 a 7 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo

20 de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos incluyen un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triacililo, un

25 grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo

oxadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo

5 tiazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo isotiazolidinilo, un grupo piranilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo dihidropiridazinilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo tetrahidropiridazinilo, un grupo tetrahidropirimidinilo y

10 similares.

El grupo heterocíclico policíclico incluye un grupo de 8 a 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y ejemplos específicos incluyen un grupo

15 benzofuranilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo bencopirazinilo, un grupo bencoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzodioxanilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo

20 bencisotiazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo cromenilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromenilo, un grupo isocromanilo, un grupo indolinilo, un grupo indazolilo, un grupo indolidinilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoindolinilo, un grupo quinolidinilo, un grupo

25 quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo,

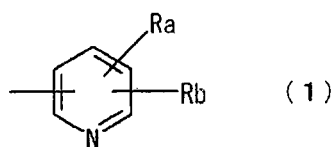
un grupo ftaladinilo, un grupo naftilidinilo, un grupo purinilo, un grupo tetrahidrotiazolopiridilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo carbazolilo, un grupo xantenilo, un grupo acridinilo, un
 5 grupo fenadinilo, un grupo fenoxazinilo, un grupo fenotiazinilo, un grupo quinuclidinilo y similares.

Además, el "hidrocarburo aromático de C6-C10" significa un anillo de hidrocarburo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono, e incluye benceno, naftaleno y
 10 similares. El "hidrocarburo aromático de C6-C10" en caso de que se describa en el grupo hidrocarburo aromático de C1-C10-
 alquilo de C1-C6 o similar significa un grupo hidrocarburo aromático de C6-C10 monovalente derivado de un hidrocarburo
 aromático de C6-C10, e incluye un grupo fenilo, un grupo
 15 naftilo y similares.

En adelante, se describirá el caso en el cual P² es el grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes. El grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene
 20 nitrógeno incluye un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares, y se prefiere el grupo piridilo. Los grupos sustituyentes incluyen aquellos descritos arriba, y se prefieren entre ellos un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un
 25 grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo carbamoilo, un grupo

N-alkilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N,N-di(alkilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo amino, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino y un grupo alkilsulfonilamino de C1-C6. El
 5 número de grupos sustituyentes es 1 a 3, de preferencia 1 a 2, y muy preferiblemente 2. En el caso de que el número de grupos sustituyentes sea 2 ó 3, el tipo de cada grupo sustituyente puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la cual el grupo sustituyente sustituye no está
 10 limitada particularmente.

En un ejemplo preferido, R^2 es un grupo representado por la siguiente fórmula (1).



15

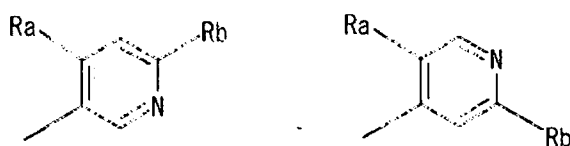
Aquí, R_a representa un átomo de halógeno o un grupo alkilo de C1-C6; y R_b representa un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo carbamoilo, un grupo N-alkilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N,N-di(alkilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo
 20 N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo carboxi, un grupo amino, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino o un grupo alkilsulfonilamino de C1-C6.

Aquí, el átomo de halógeno incluye aquellos descritos arriba, y se prefiere un átomo de cloro. El grupo
 25 alkilo de C1-C6 incluye los mencionados arriba, y se

prefiere un grupo metilo. El grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo incluye aquellos descritos arriba, y se prefiere un grupo N-hidroximetilcarbamoilo o un grupo N-hidroxietylcarbamoilo. El grupo carboxialquilo de C1-C6, el grupo N-alquilcarbamoil de C1-C6, el grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)carbamoilo, el grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino y el grupo alquilsulfonilamino de C1-C6 incluyen aquellos descritos arriba.

Con respecto a la fórmula (1), se prefiere que R_a sea un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6, y R_b sea un grupo carbamoilo o un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo; y se prefiere más que R_a sea un grupo alquilo de C1-C6, y R_b sea un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo.

Ejemplos específicos de la fórmula (1) incluyen:



y similares. Aquí, R_a y R_b representan los mismos que aquellos descritos arriba, y en las modalidades preferidas también son las mismas que aquellas descritas arriba.

Ejemplos específicos adicionales de la fórmula (1) incluyen un grupo 6-carbamoil-4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-[N,N-dimetilcarbamoil]-4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-[N-(hidroximetil)carbamoil]-4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 6-

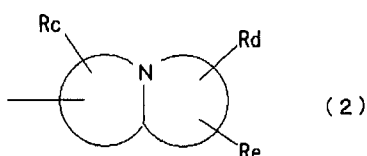
[N-(hidroxietyl)carbamoil]-4-metilpiridin-3-ilo, un grupo 2-amino-5-cloropiridin-4-ilo, un grupo 2-carbamoil-5-cooropiridin-4-ilo, un grupo 5-cloro-2-[N-(hidroximetil)carbamoil]piridin-4-ilo y similares.

- 5 En adelante, se describirá el caso en el cual R^2 es el grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 grupos sustituyentes. El grupo heterocíclico bicíclico que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros incluye un grupo benzotiazolilo, un grupo indolilo,
- 10 un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo indolinilo, un grupo indazolilo, un grupo indolidinilo, un grupo isoindolilo, un grupo
- 15 isoindolinilo, un grupo quinolidinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo purinilo, un grupo tetrahidrotiazolopiridilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo
- 20 pirrolopiridilo, un grupo piridopirimidinilo, un grupo piridotriazinilo, un grupo tetrahidrotienopiridilo, un grupo dihidropiridoxazinilo y similares, y se prefiere un grupo imidazopiridilo, un grupo triazolopiridilo, un grupo piridopirimidinilo, un grupo piridotriazinilo, un grupo
- 25 triazolopiridilo, o un grupo piridopirimidinilo, y se

prefiere más un grupo triazolopiridilo o un grupo
 piridopirimidinilo. Los grupos sustituyentes incluyen
 aquellos descritos arriba, y se prefiere entre ellos un átomo
 de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo hidroxilo, un
 5 grupo amino, un grupo N-(alquilo de C1-C6)amino, un grupo N-
 (hidroxialquilo de C1-C6)amino o un grupo oxo. El número de
 grupos sustituyentes es 1 a 4, de preferencia 1 a 3 y muy
 preferiblemente 2 ó 3. En caso de que el número de grupos
 sustituyentes sea 2 a 4, el tipo de cada grupo sustituyente
 10 puede ser idéntico o diferente. Además, la posición en la
 cual el grupo sustituyente sustituye no está particularmente
 limitada.

Además, en un ejemplo preferido, P^2 es un grupo
 representado por la siguiente fórmula (2).

15



20

Aquí, un grupo que tiene una estructura de anillo
 que contiene nitrógeno representa un grupo triazolopiridilo o
 un grupo piridopirimidinilo; P_c representa un átomo de
 halógeno o un grupo alquilo de C1-C6; P_d representa un átomo
 de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo N-
 (alquilo de C1-C6)amino o un grupo N-(hidroxialquilo de C1-
 C6)amino; y P_e representa un grupo hidroxilo o un grupo oxo.

25

Aquí, el átomo de alógeno, el grupo alquilo de C1-

C6, el grupo N-(alquilo de C1-C6) y el grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino incluyen aquellos descritos arriba. Con respecto al átomo de halógeno, se prefiere un átomo de cloro.

- 5 Con respecto a la fórmula (2), se prefiere que el grupo que tenga la estructura cíclica que contenga nitrógeno sea un grupo triazolopiridilo, R_c sea un átomo de halógeno, R_b sea un átomo de hidrógeno y R_d sea un grupo oxo; o que el grupo que tenga una estructura cíclica que contenga nitrógeno sea un grupo piridopirimidinilo, R_c sea un átomo de halógeno, R_d sea un grupo hidroxilo o un grupo amino, y R_e sea un grupo oxo.
- 10

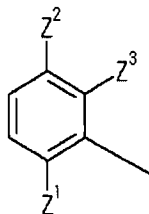
- Ejemplos específicos adicionales de la fórmula (2) incluyen un grupo 6-cloro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilo, un grupo 7-cloro-2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-8-ilo y un grupo 2-amino-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-8-ilo.
- 15

- Z^1 , Z^2 y Z^3 en la fórmula general (I) representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano. El átomo de halógeno incluye aquellos descritos arriba, y se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro. Con respecto a Z^1 , Z^2 y Z^3 , se prefiere que Z^1 y Z^2 sean ambos átomos de flúor y Z^3 sea un átomo de hidrógeno; o que cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 sea un átomo de flúor. Se prefiere más que cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 sea un
- 20
- 25

átomo de flúor.

Ejemplos específicos de Z^1 , Z^2 y Z^3 , y un grupo fenilo que es sustituido por ellos incluyen:

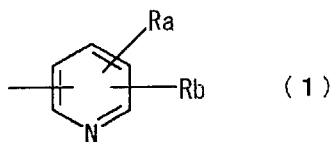
5



Aquí, Z^1 , Z^2 y Z^3 son iguales a aquellos descritos arriba, y las modalidades preferidas también son iguales a aquellas descritas arriba. Ejemplos específicos adicionales de Z^1 , Z^2 y Z^3 , y el grupo fenilo que es sustituido por ellos incluyen un grupo 2,3,6-trifluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo y similares.

El n en la fórmula general (I) representa 0, 1 ó 2.
Se prefiere que n sea 1 ó 2, y muy preferiblemente n es 2.

No hay limitación particular con respecto a la combinación de R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 y Z^3 y n en la fórmula general (I), y un ejemplo preferido de la combinación es escasa en donde R^1 es un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, R^2 es un grupo representado por la siguiente fórmula (1):



[en donde

44

R_a es un grupo alquilo de C1-C6; y

R_b es un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo], cada uno de Z¹, Z² y Z³ es un átomo de flúor, y n es 2.

5 Con respecto al compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, hay casos en los que existe un estereoisómero o un isómero óptico derivado de un carbono asimétrico. Este estereoisómero, isómero óptico y mezclas de los mismos también están
10 incluidos en la presente invención.

 Además, en caso de que un grupo heterocíclico que tenga un átomo de nitrógeno esté incluido en la estructura del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, existe un N-óxido, y éste
15 también está incluido en la presente invención. Además, en caso de que un grupo heterocíclico que tenga un átomo de azufre esté incluido en la estructura del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, existe un S-óxido, y este S-óxido incluye
20 tanto un mono-óxido como un dióxido. Ambos de éstos también están incluidos en la presente invención.

 Una sal del compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitada siempre y cuando sea una sal que sea
25 médicamente aceptable. Ejemplos específicos incluyen sales

de ácidos minerales tales como un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un fosfato, un nitrato y un sulfato; un benzoato; un sulfonato orgánico tal como un metansulfonato, un 2-hidroxietansulfonato y un p-
5 toluensulfonato; carboxilatos orgánicos tales como un acetato, un propanoato, un oxalato, un malonato, un succinato, un glutarato, un adipato, un tartrato, un maleato, un malato, un mandelato y similares.

Además, en caso de que el compuesto representado
10 por la fórmula general (I) tenga un grupo ácido, puede ser una sal o ión de metal alcalino o ión de metal alcalinotérreo. Con respecto a solvatos, no hay limitación particular siempre y cuando sean médicamente aceptables. Ejemplos específicos incluyen un hidrato, un etanolato y
15 similares.

En adelante, se describirá un método de elaboración para el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general
20 (I), sales del mismo y solvatos del mismo de acuerdo con la presente invención puede elaborarse al combinar métodos de elaboración química generales conocidos, y un método sintético típico se describirá en adelante en la presente.

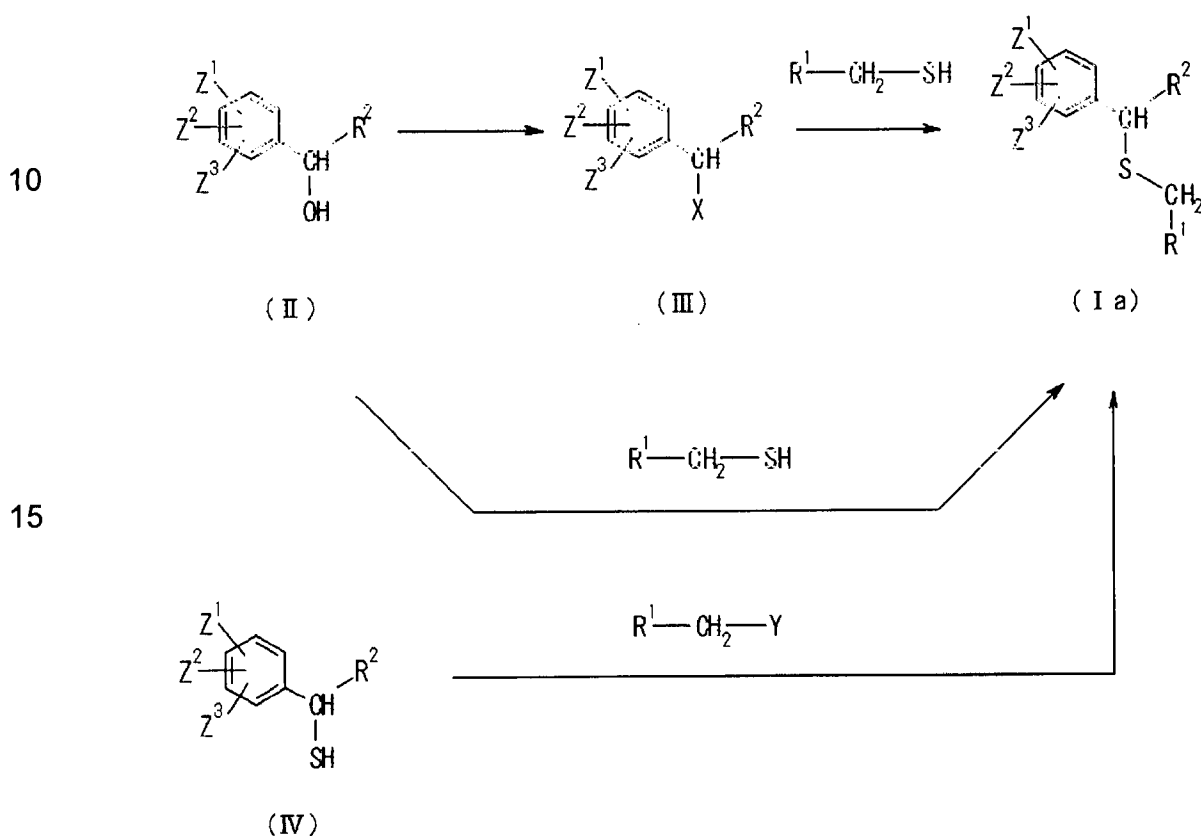
Los métodos típicos con respecto a un método de
25 elaboración para un compuesto de sulfuro (Ia), un compuesto

de sulfóxido (Ib) y un compuesto de sulfona (Ic) representados por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se dan en adelante aquí.

1) Método de elaboración para compuesto de sulfuro

5 (Ia)

El compuesto de sulfuro (Ia) de la presente invención puede elaborarse mediante el siguiente método.



[en donde X y Y representan un grupo saliente, y P^1 , P^2 y Z^1 a Z^3 representan el mismo que el descrito arriba].

Luego de llevar un derivado de alcohol (II) al compuesto (III), el compuesto (III) obtenido y un compuesto
25 tiol (R^1-CH_2-SH) se hacen reaccionar en presencia de una base,

y de esta manera el compuesto de sulfuro (Ia) de la presente invención puede ser elaborado. En este caso, el compuesto tiol puede usarse como una sal metal alcalina o como una sal metálica alcalinotérrea (por ejemplo, una sal litio, una sal sodio o una sal potasio).

La temperatura durante la reacción del compuesto (III) y el compuesto tiol (R^1-CH_2-SH) es generalmente de -20 a $200^\circ C$, de preferencia de la temperatura ambiente a $100^\circ C$. Dependiendo del tipo del compuesto (III) o el compuesto tiol (R^1-CH_2-SH), hay casos en los que se prefiere una temperatura de reacción más alta, y casos en los que se prefiere llevar a cabo la reacción en un tubo sellado. El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 horas a 1 día.

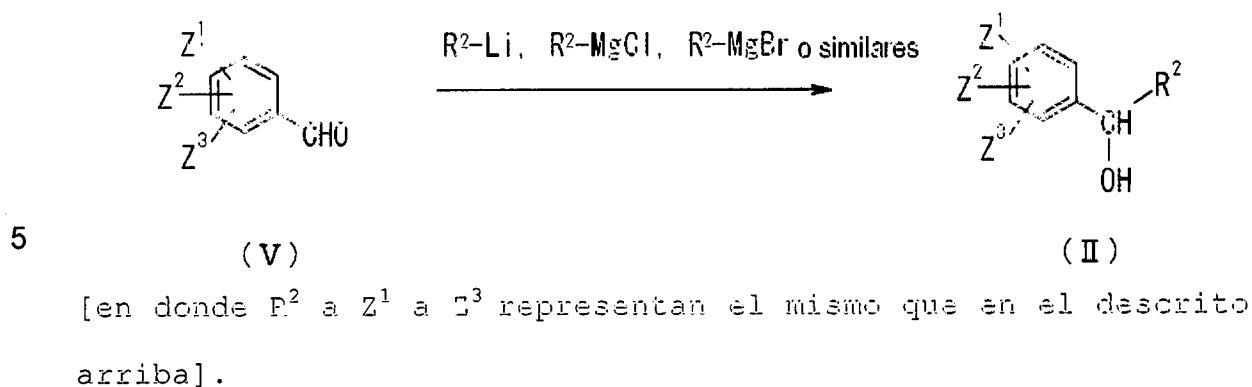
Con respecto a la base, pueden mencionarse hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio); amidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, dicitcloexhílamida de litio, hexametildisilacida de litio, hexametildisilacida de sodio y hexametildisilacida de potasio); alcóxidos inferiores de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio); hidróxidos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, hidróxido de plata, hidróxido de sodio,

hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario); carbonatos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de plata); carbonatos ácidos
 5 de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio); alquil litios (por ejemplo, n-butil litio o un alquilo) o un alquilo de Grignard (por ejemplo, metilbromuro de magnesio); bases inorgánicas tales como óxido de plata, o bases orgánicas tales como aminas (por
 10 ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilformolina); compuestos heterocíclicos básicos (por ejemplo, dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, 2,6-lutidina, colidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4,3-0]non-5-eno y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano)
 15 y similares.

Con respecto a solventes, pueden mencionarse solventes alcohólicos, solventes etéreos, solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de
 20 sulfóxido y agua, y dos o más de estos pueden mezclarse para uso. Entre ellos, se prefieren tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares.

El derivado de alcohol (II) usado en el proceso de elaboración mencionado arriba pueda fabricarse mediante un
 25 método conocido, y se conocen varios ejemplos como métodos de

elaboración. Un ejemplo se da a continuación.



El derivado de alcohol (II) puede obtenerse al hacer reaccionar el aldehído (V) con una cantidad o

10 equivalente o excesiva de un reactivo de metal orgánico (típicamente, reactivos de litio orgánicos representados por R²-Li, o reactivos de Grignard representados por R²-MgCl o R²-MgBr o similares), en un solvente tal como tetrahidrofurano o éter dietílico. Los reactivos de metal orgánico mencionados

15 arriba pueden prepararse fácilmente al añadir un reactivo de alquil litio o un reactivo de alquilo de Grignard a un arilo halogenado o un heteroarilo halogenado para permitir la transmetalación, como se describe en el documento de H. Gilman et al., J. Org. Chem. Vol. 16, 1788-1791 (1951), o en

20 el documento de F. Trecoourt et al., Tetrahedron, vol. 56, 1349-1460 (2000).

El compuesto (III) que tiene un grupo saliente X puede fabricarse, iniciando a partir del derivado de alcohol (II), mediante la conversión de un grupo hidroxilo en un

25 grupo saliente por medio de un método conocido. Con respecto

al grupo saliente representado por X, pueden mencionarse un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similar), un grupo alquilsulfoniloxi de C1-C6 que puede ser halogenado (metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, 5 trifluorometansulfoniloxi o similar), un grupo sulfoniloxi de hidrocarburo aromático de C6-C10 que puede tener un grupo sustituyente, y similares. Con respecto a los grupos sustituyentes del grupo hidrocarburo aromático sulfoniloxi, 1 a 3 átomos de halógeno, puede mencionarse un grupo alquilo de 10 C1-C6 el cual puede ser halogenado, un grupo alcoxi de C1-C6 y similares. Como ejemplos preferidos del grupo saliente, pueden mencionarse un grupo bencensulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi, un grupo 1-naftalensulfoniloxi, un grupo 2-naftalensulfoniloxi y similares.

15 Además, como un método sintético alternativo para el compuesto de sulfuro (Ia), se pueda mencionar la reaccionar la reacción de Mitsunobu del derivado de alcohol (II) y un compuesto de tiol (R^1-CH_2-SH). Específicamente, el derivado de alcohol (II) y 1 a 3 equivalentes del compuesto de 20 tiol (R^1-CH_2-SH) se dejan reaccionar en un solvente en presencia de 1 a 3 equivalentes de triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina o similar) o trialquilfosfina (por ejemplo, tributilfosfina) y 1 a 2 equivalentes de un compuesto ácido azodicarboxílico (por ejemplo, 25 azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de

diisopropilo, dipiperidinamida de ácido azodicarboxílico o bisdimetilamida de ácido azodicarboxílico).

La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 150°C, de preferencia de la temperatura ambiente a 80°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 hora a 1 día. Con respecto al solvente, solventes etéreos, solventes halogenados y solventes aromáticos pueden mencionarse, y dos o más tipos de éstos pueden mezclarse para uso. Entre ellos, se prefiere tetrahidrofurano.

Además, como un método sintético alternativo para el compuesto de sulfuro (Ia), se puede mencionar una reacción de sustitución de un compuesto que tenga un grupo saliente Y (R^1-CH_2-Y) con un compuesto tiol (IV) en presencia de una base. En este caso, el compuesto tiol (IV) puede usarse como una sal metálica alcalina o como una sal metálica alcalinotérrea (por ejemplo, una sal litio, una sal sodio o una sal potasio). Además, con respecto al grupo saliente representado por Y, se puede mencionar un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similar), un grupo alquilsulfonilo de C1-C6 que puede ser halogenado (un grupo metansulfonilo, un grupo etansulfonilo, un grupo trifluorometansulfonilo o similar), un grupo hidrocarburo aromático de C6-C10 sulfonilo el cual puede tener un grupo sustituyente, y similares. Con respecto a los grupos sustituyentes del grupo

hidrocarburo aromático-sulfoniloxi, 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 que puede ser halogenado, un grupo alcoxi de C1-C6 y similares pueden mencionarse. Como ejemplos preferidos de grupo saliente, puede mencionarse un grupo bencensulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi, un grupo 1-naftalensulfoniloxi, un grupo 2-naftalensulfoniloxi y similares.

La temperatura durante la reacción del compuesto tiol (IV) y el compuesto (R^1-CH_2-Y) generalmente es de -20 a 200°C, de preferencia de la temperatura ambiente a 100°C. Dependiendo del tipo de compuesto tiol (IV) o el compuesto (R^1-CH_2-Y), hay casos en los que se prefiere una temperatura de reacción más alta, y casos en los que se prefiere llevar a cabo la reacción en un tubo sellado. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 hora a 1 día.

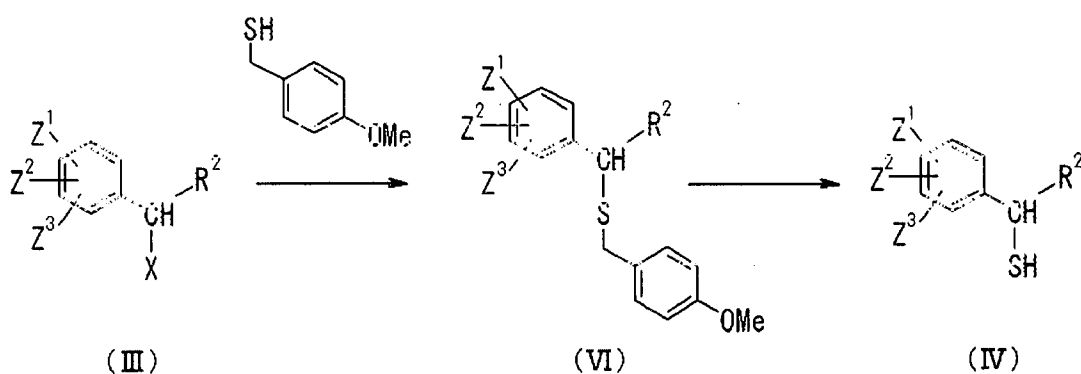
Con respecto a la base, pueden mencionarse hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio); amidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio); alcóxidos inferiores de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio);

hidróxidos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, hidróxido de plata, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario); carbonatos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de plata); carbonatos ácidos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio); alquil litios (por ejemplo, n-butil litio) o alquilo de Grignard (por ejemplo, metilbromuro de magnesio); bases inorgánicas tales como óxido de plata); o bases orgánicas tales como aminas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilfornfolina); compuestos heterocíclicos básicos (por ejemplo, dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, 2,6-lutidina, colidina, 1,8-azabibiciclo[5,4,0]undec-7-eno, 1,5-diazabibiciclo[4,3,0]non-5-eno y 1,4-diazabibiciclo[2,2,2]octano) y similares.

Con respecto a solventes, pueden mencionarse solventes alcohólicos, solventes de éter, solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido y agua, y dos o más de éstos pueden mezclarse para uso. Entre ellos, se prefieren tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares.

El compuesto tiol (IV) usado en el proceso de elaboración mencionado arriba puede elaborarse mediante un método conocido, y se conocen varios ejemplos como métodos de elaboración. Un ejemplo se da abajo.

5



10

[en donde X representa un grupo saliente, y R^2 y Z^1 a Z^3 representan el mismo que el descrito arriba]

15

El compuesto tiol (IV) puede elaborarse al fabricar el compuesto de sulfuro (VI) a partir del compuesto (III) y (4-metoxifenil)metanotiol de acuerdo con el método de elaboración mencionado arriba del compuesto de sulfuro (Ia), seguido por el corte de 4-metoxibencilo a partir del compuesto de sulfuro (VI) mediante un método conocido.

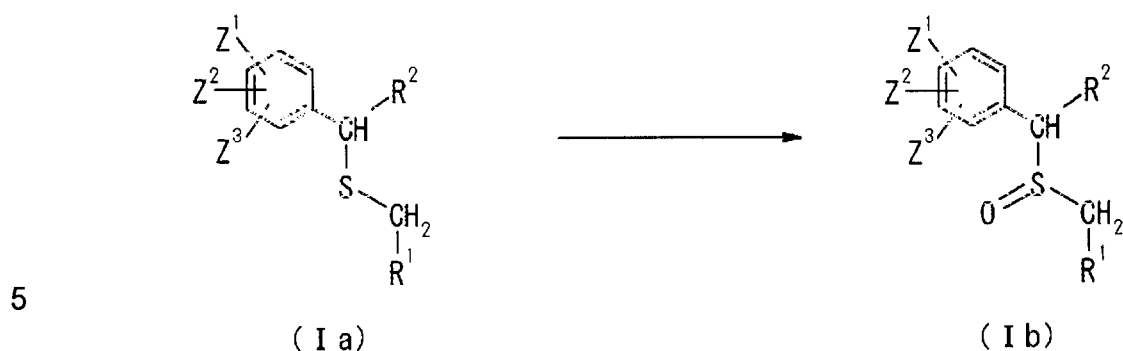
20

2 Método de elaboración para compuesto de sulfóxido (Ib)

25

El compuesto sulfóxido (Ib) de la presente invención se puede elaborar mediante la oxidación del compuesto de sulfuro (Ia) con un agente oxidante en un solvente, como se muestra abajo.

85



[en donde R^1 , R^2 y Z^1 a Z^3 representan lo mismo que lo descrito arriba].

La temperatura de reacción es generalmente de -
 10 20 a 200°C, de preferencia 0 a 100°C. Con respecto al
 solvente, solventes de alcohol, solventes de éter,
 solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de
 nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona,
 solventes de sulfónido y agua pueden mencionarse, y dos o
 15 más tipos de éstos pueden mezclarse para uso. Entre
 ellos, se prefieren cloruro de metileno, cloroformo,
 metanol, etanol y similares.

Como el agente oxidante, se pueden mencionar
 peróxido de hidrógeno, compuestos de peróxido orgánico
 20 (por ejemplo, ácido peracético y ácido meta-
 cloroperbenzoico), sales de ácido meta-peryódico (por
 ejemplo, meta-peryodato de sodio), nitrato de acilo,
 tetraóxido de dinitrógeno, halógeno, compuestos N-
 halogenados (por ejemplo, N-clorosuccinimida y N-
 25 bromosuccinimida), hidropéroxidos (por ejemplo, t-

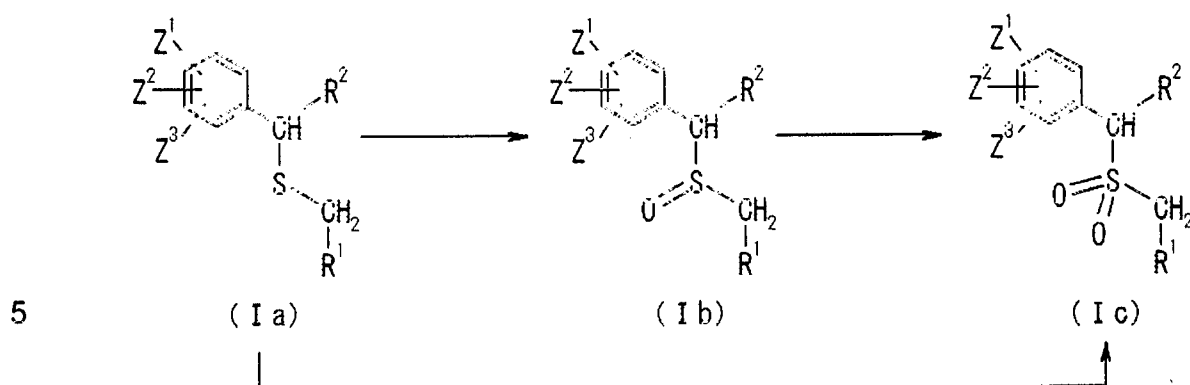
butilhidroperóxido), diacetato de yodobenceno, dicloruro de yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, oxígeno en singulate, ozono, óxido de selenio, ácido selenínico y similares.

5 Un ejemplo de condiciones de reacción particulares es tratar el compuesto de sulfuro (Ia) con 1 a 2 equivalentes de ácido meta-cloroperbenzoico, peryodato de sodio o peróxido de hidrógeno, en un solvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano-agua, metanol o
10 similar, a 0 a 100°C durante aproximadamente 1 hora a 2 días, de esta manera haciendo posible la elaboración del compuesto de sulfóxido (Ib).

Además, en caso de que un sulfóxido ópticamente activo (Ib) se fabrique, se pueden usar como el agente
15 oxidante tetraisopropóxido de titanio/tartrato de dietilo ópticamente puro/hidroperóxido de t-butilo, tetraisopropóxido de titanio/tartrato de dietilo ópticamente puro/ácido peracético y similares.

3-1) Método de elaboración para compuesto de
20 sulfona (Ic)

El compuesto de sulfona (Ic) de la presente invención puede elaborarse mediante la oxidación del compuesto de sulfuro (Ia) o el compuesto de sulfóxido (Ib) con un agente oxidante en un solvente, como se muestra
25 bajo.



[en donde R^1 , R^2 y Z^1 a Z^3 representan lo mismo que lo descrito arriba]

La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 150°C , de preferencia 0 a 80°C .

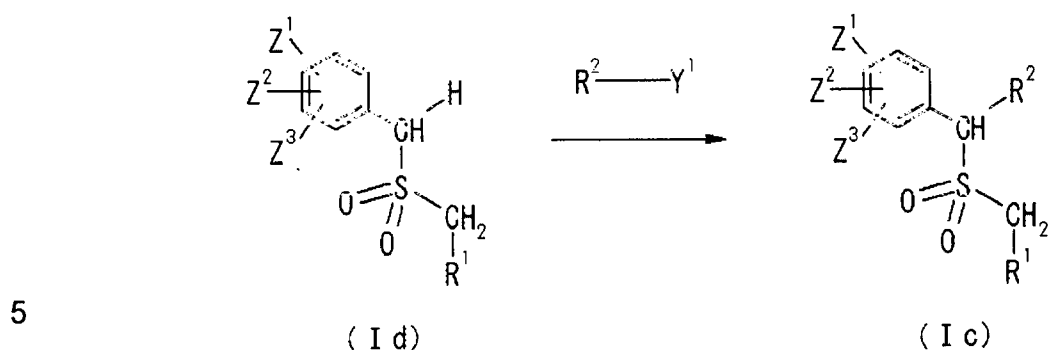
Como el solvente, se pueden mencionar solventes de alcohol, solventes de éter, solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de ácido carboxílico, solventes de nitrilo, solventes de anida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido y agua, y dos o más tipos de éstos pueden mezclarse para uso. Entre éstos, se prefiere cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, ácido acético y similares.

Como el agente oxidante, se pueden mencionar peróxido de hidrógeno, catalizador de metal de transición de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, molibdato de amonio, cloruro férrico (III) o similar), compuestos de peróxido orgánicos (por ejemplo, ácido peracético y ácido meta-

cloroperbenzoico), sales de ácido meta-peryódico (por ejemplo, meta-peryodato de sodio o similar), peroxisulfato de potasio, permanganatos (por ejemplo, permanganato de potasio o similares), perborato de sodio, halógeno, compuestos N-halogenados (por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o similares), hidroperóxidos (por ejemplo, t-butilhidroperóxido o similar), diacetato de yodobenceno, dicloruro de yodobenceno, ácidos hipoclorosos (por ejemplo, hipoclorito de sodio, hipoclorito de t-butilo y similares), oxígeno en singulete, ozono, óxido de selenio, ácido selenínico y similares. Con respecto a las condiciones de reacción preferidas, por ejemplo, el compuesto de sulfuro (Ia) y 2 a 5 equivalentes de un agente oxidante (por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico, peryodato de sodio, peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno-molibdato de amonio o similar) se pueden dejar reaccionar en cloruro de metileno, tetrahidrofurano-agua o metanol, a 0 a 100°C durante aproximadamente 1 hora a 2 días.

3-2) Método de elaboración para compuesto de sulfona (Ic)

El compuesto de sulfona (Ic) puede fabricarse también mediante el siguiente método.



[en donde Y^1 representa un grupo saliente o un grupo hidroxilo, y R^1 , R^2 y Z^1 a Z^3 representan lo mismo que lo descrito arriba].

10 El compuesto de sulfona (Ic) que tiene varios tipos de grupo R^2 puede elaborarse al permitir que el compuesto de sulfona (Id), el cual se puede preparar mediante un método conocido o aplicando el método con modificación, reaccione con un agente electrofílico ($\text{R}^2 - \text{Y}^1$) en presencia de una base.

15 Específicamente, el compuesto (Id) y una cantidad equivalente a excesiva de una base se dejan reaccionar con una cantidad equivalente o excesiva de $\text{R}^2 - \text{Y}^1$. La temperatura de reacción es generalmente de -78 a 200°C , y el tiempo de reacción es generalmente de 0.5 hora a 1 día.

20 Con respecto al solvente, se pueden mencionar solventes de éter, solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida y similares solos o mezclados para uso. Entre éstos, se prefieren tetrahydrofurano, dimetoxietano, éter dimetílico, N,N-dimetilformamida, tolueno y similares.

25

Con respecto al grupo saliente representado por Y^1 , se puede mencionar un átomo de halógeno (un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similar), un grupo alquilsulfoniloxi de C1-C6 que puede ser halogenado (metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi o similar), un grupo hidrocarburo aromático de C6-C10 sulfoniloxi el cual puede tener un grupo sustituyente, y similar. Con respecto a los grupos sustituyentes del grupo hidrocarburo aromático-sulfoniloxi, 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede ser halogenado, un grupo alcoxi de C1-C6 y similares pueden mencionarse. Como ejemplos específicos del grupo saliente, se pueden mencionar un grupo bencensulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi, un grupo 1-naftalensulfoniloxi, un grupo 2-naftalensulfoniloxi y similares.

Con respecto a la base, alquil litios (por ejemplo, n-butil litio, sec-butil litio y t-butil litio); hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio); amidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, amida de litio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, díciclohexilamida de litio, hexametildisilacida de litio, hexametildisilacida de sodio y hexametildisilacida de potasio); alcóxidos inferiores de metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de

sodio y t-butoxido de potasio); hidróxidos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, hidróxido de plata, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario); carbonatos de metal alcalino, metal alcalinotérreo o plata (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de plata); carbonatos ácidos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio); óxido de plata y similares pueden mencionarse.

10 Además, en caso de que R^2-Y^1 sea R^2-OH , el compuesto de sulfona (Ic) de acuerdo con la presente invención puede elaborarse también al permitir que el compuesto de sulfona (Id) y 1 a 3 equivalentes de R^2-OH reaccionen en un solvente en presencia de un agente de condensación.

15 Como el agente de condensación que puede usarse en la reacción mencionada arriba, se puede mencionar cualquiera de los trialquilfosfolanos de cianometileno (por ejemplo, trimetilfosfolano de cianometileno y tri-n-butilfosfolano de cianometileno); triarilfosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina); o trialquilfosfinas (por ejemplo, tributilfosfina), y un compuesto de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, dipiperidinamida de ácido azodicarboxílico y bisdimetilamida de ácido azodicarboxílico) y similares.

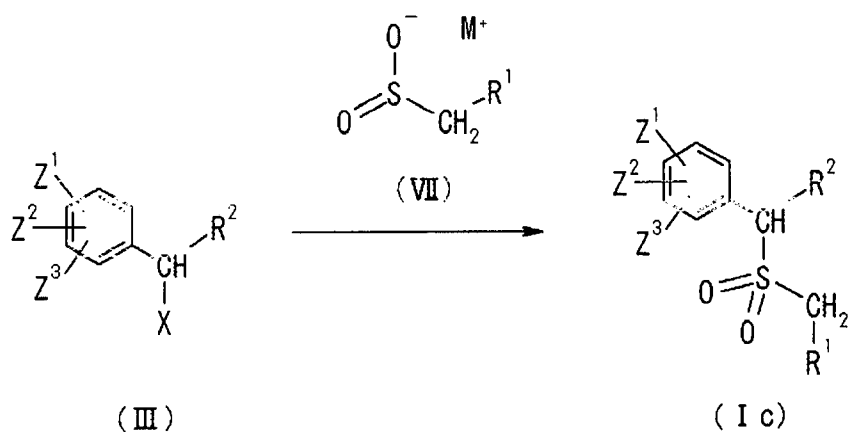
25

La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 200°C, de preferencia 0 a 150°C. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 hora a 3 días. Con respecto al solvente, se pueden mencionar otros
 5 solventes, solventes halogenados y solventes aromáticos, y 2 o más tipos de éstos pueden mezclarse para uso. Entre éstos, se prefieren tetrahidrofurano, tolueno y similares.

3-3) Método de elaboración para el compuesto de sulfona (Ic)
 10 sulfona (Ic)

El compuesto de sulfona (Ic) de la presente invención se puede elaborar también al permitir que el compuesto (III) reaccione con sal de ácido sulfínico (VII), como se describe abajo.

15



20

[en donde X representa un grupo saliente, M⁺ representa un ión metálico (por ejemplo, un ión litio, un ión sodio y un ión potasio o similares), y R¹, R² y
 25 Z¹ a Z³ representan lo mismo que lo descrito arriba].

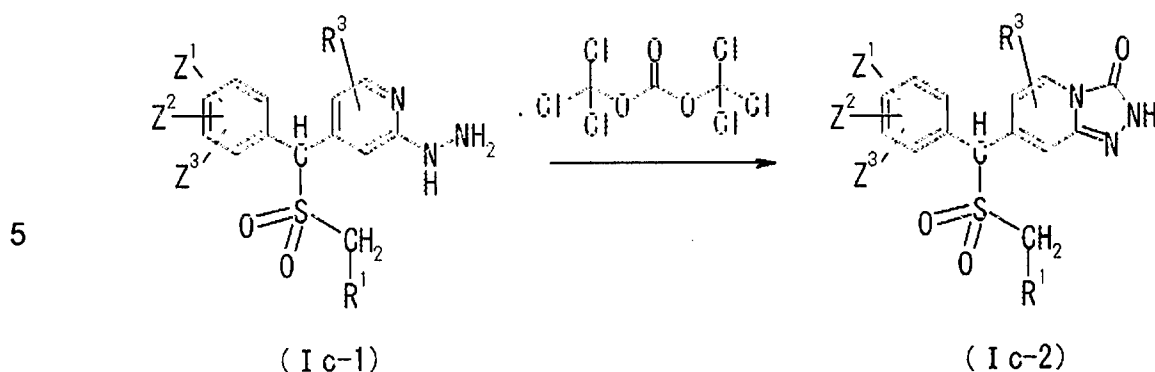
Específicamente, el compuesto (III) se deja reaccionar con una cantidad equivalente o excesiva de sal ácido sulfinico (VII) en un solvente. La temperatura de reacción generalmente es de -20 a 200°C, de preferencia de la temperatura ambiente a 100°C. Dependiendo del tipo de compuesto (III) o sal de ácido sulfinico (VII), hay casos en los que se prefiere una temperatura de reacción más alta, y casos en los que se prefiere llevar a cabo la reacción en un tubo sellado. El tiempo de reacción generalmente es de 0.5 hora a 1 día.

Con respecto al solvente, se pueden mencionar solventes alcohólicos, solventes etéreos, solventes halogenados, solventes aromáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido y agua, y éstos pueden mezclarse para uso. Entre éstos, se prefieren butanol, dimetoxietano y similares.

4) Método de elaboración para el compuesto
2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Ic-2)

El compuesto 2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Ic-2) de la presente invención puede elaborarse mediante un método conocido o al aplicar el método con modificación. Varios ejemplos se conocen como métodos de elaboración y un ejemplo se

muestra a continuación.



[en donde R^3 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6, y R^1 , R^2 y Z^1 a Z^3 representan lo mismo que lo descrito arriba].

10

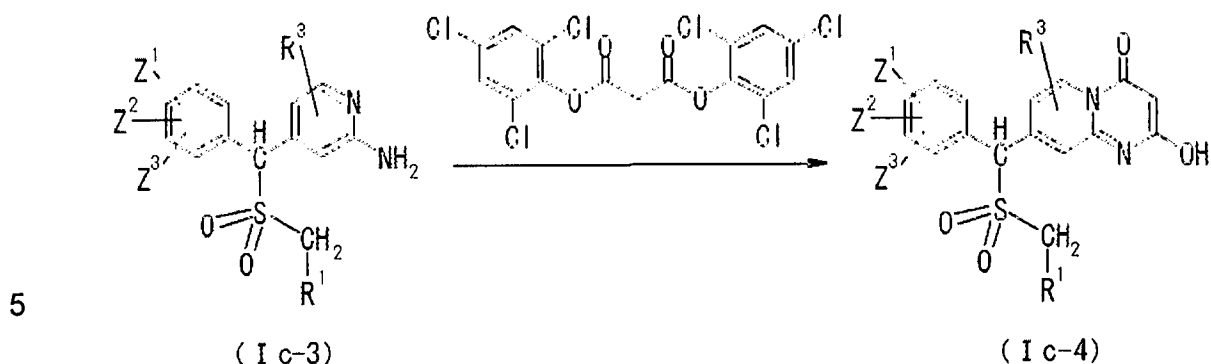
El compuesto 2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (Ic-2) puede elaborarse al permitir que el compuesto de hidracina o piridina (Ic-1), el cual se puede prepara mediante un método conocido o al aplicar al método con modificación, reacciones con una cantidad equivalente a excesiva de trifosgeno en un solvente.

15

5) Método de elaboración para el compuesto 4H-pirido[1,2-a]piridmidina (Ic-4)

20 El compuesto 4H-pirido[1,2-a]piridmidina (Ic-4) de la presente invención se puede elaborar mediante un método conocido o al aplicar el método con modificación. Se conocen varios ejemplos como el método de elaboración, y un ejemplo se muestra a

25 continuación.



[en donde R^1 , R^3 y Z^1 a Z^3 representan lo mismo que lo descrito arriba]

El compuesto 4H-pirido[1,2-a]pirimidina (Ic-4) puede elaborarse al permitir que el compuesto aminopiridina (Ic-3), el cual se puede preparar mediante un método conocido o aplicando el método con modificación, reaccione con una cantidad equivalente a excesiva de éster bis(2,4,6-triclorofenil)malonato en un solvente. Además, el grupo hidroxilo del compuesto (Ic-4) puede convertirse en un grupo tal como un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C1-C6) o un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino, mediante un método conocido.

10

15

El método de elaboración del compuesto (I) d acuerdo con la presente invención como el ejemplificado arriba puede requerir la protección de un átomo de nitrógeno, y un grupo sustituyente tal como un grupo hidroxilo y un grupo carboxi. En tal caso, los grupos protectores generales que se conocen y son adecuadamente removibles pueden usarse, y estos grupos protectores pueden removerse mediante un

20

25

método general en química orgánica, cuando sea necesario.

Las estructuras de uno o más sustituyentes en R^2 del compuesto de sulfuro (Ia) compuesto de sulfóxido (Ib) y compuesto de sulfona (Ic) elaborados mediante el método
5 mencionado arriba, pueden convertirse más. Por ejemplo, en caso de que tenga un sustituyente sustituido con un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo, se puede desproteger mediante un método conocido y convertirse en un compuesto sustituido con un grupo formilo. El grupo formilo puede convertirse en un
10 ácido carboxílico, un grupo aminometilo, un grupo hidroximetilo o similar mediante un método conocido. Además, la porción del grupo hidroxilo del grupo hidroximetilo puede convertirse en un grupo tal como éster, carbonato, carbamato, halógeno o sulfonato mediante un método conocido. Además,
15 estos grupos pueden convertirse en un grupo tal como alcoxi, amina, amida o sulfuro. Esta conversión puede llevarse a cabo para varios grupos funcionales además del grupo hidroxilo, y su método de conversión se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas. Reactivos, solventes y
20 condiciones de reacción usados en estos procesos de conversión pueden adoptarse a partir de aquellos conocidos por una persona capacitada en la técnica.

Los métodos generales pueden llevar al compuesto (I) de acuerdo con la presente invención, el cual se elabora
25 mediante el método mencionado arriba, a una sal o un solvato.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención inhibió fuertemente la secreción y producción de proteína β -amiloide *in vitro*. Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula

5 general (I) de acuerdo con la presente invención es útil como un fármaco preventivo y terapéutico para enfermedades asociadas con producción y secreción anormal de proteína β -amiloide tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, y otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

10 Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención mostró suficiente solubilidad en agua bajo condiciones ácidas y neutras. En caso de que un compuesto que tenga deficiente solubilidad en agua se administre oralmente, el grado de

15 absorción del compuesto a partir del tracto gastrointestinal generalmente es bajo, debido a la baja solubilidad. Además, incluso en caso de que el grado de absorción del compuesto a partir del tracto gastrointestinal sea relativamente alto, diferencias individuales para el grado de absorción en el

20 animal o humano administrado se observan, debido a la baja solubilidad. A este respecto, ya que el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención muestra suficiente solubilidad en agua bajo condiciones ácidas a neutras, suficiente eficacia de

25 fármaco puede lograrse cuando el compuesto se administra a un

animal o humano. En consecuencia, se considera que es extremadamente útil como un fármaco preventivo y terapéutico para enfermedades asociadas con producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide tal como enfermedad de
5 Alzheimer y síndrome de Down, y otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

En caso de que se use un compuesto de acuerdo con la presente invención como un medicamento para el cuerpo humano, la dosis está en la escala de 1 mg a 1 g, de
10 preferencia 10 a 300 mg al día. Aunque la dosis diaria para un animal varía dependiendo del propósito de administración (terapia o prevención), tipo y tamaño del animal que se tratará, generalmente está en la escala de 0.1 a 200 mg, de preferencia 0.5 a 100 mg por 1 kg de peso del animal. Esta
15 dosis diaria puede administrarse una vez al día, o se puede administrar en porciones 2 a 4 veces al día. La dosis diaria puede exceder la cantidad anterior si es necesario.

Una composición farmacéutica que contenga el compuesto de acuerdo con la presente invención puede adoptar
20 una preparación adecuada dependiendo del método de administración, y se puede formular mediante varios tipos de métodos de formulación que se usan generalmente. Como ejemplos de formas de dosis de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con la presente
25 invención como un componente principal, se pueden mencionar

tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones a base de aceite o acuosas y similares como formulaciones orales.

Con respecto a inyecciones, se pueden usar en la
5 formulación estabilizadores, conservadores y agentes de solubilización. Aquí, la solución que puede contener estos adyuvantes puede ser almacenada en un recipiente, seguida por liofilización o similar para obtener una formulación sólida como una formulación para su preparación antes de usar.
10 Además, una cantidad requerida para una dosis puede ser almacenada en un recipiente, o una cantidad requerida para una pluralidad de dosis puede ser almacenada en otro recipiente.

Además, soluciones, suspensiones, emulsiones,
15 ungüentos, geles, cremas, lociones, sprays, parches y similares pueden mencionarse como ejemplos de formulaciones tópicas.

Con respecto a formulaciones sólidas, los aditivos farmacéuticamente aceptables están incluidos con el compuesto
20 de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cargas, agentes de volumen, aglutinantes, desintegrantes, agentes de solubilización, agentes humectantes, lubricantes y similares se seleccionan según sea necesario y se combinan para obtener una formulación.

25 Con respecto a formulaciones líquidas, pueden

mencionarse soluciones, suspensiones, emulsiones y similares; sin embargo, hay casos en los que agentes de suspensión, emulsionantes y similares se incluyen como aditivos.

Ejemplos

5 En adelante, la presente invención se explicará específicamente con referencia a los ejemplos; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los siguientes ejemplos. Aquí, en los siguientes ejemplos, cuando no hay descripción con respecto a la forma E o forma
10 Z, el compuesto resultante es cualquiera de la forma E o la forma Z.

Los símbolos "IR", "¹H-RMN" y "MS" en los ejemplos significan "espectro de absorción infrarroja", "espectro de resonancia magnética nuclear" y "espectrometría de masas",
15 respectivamente. La relación de solvente de elución descrito en el aislamiento y purificación por cromatografía se refiere a relación de volumen, a menos que se mencione lo contrario. "IR" se midió mediante el método ATR. El contenido de los paréntesis "¹H-FMN" muestra el solvente usado para medición y
20 TMS (tetrametilsilano) se usó como un estándar interno. Con respecto a la multiplicidad en ¹-RMN, los significados son: s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=quinteto, m=multiplete y br s=singulete amplio.

Además, se usan las siguientes abreviaturas en la
25 descripción.

71

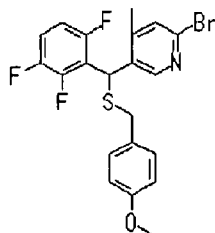
CDCl₃: Deuterocloroformo

DMSO: Sulfóxido de dimetilo

DMSO-d₆: Sulfóxido de hexadeuterodimetilo

Ejemplo de referencia 1

5 **2-Bromo-5-[[(4-metoxibencil) tio]] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina**



10

Una suspensión de 2-bromo-5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (4.91 g, 14.0 mmoles), 4-metoxitoluenotiol (2.59 gm, 16.8 mmoles) y
 15 carbonato de potasio (2.32 g, 16.8 mmoles) en N,N-dimetilformmida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. Se añadieron a la suspensión de reacción 4-metoxitoluential (1.08 mmoles, 7.0 mmoles) y carbonato de potasio (967 mg, 7.0 mmoles), y la suspensión
 20 se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la suspensión de reacción agua, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró, y los filtrados se
 25 concentraron bajo presión reducida. El residuo

concentrado obtenido se sometió a columna de filtración eluyendo con hexano:acetato de etilo=1:1, y el eluyente se concentró bajo presión reducida. El residuo concentrado obtenido se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice por vaporización usando 20% de acetato de etilo/hexano como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.59 g, 11.9 mmoles, 85%) como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99 (3H, s), 3.61-3.74 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.20 (1H, s), 6.74-6.85 (3H, m), 6.99-7.13 (3H, m), 7.21 (1H, s), 8.86 (1H, s).

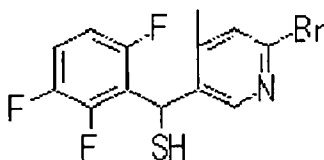
IR (ATR) cm^{-1} : 1608, 1579, 1508, 1490, 1461, 1434, 1344, 1301, 1249, 1234, 1168.

MS (m/z): 468, 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: Valor teórico: C 47.67; H 2.53; Cl 22.22; F 7.94; N 2.93; S 6.70. Valor observado: C 47.35; H 2.53; Cl 22.19; F 7.89; N 2.99; S 6.82.

Ejemplo de referencia 2

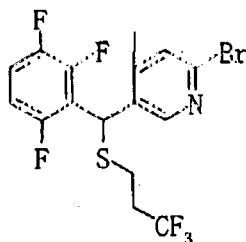
(6-Bromo-4-metilpiridin-3-il) (2,3,6-trifluorofenil)metanotiol



Una solución en ácido trifluoroacético (30 ml) de

2-bromo-5-[[[4-metoxibencil)tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (3.27 g, 6.98 mmolas) se agitó a 60°C durante 2 días. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y
5 después se concentró bajo presión reducida. Una solución de metanol (30 ml) del residuo concentrado obtenido se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión
10 reducida. Se añadió cloruro de metileno al residuo concentrado obtenido, y la mezcla resultante se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró, y los filtratos se
15 concentraron bajo presión reducida. El residuo concentrado obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando acetato de etilo al 15%/hexano como eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión
20 reducida para dar el compuesto del título (2.30 g, 6.61 mmolas, 95%) como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.66 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.81-6.90 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 8.73
25 (1H, s).

Ejemplo 1**2-Bromo-4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridina**

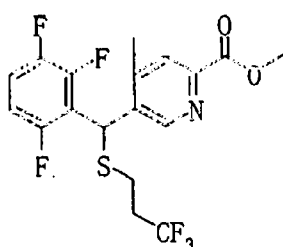
Hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmoles) y 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (165 μ l, 1.38 mmoles) se añadieron a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)(2,3,6-trifluorofenil)metantio1 (400 mg, 1.15 mmoles) a 0°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (390 mg, 0.878 mmoles, 76%) como aceite amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.29-2.46 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 5.48 (1H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.28 (1H, s), 8.79 (1H, s).

EM (m/z): 444 (M.+H).

Ejemplo 2**4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-carboxilato de metilo**

5



Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (1.59 M
 10 solución de hexano, 0.592 ml, 0.941 mmoles) se añadió a un
 tolueno (8 ml) solución de 2-bromo-4-metil-5-[(2,3,6-
 trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridina
 (380 mg, 0.855 mmoles) a -76°C . La temperatura de la mezcla
 de reacción se elevó a -40°C , y la mezcla se agitó durante 30
 15 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a -75°C , y el
 sistema se reemplazó con gas de dióxido de carbono.
 Subsecuentemente, la mezcla se agitó durante 1 hora mientras
 se elevaba a temperatura ambiente. Ácido clorhídrico 1N (3
 ml) y agua se añadieron a la solución de reacción, seguido
 20 por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se
 lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión
 reducida.

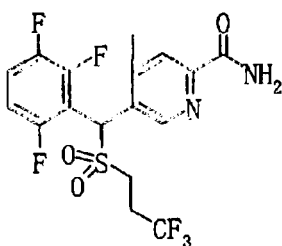
Bajo atmósfera de nitrógeno,
 25 trimetilsilildiazometano (2.0 M solución de hexano, 0.855 ml,

1.71 mmoles) se añadió a la solución del residuo resultante en un solvente combinado de éter dietílico (6 ml) y metanol (1 ml) bajo condiciones de enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo
 5 obtenido mediante concentración de la solución de reacción bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (168 mg, 0.397 mmoles, 46%) como un aceite amarillo pálido.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30-2.46 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.67-2.76 (2H, m), 4.01 (3H, s), 5.59 (1H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.93 (1H, s), 9.19 (1H, s).
 EM (m/z): 424 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo 3

15 4-Metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida



20

Tetrahidrato heptamolibdato de hexaamonio (20 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5 ml) se añadieron a una mezcla de solución de 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-
 25 carboxilato de metilo (160 mg, 0.378 mmoles) en un solvente

combinado de metanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con
5 carbonato ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió solución de
10 metanol amoniacal 7N (5 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de
15 etilo) para dar el compuesto del título (58 mg, 0.132 mmoles, 35%) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.61-2.79 (2H, m), 3.18-3.36 (2H, m), 5.56 (1H, br s), 5.94 (1H, s), 6.98-7.05 (1H, m), 7.23-7.34 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 8.09
20 (1H, s), 9.31 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3434, 3183, 1683, 1637, 1600, 1552, 1498, 1446, 1421, 1384, 1342, 1301, 1278, 1245, 1214, 1155, 1143, 1089, 1037.

pf: 190-19100.

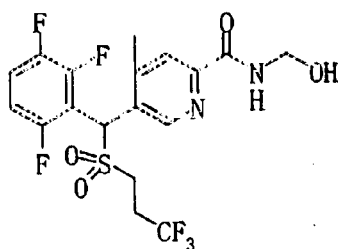
25 EM (m/z): 441 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

78

Análisis elemental: $C_{17}H_{14}F_6N_2O_3S$: Valor teórico: C 46.37; H 3.20; F 25.89; N 6.36; S 7.28. Valor observado: C 46.25; H 3.02; F 25.99; N 6.22; S 7.38.

Ejemplo 4

5 **N-(Hidroximetil)-4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida**



10

Formaldehído acuoso al 37% (116 μ l) e hidróxido de sodio acuoso 1N (48 μ l, 0.048 mmoles) se añadieron a un éter dimetílico de etilenglicol (5 ml) solución de 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]

15 metil]piridin-2-carboxamida (210 mg, 0.477 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre
20 sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (145 mg, 0.308 mmoles, 65%) como un polvo blanco.

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.59-2.78

(2H, m), 3.11-3.35 (3H, m), 4.99-5.03 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 9.30 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3295, 1658, 1602, 1513, 1496, 1446,
5 1382, 1340, 1303, 1272, 1251, 1211, 1145, 10951045.

pf: 146-148°C.

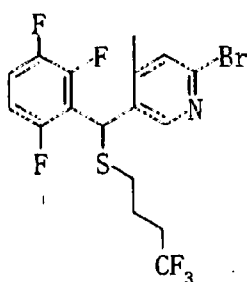
EM (m/z): 471 (M^+H).

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C
45.96; H 3.43; F 24.23; N 5.96; S 6.82. Valor observado: C
10 46.01; H 3.56; F 23.96; N 6.00; S 6.92.

Ejemplo 5

2-Bromo-4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(4,4,4-trifluorobutil) tio]metil]piridina

15



Hidruro de sodio (60 mg, 1.38 mmoles) y 1,1,1-
20 trifluoro-4-yodobutano (424 μl , 1.38 mmoles) se añadieron a
0°C a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de (6-bromo-4-
metilpiridin-3-il)(2,3,6-trifluorofenil)metantio (400 mg,
1.15 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se
25 añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción

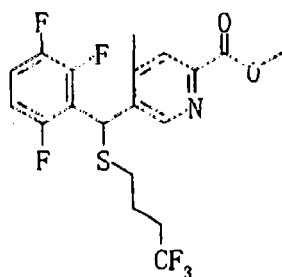
con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo
5 resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (360 mg, 0.786 mmoles, 68%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.81-1.89 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.57-2.64 (2H, m), 5.45 (1H, s),
10 6.82-6.88 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, s), 8.81 (1H, s).

EM (m/z): 458 (M⁺+H).

Ejemplo 6

15 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(4,4,4-trifluorobutil)tio]metil]piridin-2-carboxilato de metilo



20

Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (1.59 M solución de hexano, 0.528 ml, 0.840 mmoles) se añadió a un tolueno (6 ml) solución de 2-bromo-4-metil-5-[(2,3,6-
25 trifluorofenil)((4,4,4-trifluorobutil)tio]metil]piridina (350

mg, .0.764 mmoles) a -75°C . La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a -40°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C , y el sistema se reemplazó con gas de dióxido de carbono. Subsecuentemente, la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se elevaba la temperatura a temperatura ambiente. Ácido clorhídrico 1N (3 ml) y agua se añadieron a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo.

10 La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, trimetilsilildiacrometano (2.0 M solución de hexano, 0.764 ml, 1.53 mmoles) se añadió a la solución del residuo resultante en un solvente combinado de éter dietílico (6 ml) y metanol (1 ml) bajo condiciones de enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo obtenido after concentrating la solución de reacción bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (168 mg, 0.384 mmoles, 50%) como un aceite café.

20

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81-1.89 (2H, m),

2.13-2.24 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.59-2.66 (2H, m),
4.00 (3H, s), 5.56 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 7.05-
7.15 (1H, m), 7.91 (1H, s), 9.21 (1H, s).

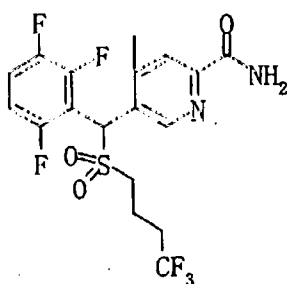
EM (m/z): 438 ($M^+ + H$).

5

Ejemplo 7

4-Metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(4,4,4-
trifluorobutil) sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida

10



Tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio
15 (20 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3 ml) se
añadieron a una solución de 4-metil-5-[(2,3,6-
trifluorofenil)[(4,4,4-
trifluorobutil)tio]metil]piridin-2-carboxilato de
metilo (160 mg, 0.366 mmoles) en un solvente combinado
20 de metanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y la
mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la
solución de reacción, seguido por extracción con
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó
secuencialmente con carbonato ácido de sodio saturado
25 acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución

salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, solución de
 5 metanol amoniaco 7N (5 ml) se añadió al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice
 10 por vaporización (hexano/acetato de etilo), seguido por recristalización con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (60 mg, 0.132 mmoles, 36%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10-2.35 (4H, m),
 15 2.38 (3H, s), 3.05-3.22 (2H, m), 5.55 (1H, br s), 5.91 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.33 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3419, 3154, 1697, 1635, 1602,
 1494, 1444, 1419, 1340, 1313, 1263, 1247, 1238, 1197,
 20 1143, 1135, 1083.

pf: 201-203°C.

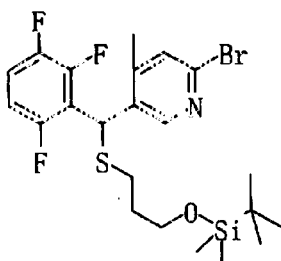
EM (m/z): 455 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico:
 C 47.58; H 3.55; F 25.09; N 6.17; S 7.06. Valor
 25 observado: C 47.50; H 3.64; F 24.98; N 6.17; S 7.15.

84

Ejemplo de referencia 3**2-Bromo-5-[[[3-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]propil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina**

5



Hidruro de sodio (75 mg, 1.72 mmoles) y (3-bromopropoxi)dimetilsilano de t-butilo (75 mg, 1.72 mmoles) se añadieron a 0°C a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)(2,3,6-trifluorofenil)metantio (500 mg, 1.44 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (629 mg, 1.21 mmoles, 84%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.73-1.82 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 3.65

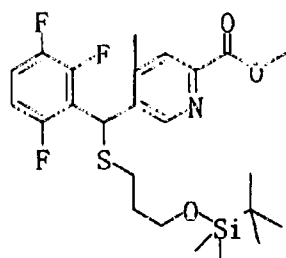
(2H, td, $J=5.9, 2.4\text{Hz}$), 5.44 (1H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.25 (1H, s), 8.83 (1H, s).

EM (m/z): 520 (M^+H).

Ejemplo de referencia 4

5 5-[[[3-[[t-Butil(dimetil)silil]oxi]propil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo

10



15 Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (1.59 M solución de hexano, 1.6 ml, 2.54 mmoles) se añadió a un tolueno (20 ml) solución de 2-bromo-5-[[[3-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]propil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (1.2 g, 2.31 mmoles) a -78°C . La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a -40°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C , y el sistema se reemplazó con gas de dióxido de carbono. Subsecuentemente, la mezcla se agitó

20 durante 20 minutos mientras se elevaba la temperatura a temperatura ambiente. Cloruro de amonio acuoso saturado se añadió a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y

25 después se concentró bajo presión reducida.

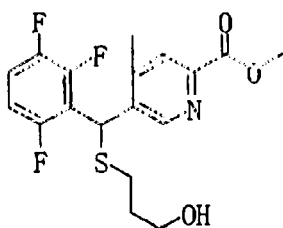
Bajo atmósfera de nitrógeno, trimetilsilildiazometano (2.0 M solución de hexano, 2.3 ml, 4.61 mmoles) se añadió a la solución del residuo resultante en un solvente combinado de éter dietílico (20
 5 ml) y metanol (5 ml) bajo condiciones de enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo obtenido después de concentrar la solución de reacción bajo presión reducida se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por
 10 vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (270 mg, 0.540 mmoles, 23%) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.01 (6s, s), 0.85 (9H, s), 1.74-1.82 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.59-2.66 (2H, m), 3.61-
 15 3.69 (2H, m), 4.00 (3s, s), 5.56 (1H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.90 (1H, s), 9.23 (1H, s).

EM (m/z): 500 (M + H).

Ejemplo de referencia 5

20 5-[[(3-hidroxipropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo



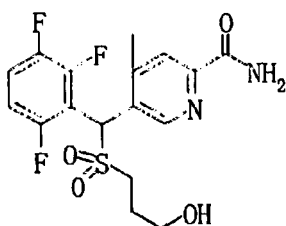
Fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M solución de tetrahydrofurano, 0.8 ml, 0.78 mmoles) se añadió a un tetrahydrofurano (5 ml) solución de 5-[[[3-[[t-butyl(dimetil)silyl]oxi]propil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (260 mg, 0.520 mmoles) bajo condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (118 mg, 0.306 mmoles, 59%) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 1.82-1.88 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.63-2.73 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 4.08 (3H, s), 5.59 (1H, s), 6.80-6.86 (1H, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.90 (1H, s), 9.24 (1H, s).

EM (m/z): 386 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo de referencia 6**5-[[(3-Hidroxipropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida**

5



Tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (10 mg) y peróxido de hidrógeno al 30% (3 ml) se añadieron a una solución de 5-[[(3-hidroxipropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0.285 mmoles) en un solvente combinado de metanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con carbonato ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió solución de metanol amoniaco 7N (7 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna

sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (72 mg, 0.179 mmoles, 63%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (1H, t, J=5.1Hz),
 5 2.06-2.18 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.16-3.30 (2H, m), 3.77-3.81
 (2H, m), 5.54 (1H, br s), 5.97 (1H, s), 6.94-7.00 (1H, m),
 7.21-7.29 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.37 (1H,
 s).

IR (ATR) cm⁻¹: 3399, 3199, 1673, 1637, 1596, 1552,
 10 1496, 1427, 1351, 1330, 1284, 1243, 1209, 1137, 1108, 1064,
 1029.

pf: 148-150°C.

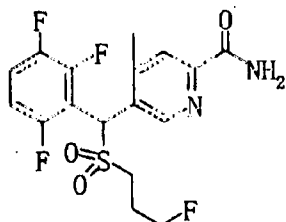
EM (m/z): 403 (M⁺+H).

Análisis elemental: C₁₇H₁₇F₃N₂O₄S: Valor teórico: C
 15 50.74; H 4.26; F 14.16; N 6.96; S 7.97. Valor observado: C
 50.70; H 4.19; F 13.94; N 6.82; S 7.78.

Ejemplo 8

5-[[(3-Fluoropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4- metilpiridin-2-carboxamida

20



25 Trifluoruro de (dietilamino)azufre (23 µl, 0.171
 mmoles) se añadió a un diclorometano (3 ml) solución de 5-

[[(3-hidroxipropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil) metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (46 mg, 0.114 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27 mg, 0.0668 mmoles, 59%) como un polvo blanco.

^1H -PMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20-2.37 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.14-3.30 (2H, m), 4.56 (2H, dt, $J=46.8$, 5.5 Hz), 5.57 (1E, br s), 5.93 (1H, s), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.31 (1E, m), 7.85 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 9.35 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3409, 1695, 1637, 1602, 1550, 1496, 1421, 1348, 1322, 1284, 1245, 1205, 1132, 1027.

pf: 194-196°C.

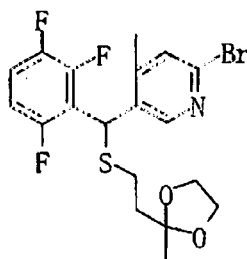
EM (m/z): 405 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

TOF-ESI-EM: 405.0864 (Valor calculado como $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 405.0896).

Ejemplo de referencia 7

2-Bromo-4-metil-5-[[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-

il)etil]tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina



Bajo atmósfera de argón, carbonato de potasio (228

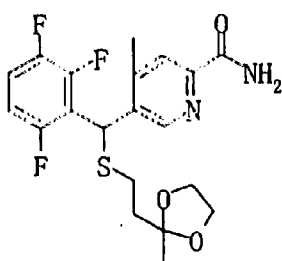
mg, 1.65 mmoles) se añadió a 0°C a una N,N-dimetilformamida (8 ml) solución de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)(2,3,6-trifluorofenil)metantiol (522 mg, 1.50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 y 2-(2-bromometil)-2-metil-1,3-dioxolana (0.227 ml, 1.65 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con acetato de etilo, y después se añadió agua a la solución de reacción. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se lavaron con agua y solución salina saturada. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 7:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (494 mg, 1.07 mmoles, 71%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (3H, s), 1.87-2.02 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.52-2.66 (2H, m), 3.84-3.96 (4H, m), 5.45 (1H, s), 6.82 (1H, tdd, J=9.3, 3.9, 2.2Hz), 7.07 (1H, ddd, J=18.1, 9.3, 4.9Hz), 7.25 (1H, s), 9.16 (1H, s).

EM (m/z): 462 (M⁺+H).

Ejemplo de referencia 84-Metil-5-[[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

5



10

Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (1.60 M solución de hexano, 0.794 ml, 1.27 mmoles) se añadió por goteo a un tolueno (15 ml) solución de 2-bromo-4-metil-5-[[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina

15

(492 mg, 1.06 mmoles) a -78°C . La solución de reacción se agitó a -40°C durante 30 minutos, y después se enfrió a -78°C . Se reemplazó argón con gas de dióxido de carbono. Subsecuentemente, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C , y después ácido clorhídrico 1N (1.5 ml) se añadió, seguido por extracción con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y solución salina saturada, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se

20

25

concentraron. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y después trietilamina (0.209 ml, 1.50 mmoles) se añadió bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -5°C , y cloroformiato de isobutilo (0.170 ml, 1.30 mmoles) se añadió por goteo. Después la solución de reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió amoniaco (solución de methanol 7N, 0.700 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C , y se añadió después agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron. Los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano: acetato de etilo = 3:2 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (290 mg, 0.681 mmoles, 64%) como un aceite incoloro.

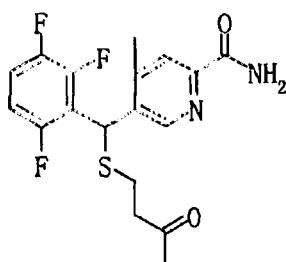
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, s), 1.88-2.04 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54-2.68 (2H, m), 3.83-3.96 (4H, m), 5.53-5.59 (2H, brm), 6.84 (1H, tdd, $J=9.3, 3.9, 2.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, ddd, $J=18.1, 9.3, 4.9\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s), 9.05 (1H, s).

EM (m/z): 427 (M⁺+H).

Ejemplo de referencia 9

4-Metil-5-[[(3-oxobutil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

5



Se añadieron agua (2.0 ml) y ácido clorhídrico
 10 concentrado (2.0 ml) se añadieron a un 1,4-dioxano (8 ml)
 solución de 4-metil-5-[[[2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-
 il)etil]tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida
 (339 mg, 0.796 mmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de
 15 reacción se concentró hasta la mitad de su volumen, y después
 el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. Los
 extractos resultantes se lavaron con agua y solución salina
 saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se
 concentraron. El residuo resultante se sometió a
 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización
 usando hexano:acetato de etilo = 1:2 como el eluyente. Las
 fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto
 del título (281 mg, 0.736 mmoles, 92%) como un amorfo blanco.

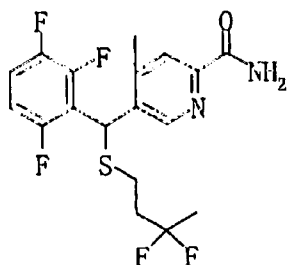
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.14 (3H, s), 2.33 (3H,
 25 s), 2.69-2.86 (4H, m), 5.56 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.84 (1H,

tdd, $J=9.3, 3.7, 2.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, ddd, $J=18.1, 9.3, 4.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 9.04 (1H, s).

EM (m/z): 383 ($M^+ + H$).

Ejemplo 9

5 5-[[(3,3-Difluorobutil) tio] (2,3,6-trifluorofenil) metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida



10

Bajo atmósfera de argón, trifluoruro de azufre de dietilamino (1.50 ml, 11.4 nmoles) se añadió a un diclorometano (4 ml) solución de 4-metil-5-[[(3-oxobutil) tio] (2,3,6-trifluorofenil) metil]piridin-2-carboxamida (231 mg, 0.605 nmoles) a 0°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, y después se vertió en carbonato ácido de sodio acuoso en hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, y después los extractos se lavaron con carbonato ácido de sodio saturado acuoso, agua y solución salina saturada. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano: acetato

20

25

de etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (75.4 mg, 0.187 mmoles, 31%) como aceite amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (3H, t, $J=18.6\text{Hz}$),
 5 2.03-2.25 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.63-2.76 (2H, m), 5.53-5.61 (2H, brm), 6.86 (1H, tdd, $J=9.3, 3.7, 2.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, ddd, $J=18.1, 9.3, 4.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.02 (1H, s).

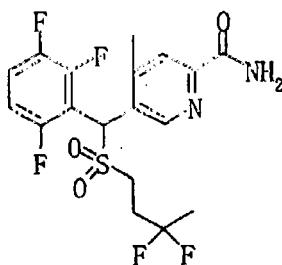
EM (m/z): 405 (M^+H).

10

Ejemplo 10

5-[[(3,3-Difluorobutil) sulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



Peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (1.0 ml)
 20 y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (10.0 mg, 0.00809 mmoles) se añadieron a un metanol (3.0 ml) solución de 5-[[(3,3-difluorobutil)tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (75.0 mg, 0.186 mmoles), y la mezcla se agitó a
 25 temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua

a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Después, los extractos resultantes se lavaron secuencialmente con carbonato ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso, 5 agua y solución salina saturada. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 2:3 10 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron. El sólido resultante se recrystalizó a partir de 2-propanol para dar el compuesto del título (57.8 mg, 0.133 mmoles, 72%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (3H, t, J=18.3Hz), 2.30-2.55 (5H, m), 3.18-3.36 (2H, m), 5.56 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.99 (1H, tdd, J=9.3, 3.9, 2.2Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.34 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3417, 1682, 1599, 1498, 1425, 1236, 1140, 1093, 895, 823, 729, 623, 598, 515, 482, 437.

pf: 165.0-166.0°C.

EM (m/z): 437 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor
25 teórico: C 49.54; H 3.93; F 21.77; N 6.42; S 7.35.

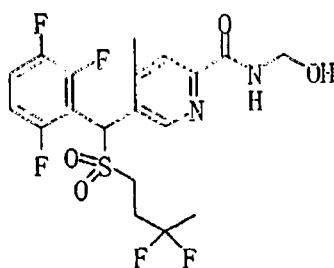
Valor observado: C 49.70; H 3.88; F 21.84; N 6.29; S 7.35.

Ejemplo 11

5-[[(3,3-Difluorobutil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil) metil]-

5

N- (hidroximetil) -4-metilpiridin-2-carboxamida



10

Formaldehído acuoso (37%, 0.107 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1N (0.022ml) se añadieron a a 1,2-dimetoxietano (5 ml) solución de 5-[[(3,3-difluorobutil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil) metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (192 mg, 0.440 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Acetato de etilo se añadió a la solución de reacción, y después la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5 N, agua y solución salina saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron. El sólido resultante se recrystalizó a partir de 2-propanol para dar el compuesto del título (120 mg, 0.258 mmoles, 59%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (3H, t, $J=18.4\text{Hz}$), 2.32-2.55 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.09 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.18-3.35 (2H, m), 5.01 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.93 (1H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23-7.33 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.83-8.91 (1H, brm), 9.34 (1H, s). IR (ATR) cm^{-1} : 3336, 1672, 1541, 1498, 1306, 1254, 1140, 1093, 1047, 991, 893, 833, 721, 563, 515, 496, 480, 434.

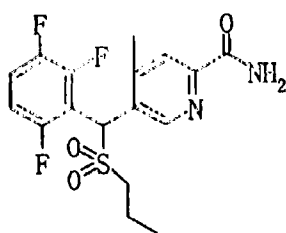
pf: 161.0-161.5°C.

EM (m/z): 467 (M^+H).

10 Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C 48.93; H 4.11; F 20.37; N 6.01; S 6.87. Valor observado: C 48.96; H 4.03; F 20.17; N 6.08; S 7.02.

Ejemplo 12

15 4-Metil-5-[(propilsulfonil)(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida



20 Bajo atmósfera de nitrógeno, sulfinato de propansodio (209 mg, 1.603 mmoles) se añadió a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de metansulfonato [6-(aminocarbonil)-4-metilpiridin-3-il](2,3,6-trifluorofenil)metilo (200 mg, 0.534 mmoles), y la mezcla se
25 agitó a 80°C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución

de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron. El residuo resultante se sometió cromatografía en gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (130 mg, 0.336 mmoles, 63%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.82-2.01 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 5.56 (1H, br s), 5.89 (1H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.37 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3413, 3149, 1693, 1637, 1602, 1550, 1494, 1419, 1382, 1348, 1319, 1245, 1205, 1132, 1083, 1016.

pf: 202-204°C.

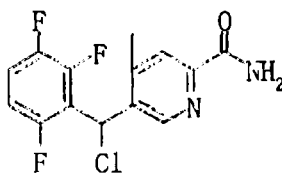
EM (m/z): 387 ($M^+ + H$).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 52.84; H 4.43; F 14.75; N 7.25; S 8.30. Valor observado: C 52.80; H 4.32; F 14.81; N 7.20; S 8.29.

Ejemplo de referencia 10

5-[Cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-

carboxamida



101

Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (1.59 M in hexano, 10 ml, 15.7 mmoles) se añadió por goteo sobre 10 minutos a un tolueno (150 ml) solución de 2-bromo-5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridina (5.0 g, 14.3 mmoles) a -72°C. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a -40°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó después durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a -72°C. El sistema se reemplazó con gas de dióxido de carbono. La mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se elevaba la temperatura to 0°C. Ácido clorhídrico 1N (17 ml) y agua se añadieron a la solución de reacción, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, a -7°C, trietilamina (4.0 ml, 28.5 mmoles) y cloroformiato de butilo (2.8 ml, 21.4 mmoles) se añadieron a un tetrahidrofurano (100 ml) solución del residuo resultante, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió solución de metanol amoniaco 7N (15 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida.

Se añadió agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con cloruro de amoniaco acuoso saturado y

solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con 2-propanol-hexano para dar el compuesto del título (1.5 g).

- 5 Los filtratos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (800 mg). Los dos productos se combinaron para dar el compuesto del título (2.3 g, 7.31 mmoles, 51%) como un polvo amarillo pálido.

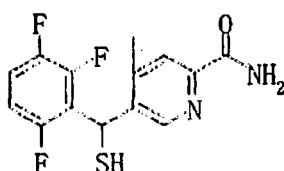
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 5.57 (1H, br s), 6.56 (1H, s), 6.85-6.93 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 9.06 (1H, s).

EM (m/z): 315 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo de referencia 11

15 5-[Mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil] 4-metilpiridina 2

carboxamida



- 20 Tioacetato de S-potasio (17.2 g, 151 mmoles) se añadió a una acetona (1 L) solución de 5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (39.5 g, 126 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró y después se concentró bajo
- 25 presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante,

seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después la solución se concentró bajo presión reducida.

- Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (152 ml, 152 mmoles) a un etanol (1 l) solución del residuo resultante bajo condiciones de enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Ácido clorhídrico 1N (160 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida.
- Se añadió agua (200 ml) al residuo resultante, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con diclorometano/hexano para dar el compuesto del título (33.5 g). Los filtratos se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílica por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.0 g). Los dos productos se combinaron para dar el compuesto del título (34.5 g, 110 mmoles, 88%) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, br s), 5.71 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83-6.90 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 8.96 (1H, s).

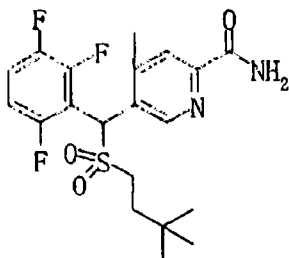
- EM (m/z): 313 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

164

Ejemplo 13

5-[[(3,3-Dimetilbutil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-
4-metilpiridin-2-carboxamida

5



10 Sulfonato de 3,3-dibutil-4-metilbenceno (296 mg, 1.15 mmoles) y carbonato de potasio (159 mg, 1.15 mmoles) se añadieron a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (300 mg, 0.961 mmoles) bajo condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

25 Tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (30 mg) y peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml) se añadieron a una solución del residuo resultante en un solvente combinado de metanol (4 ml) y acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de

reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, y después los extractos se lavaron secuencialmente con carbonato ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y
5 solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización
10 (hexano/acetato de etilo). Las fracciones obtenidas a partir de una porción de eluyente se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (24 mg, 0.0560 mmoles, 6%) como un polvo blanco.

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (9H, s), 1.63 (1H, td, $J=12.8$, 4.7Hz), 1.80 (1H, td, $J=12.8$, 4.7Hz), 2.38 (3H, s), 2.95-3.11 (2H, m), 5.58 (1H, br s), 5.91 (1H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.38 (1H, s).

20 IR (ATR) cm^{-1} : 3421, 3145, 2950, 1693, 1633, 1600, 1550, 1492, 1421, 1348, 1309, 1245, 1203, 1132, 1089.

pf: 143-144°C.

EM (m/z): 429 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

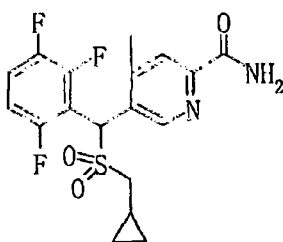
25 TOF-ESI-EM: 429.1440 (Valor calculado como

$C_{20}H_{24}F_3N_2O_3S$: 429.1460).

Ejemplo 14

5-[[(Ciclopropilmetil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]- 4-metilpiridin-2-carboxamida

5



Bajo atmósfera de nitrógeno,
10 (bromometil)ciclopropano (101 mg, 0.75 mmoles) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de
15 Referencia 11, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, y después la mezcla se lavó con agua y después con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después los filtratos se
20 concentraron bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en metanol (6 ml), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (62 mg, 0.05 mmoles), y después la mezcla se agitó a
25 temperatura ambiente durante 20 horas. Acetato de etilo y

agua se añadieron a la mezcla de reacción. Subsecuentemente, acetato de etilo y metanol se destilaron bajo presión reducida, después acetato de etilo se añadió al residuo, y la mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso.

- 5 La capa orgánica resultante se lavó con 10% tiosulfato de sodio acuoso y después con solución salina saturada. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después los filtratos se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía
- 10 sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 1:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol, y después se filtró para dar el compuesto del título (131 mg, 0.33 nmoles, 66%) como un sólido blanco.

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.13-0.26 (1H, m), 0.34-0.44 (1H, m), 0.68-0.80 (2H, m), 1.11-1.23 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J=14.2$, 8.1Hz), 3.16 (1H, dd, $J=14.2$, 6.4Hz), 5.58 (1H, br s), 6.03 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.20-7.29 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 9.46 (1H,
- 20 t, $J=2.2\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 3413, 3153, 1693, 1603, 1495, 1421, 1348, 1319, 1246, 1134.

EM (m/z): 399 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

pf: 222-223°C.

- 25 Análisis elemental: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C

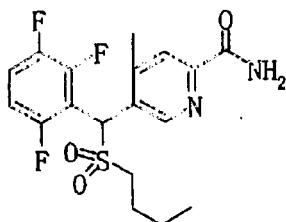
54.27; H 4.30; F 14.31; N 7.03; S 8.05. Valor observado: C 54.77; H 4.21; F 14.48; N 7.15; S 8.22.

Ejemplo 15

5-[(Butilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-

5

metilpiridin-2-carboxamida



10 Bajo atmósfera de nitrógeno, 1-bromobutano (103 mg, 0.75 mmoles) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorophenyl)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.50 mmoles) obtenido
15 en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua y después con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después los filtratos se
20 concentraron bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en metanol (6 ml), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (62 mg, 0.05 mmoles), y después la mezcla se agitó a
25 temperatura ambiente durante 20 horas.

Acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción. Subsecuentemente, acetato de etilo y metanol se destilaron bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añadió al residuo. La mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso. La capa orgánica resultante se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% y después con solución salina saturada. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después los filtratos se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 1:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y después se filtró para dar el compuesto del título (146 mg, 0.36 mmoles, 73%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.39-1.50 (2H, m), 1.73-1.96 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.95-3.14 (2H, m), 5.56 (1H, br s), 5.89 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.37 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 3415, 3157, 1693, 1601, 1495, 1417, 1317, 1246, 1132, 987.

EM (m/z): 401 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

pf: 203-204°C.

Análisis elemental: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C

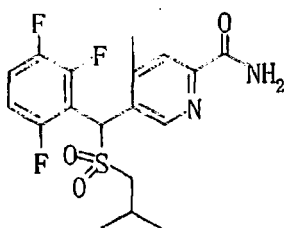
53.99; H 4.78; F 14.23; N 7.00; S 8.01. Valor observado: C 53.82; H 4.69; F 14.52; N 6.94; S 8.22.

Ejemplo 16

5-[(Isobutilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-

5

metilpiridin-2-carboxamida



10 Bajo atmósfera de nitrógeno, 1-bromo-2-metilpropano (103 mg, 0.75 mmoles) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua y después con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después los filtratos se concentraron bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en metanol (6 ml), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (62 mg, 0.05 mmoles), y después la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 19 horas. Acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción. Subsecuentemente, acetato de etilo y metanol se destilaron bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añadió al residuo.

- 5 La mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso. La capa orgánica resultante se lavó con 10% tiosulfato de sodio acuoso y después con solución salina saturada. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y luego los filtratos se
- 10 concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 11:9 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y después se filtró
- 15 para dar el compuesto del título (77 mg, 0.19 mmoles, 38%) como un sólido blanco.

H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.09 (3H, d, J=6.9Hz), 1.14 (3H, d, J=6.6Hz), 2.37 (3H, s), 2.38-2.48 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 2.99 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 5.56 (1H, br s), 5.87 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.37 (1H, t, J=2.0Hz).

20

IR (AIR) cm⁻¹: 3417, 3157, 1693, 1603, 1495, 1421, 1344, 1304, 1134, 987.

EM (m/z): 401 (M.+H).

25 pf: 240-241°C.

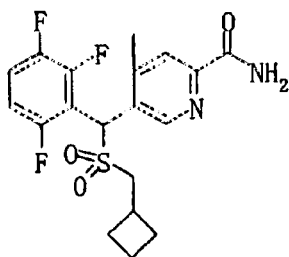
112

Análisis elemental: $C_{18}H_{19}F_3N_2O_3S$: Valor teórico: C 53.99; H 4.78; F 14.23; N 7.00; S 8.01. Valor observado: C 53.90; H 4.76; F 13.97; N 7.01; S 7.89.

Ejemplo 17

5 5-[[(Ciclobutilmetil) sulfonil] (2,3,6- trifluorofenil)metil]- 4-metilpiridin-2-carboxamida

10



Bajo atmósfera de nitrógeno, (bromometil)ciclobutano (112 mg, 0.75 mmoles) y carbonato de potasio (104 mg, 0.75 mmoles) se añadió a temperatura ambiente a una N,N-dimetilformamida (5 ml) solución de 5-
15 [mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Acetato de etilo se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se
20 lavó con agua y después con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después los filtratos se concentraron bajo presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en metanol (6
25 ml), seguido por la adición de peróxido de hidrógeno acuoso

al 31% (3 ml) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (62 mg, 0.05 mmoles), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción. Subsecuentemente, acetato de etilo y metanol se destilaron bajo presión reducida, y después acetato de etilo se añadió al residuo. La mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso. La capa orgánica resultante se lavó con 10% tiosulfato de sodio acuoso y después con solución salina saturada. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y después los filtratos se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 3:2 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y después se filtró para dar el compuesto del título (86 mg, 0.21 mmoles, 42%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.73-2.08 (4H, m), 2.16-2.29 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.88-3.01 (1H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 5.58 (1H, br s), 5.82 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.87 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.36 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

IR (ATR) cm^{-1} : 3419, 3153, 1693, 1603, 1495, 1421, 1308, 1132, 985.

EM (m/z): 413 (M⁺+H).

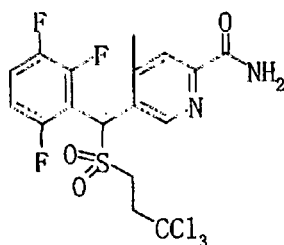
pf: 214-215°C.

Análisis elemental: C₁₉H₁₉F₃N₂O₃S: Valor teórico: C 55.33; H 4.64; F 13.82; N 6.79; S 7.77. Valor observado: C 55.11; H 4.56; F 13.94; N 6.81; S 7.88.

Ejemplo 18

4-Metil-5-[[(3,3,3-tricloropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina 2-carboxamida

10



15

20

25

3-Bromo-1,1,1-tricloropropano (148 µl, 1.15 mmoles) y carbonato de potasio (159 mg, 1.15 mmoles) se añadieron a una N,N-dimetilformamida (7 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (300 mg, 0.961 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (30

mg) y peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml) se añadieron a una solución del residuo resultante en un solvente combinado de metanol (4 ml) y acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de
 5 reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, y después los extractos se lavaron secuencialmente con carbonato ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y después se
 10 concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo), para dar el compuesto del título (141 mg, 0.288 mmoles, 30%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 3.14-3.31
 15 (2H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 5.57 (1H, br s), 5.97 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.23-7.34 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 9.34 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3453, 3297, 3239, 1698, 1666, 1581, 1548, 1490, 1417, 1322, 1257, 1241, 1199, 1168, 1132.

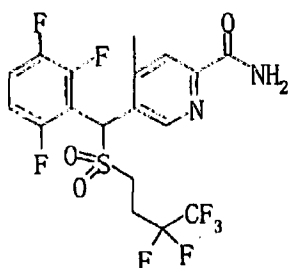
20 pf: 173-175°C.

EM (m/z): 489 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 41.69; H 2.88; Cl 21.72; F 11.64; N 5.72; S 6.55. Valor observado: C 41.83; H 2.80; Cl 21.22; F 11.44; N 5.70;
 25 S 6.54.

Ejemplo 194-Metil-5-[[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

5



4-Yodo-1,1,1,2,2-pentafluorobutano (316 mg, 1.15 mmoles) y carbonato de potasio (159 mg, 1.15 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una N,N-dimetilformamida (7 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (300 mg, 0.961 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, y después los extractos se lavaron secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (30 mg) y peróxido de hidrógeno al 30% (5 ml) se añadieron a una solución del residuo resultante en un solvente combinado de metanol (5 ml) y acetato de etilo

(5 ml), y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo, y después los extractos se lavaron secuencialmente con carbonato
 5 ácido de sodio saturado acuoso, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en
 10 columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (345 mg, 0.704 mmoles, 72%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 2.53-
 15 2.73 (2H, m), 3.21-3.39 (2H, m), 5.58 (1H, br s), 5.96 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 9.31 (1H, s).

IR (AIR) cm⁻¹: 3413, 1697, 1635, 1602, 1550, 1494, 1419, 1324, 1253, 1203, 1184, 1137, 1124, 1058.

20 pf: 155-156°C.

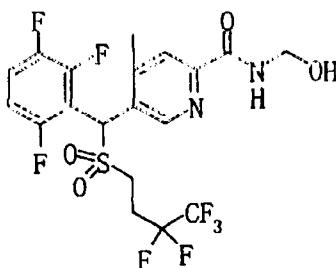
EM (m/z): 491 (M⁺+H).

Análisis elemental: C₁₈H₁₄FaN₂O₃S: Valor teórico: C 44.09; H 2.88; F 30.99; N 5.71; S 6.54. Valor observado: C 44.22; H 2.81; F 30.81; N 5.71; S
 25 6.10.

Ejemplo 20

N-(Hidroximetil)-4-metil-5-[[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

5



Se añadieron formaldehído acuoso al 37% (119 μ l) y
 10 1N aqueous sodium hydroxide (50 μ l, 0.050 mmoles) a un éter
 dimetílico de etilenglicol (7 ml) solución de 4-metil-5-
 [[(3,3,4,4,4-pentafluorobutil) sulfonil] (2,3,6-
 trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida (240 mg, 0.489
 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 15 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido
 por extracción con acetato de etilo, y después la capa
 orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa
 orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio
 anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El
 20 residuo resultante se sometió a cromatografía en columna
 sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de
 etilo) para dar el compuesto del título (214 mg, 0.411
 mmoles, 84%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, a), 2.53-2.72
 25 (2H, m), 3.14 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.21-3.39 (2H, m), 4.99-5.03

(2H, m), 5.96 (1H, s), 6.99-7.06 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 9.30 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3340, 1652, 1602, 1515, 1498, 1444, 1421, 1334, 1303, 1249, 1193, 1141, 1093, 1058.

5 pf: 126-128°C.

EM (m/z): 521 ($M^+ + H$).

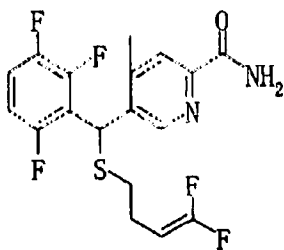
Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C 43.85; H 3.10; F 29.21; N 5.38; S 6.16. Valor observado: C 43.60; H 3.01; F 29.08; N 5.17; S 6.19.

10

Ejemplo 21

4-Metil-5-[(4,4-difluoro-3-buteniltio)(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

15



20

25

Carbonato de potasio (83 mg, 0.6 nmoles) se añadió a una N,N-dimetilformamida (3.0 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.5 nmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 4-bromo-1,1-difluoro-1-buteno (94 mg, 0.55 nmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua to la mezcla, seguido por extracción con acetato de etilo. La solución se lavó con agua y solución salina saturada, se secó y después se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para dar el compuesto del título (132 mg, 0.328 mmoles, 66%) como un cristal tipo aguja.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) .3: 9.05 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.90 (1H, br), 7.11 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.60 (1H, br), 5.59 (1H, s), 4.20 (1H, td, $J=8.0$, 24.8Hz), 2.60 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.32 (2H, m) .

IR (AIF) cm^{-1} : 1749, 1693, 1492, 1245, 977, 829.

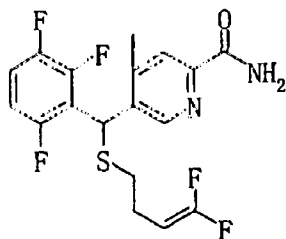
- 10 EM (m/z): 403 ($\text{M}^+ + \text{H}$) .

pf: 97-98°C.

Ejemplo 22

4-Metil-5-[(4,4-difluoro-3-butenilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

15



- Metanol (6 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml) se añadieron a 4-metil-5-[(4,4-difluoro-3-buteniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida (129 mg, 0.32 mmoles) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido por extracción con acetato de etilo. Los extractos
- 20
- 25

se lavaron con agua, tiosulfato de sodio acuoso y solución salina saturada, y después se secó. La solución se concentró bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con etanol para dar el compuesto del título (108 mg, 0.249 mmoles, 78%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, br), 7.28 (1H, m), 6.99 (1H, m), 5.91 (1H, s), 5.60 (1H, br), 4.26 (1H, tdd, $J=7.8, 1.6, 24.2\text{Hz}$), 3.2-3.0 (2H, m), 2.65-2.50 (2H, m), 2.34 (3H, s).

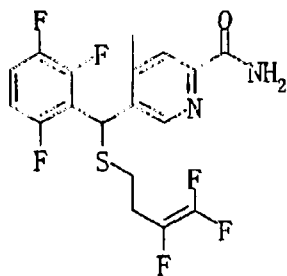
IR (ATR) cm^{-1} : 3430, 1693, 1493, 1417, 1246, 978, 517. EM (m/z): 403 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

pf: 179-181°C.

Análisis elemental: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$: Valor teórico: C 49.26; H 3.56; N 6.38; S 7.31; F 21.64. Valor observado: C 49.28; H 3.38; N 6.31; S 7.24; F 21.63.

Ejemplo 23

4-Metil-5-[(3,4,4-trifluoro-3-buteniltio)(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida



20

Carbonato de potasio (83 mg, 0.6 mmoles) se añadió a a dimetilformamida (3.0 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (156 mg,

25

0.5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 4-bromo-1,1,2-trifluoro-1-butene (104 mg, 0.55 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó con agua y solución salina saturada. La solución se secó, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (181 mg, 0.431 mmoles, 86%) como un aceite.

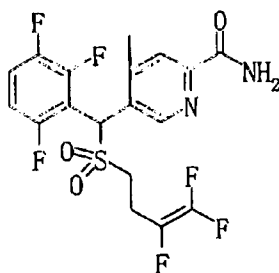
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.03 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.86 (1H, br), 7.09 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.05 (1H, br), 5.60 (1H, s), 2.74 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.32 (3H, s).

EM (m/z): 421 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 24

4-Metil-5-[(3,4,4-trifluoro-3-butenilsulfonil)(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

20



Metanol (6 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (3 ml) se añadieron a 4-metil-5-[(3,4,4-

trifluoro-3-buteniltio) (2,3,6-trifluorofenil)metilpiridin-2-carboxamida (180 mg, 0.43 mmoles) y tetrahidrato de heptamolibdato de hexaamonio (30 mg), y la mezcla se agitó a

5 temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido por extracción con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, tiosulfato de sodio acuoso y solución salina saturada, y después se secó. La solución se

10 concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1). El residuo se cristalizó además a partir de etanol para dar el compuesto del título (79 mg, 0.175 mmoles,

15 40%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.86 (1H, br), 7.28 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.93 (1H, s), 5.58 (1H, br), 3.35-3.2 (2H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 2.38 (3H, s).

20 IR (AIR) cm^{-1} : 3407, 1803, 1697, 1493, 1236, 1140, 991, 817. EM (m/z): 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

pf: 170-172°C.

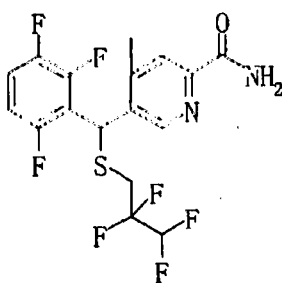
Análisis elemental: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 47.79; H 3.12; F 25.20; N 6.19; S 7.09.

25 Valor observado: C 47.82; H 3.05; F 25.23; N 6.13; S

7.46.

Ejemplo 25**4-Metil-5-[(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio) (2,3,6-trifluorofenil) metil]piridin-2-carboxamida**

5



10 Monohidrato de hidróxido de litio (71 mg, 1.7 mmoles) disuelto en agua (3 ml) se añadió a un tetrahidrofurano (6 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (467 mg, 1.5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y 3-yodo-
 15 1,1,2,2-tetrafluoropropano (363 mg, 1.5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

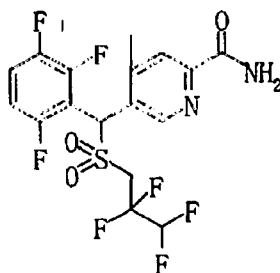
Se añadió cloruro de amonio acuoso se añadió a la mezcla, seguido por extracción con acetato de etilo. La solución se lavó con agua y solución salina saturada, se secó
 20 y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar una mezcla aproximada de 3:1 mezcla de aceite del compuesto del título y 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida.

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.01 (1H,

s), 7.88 (1H, s), 7.14 (1H, m), 6.90 (1H, m), 5.93 (1H, tt, J=3.2, 53.6Hz), 5.86 (1H, s), 3.10-2.97 (2H, m), 2.36 (3H, s).

Ejemplo 26

5 4-Metil-5-[(2,2,3,3-tetrafluoropropilsulfonil) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida



10

Ácido meta-cloroperbenzoico (243 mg, 1.4 mmoles) se añadió a un diclorometano (4.0 ml) solución de una mezcla que contenía 4-metil-5-[(2,2,3,3-tetrafluoropropiltio) (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida (300 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió más ácido meta-cloroperbenzoico (40 mg), y la mezcla se agitó durante 17 horas. Tiosulfato de sodio acuoso se añadió a la mezcla, seguido por extracción con acetato de etilo. La solución se lavó con carbonato ácido de sodio saturado acuoso y solución salina saturada, se secó y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (93 mg, 0.203 mmoles, 14%). El producto resultante se cristalizó a partir

15

20

25

de isopropanol-diclorometano.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.01 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.06 (1H, tt, $J=3.6$, 53.2Hz), 5.62 (1H, s), 3.83-3.71 (2H, m), 2.39 (3H, s). IR (ATR) cm^{-1} : 1697, 1496, 1336, 1234, 1103, 831.

EM (m/z): 459 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

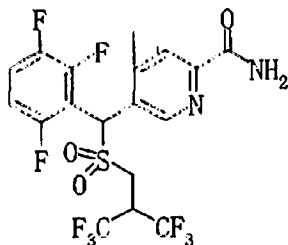
pf: 160-161°C.

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 44.55; H 2.86; F 29.01; N 6.11; S 7.00. Valor observado: C 44.81; H 2.74; F 28.74; N 6.23; S 6.96.

Ejemplo 27

4-Metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[[(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida

15



2-(Yodometil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano (337 mg, 1.15 nmol) y carbonato de potasio (159 mg, 1.15 mmoles) se añadieron a una N,N-dimetilformamida (7 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (300 mg, 0.961 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción,

seguido por extracción con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo
5 presión reducida.

Bajo condiciones enfriadas con hielo, peróxido de hidrógeno al 30% (1.1 ml) se añadió a una solución de ácido fórmico (5 ml) del residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la
10 solución de reacción, y el precipitado sólido se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El
15 residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (110 mg, 0.216 mmoles, 23%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.43-3.56
20 (2H, m), 3.30-3.91 (1H, m), 5.60 (1H, br s), 6.01 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 9.27 (1H, s).

IR (AIR) cm^{-1} : 3428, 3153, 1695, 1635, 1602, 1550, 1494, 1421, 1380, 1344, 1322, 1290, 1240, 1220, 1197, 1153,
25 1132, 1099, 1060.

pf: 194-196°C.

EM (m/z): 509 (M⁺+H).

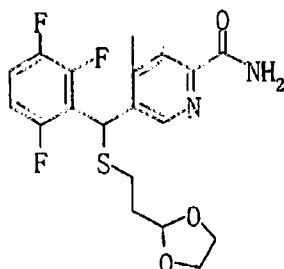
TOF-ESI-EM: 509.0536 (Valor calculado como C₁₈H₁₄F₃N₂O₃: 509.0581).

5

Ejemplo de referencia 12

5-[[[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

10



15

20

25

Bajo atmósfera de argón, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (0.207 ml, 1.76 mmoles), y después carbonato de potasio (243 mg, 1.76 mmoles) se añadieron a 0°C a una N,N-dimetilformamida (10 ml) solución de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (500 mg, 1.60 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, seguido por adición secuencial de acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna

sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (434 mg, 1.05 mmoles, 66%) como un sólido blanco.

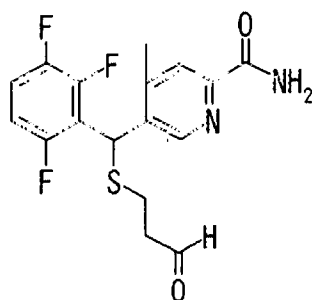
5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.59-2.73 (2H, m), 3.81-3.98 (4H, m), 4.94 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 5.55 (1H, s), 5.59 (1H, s), 6.84 (1H, tdd, $J=9.3$, 3.9, 2.2Hz), 7.09 (1H, ddd, $J=18.1$, 9.3, 4.9Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, s), 9.06 (1H, s).

10 EM (m/z): 413 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo de referencia 13

4-Metil-5-[[(3-oxopropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-carboxamida

15



20

Agua (1.5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml) se añadieron a una solución en 1,4-dioxano (4 ml) de 5-[[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (430 mg, 1.04 mmoles), y la mezcla se agitó a

25

temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua

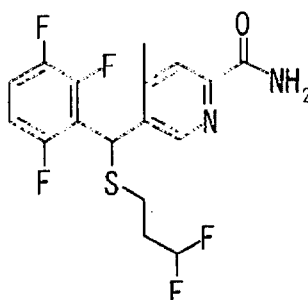
a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. Los extractos resultantes se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, y luego se
5 concentraron. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml), seguido por la adición de agua (1.5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1.5 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió solución salina saturada
10 a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. Los extractos resultantes se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron. El residuo resultante se sometió a
15 cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización usando hexano: acetato de etilo = 1:2 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (188 mg, 0.511 mmoles, 49%) como un amorfo blanco.

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.76-2.88 (4H, m), 5.56 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.86 (1H, tdd, $J=9.3, 3.9, 2.2\text{Hz}$), 7.10 (1H, ddd, $J=18.7, 9.3, 5.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.75 (1H, s).

25 MS (m/z): 369 (M^++H).

Ejemplo 28**5-[[(3,3-Difluoropropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida**

5



Bajo atmósfera de argón, trifluoruro de
 10 dietilamino azufre (0.338 ml, 2.56 mmoles) se añadió a
 una solución en diclorometano (3 ml) de 4-metil-5-[[(3-
 oxopropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]piridin-2-
 carboxamida (188 mg, 0.511 mmoles), y luego la mezcla
 se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La
 15 solución de reacción se diluyó con diclorometano, y
 luego se vertió en agua helada. La mezcla resultante
 se hizo alcalina con carbonato ácido de sodio acuoso
 saturado. La capa orgánica se separó, y luego se lavó
 con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, agua y
 20 solución salina saturada. La capa orgánica se secó
 sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo
 resultante se sometió a cromatografía en columna sobre
 gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de
 etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones
 25 resultantes se concentraron para dar el compuesto del

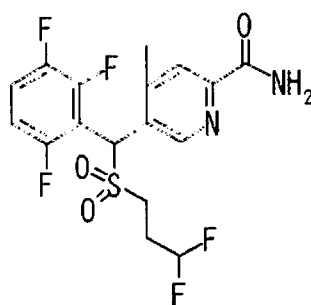
título (130 mg, 0.333 mmoles, 65%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.06-2.21 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.61-2.82 (2H, m), 5.51-5.60 (2H, brm), 5.91 (1H, tt, $J=56.3$, 4.1Hz), 6.87 (1H, tdd, $J=9.3$, 3.9, 2.2Hz), 7.12 (1H, ddd, $J=18.0$, 9.3, 4.9Hz), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.02 (1H, s). MS (m/z): 391 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Ejemplo 29

10 5-[[(3,3-Difluoropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



Peróxido de hidrógeno acuoso al 31% (2.0 ml) y heptamolibdato de hexamonio tetrahidratado (30.0 mg, 0.0243 mmoles) se añadieron a una solución en metanol (6 ml) de 5-[[(3,3-difluoropropil)tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (130 mg, 0.217 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se concentró a

aproximadamente la mitad de volumen bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante. La mezcla se lavó secuencialmente con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano: acetato de etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron. El sólido resultante se recrystalizó a partir de 2-propanol para dar el compuesto del título (76.3 mg, 0.181 mmoles, 54%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31-2.56 (2H, m), 3.14-3.33 (2H, m), 5.56 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.05 (1H, tt, $J=55.9$, 3.7Hz), 6.97-7.04 (1H, m), 7.23-7.33 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3417, 1697, 1602, 1496, 1412, 1325, 1311, 1248, 1205, 1134, 1115, 1065, 1045, 985, 914, 831, 725, 654, 629, 617, 573, 523, 471, 409.

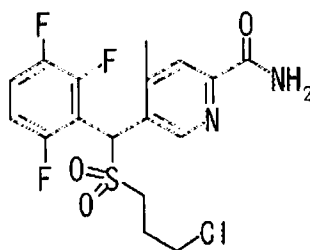
p.f.: 191.5-192.0°C.

MS (m/z): 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 48.34; H 3.58; F 22.49; N 6.63; S 7.59. Valor observado: C 48.42; H 3.40; F 22.55; N 6.60; S 7.61.

Ejemplo 30**5-[[(3-Cloropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida**

5



1-Bromo-3-cloropropano (190 μ l, 1.92 mmoles) y carbonato de potasio (266 mg, 1.92 mmoles) se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (7 ml) de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (500 mg, 1.60 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 11, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida.

Heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (30 mg) y 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (4 ml) se añadieron a una solución del residuo resultante en un solvente combinado de metanol (4 ml) y acetato de etilo (4 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y luego los extractos se lavaron secuencialmente con carbonato

ácido de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se
 5 sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (420 mg, 0.998 nmoles, 62%) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.27-2.42 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.12-3.33 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.57 (1H, br s), 5.92 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 9.34 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3411, 1693, 1637, 1602, 1550, 1496, 1419, 1346, 1324, 1303, 1245, 1205, 1130, 1014.

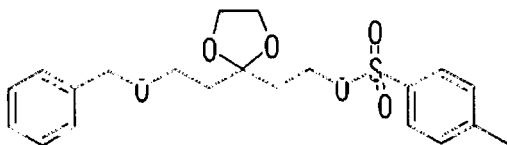
p.f. 197-199°C.

15 MS (m/z): 421 (M^+H).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 48.52; H 3.83; Cl 8.42; F 13.54; N 6.66; S 7.62. Valor observado: C 48.479; H 3.67; Cl 8.44; F 13.49; N 6.56; S 7.56.

Ejemplo de referencia 14

20 2-[2-[2-(Benciloxi)etil]-1,3-dioxolan-2-il]etil-4-metilbencensulfonato



25 Cloruro de p-toluensulfonilo (720 mg, 3.77 nmoles)

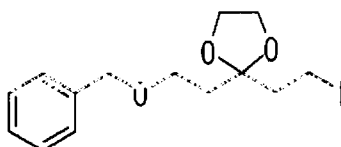
se añadió a 0°C a una solución en diclorometano (20 ml) de 2-[2-[2-(benciloxi)etil]-1,3-dioxolan-2-il]etanol (730 mg, 2.90 mmoles), trietilamina (0.605 ml, 4.35 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (35.4 mg, 0.290 mmoles), y la mezcla
 5 se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, seguida por la adición de trietilamina (0.100 ml, 0.719 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (100 mg, 0.524 mmoles), y luego la mezcla se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a aproximadamente la mitad de volumen bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con agua y solución salina saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y
 15 luego se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 3:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (979 mg, 2.41 mmoles, 83%)
 20 como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.89 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.07 (2H, t, J=7.3Hz), 2.43 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.85-3.89 (4H, m), 4.14 (2H, t, J=7.3Hz), 4.45 (2H, s), 7.27-7.37 (7H, m), 7.78 (2H, d, J=8.3Hz).

25 MS (m/z): 407 (M⁺+H).

Ejemplo de referencia 15**2-[2-(Benciloxi)etil]-2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano**

5



2-[2-[2-(Benciloxi)etil]-1,3-dioxolan-2-il]etil-4-metilbencensulfonato (750 mg, 1.85 mmoles) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (10 ml), seguido por la adición de yoduro de sodio (1.11 g, 7.40 mmoles), y después la mezcla se agitó a 60°C. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y luego la mezcla se lavó secuencialmente con tiosulfato de sodio acuoso, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 6:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (613 mg, 1.69 mmoles, 91%) como un aceite incoloro.

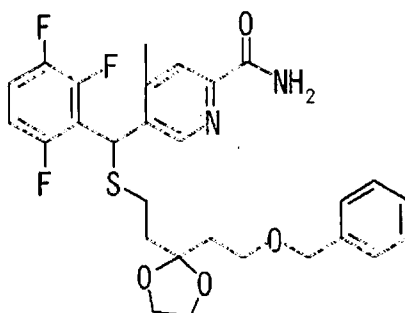
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.94 (2H, t, J=6.7Hz), 2.28-2.35 (2H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.7Hz), 3.92-3.94 (4H, m), 4.49 (2H, s), 7.26-7.38 (5H, m).

MS (m/z): 363 ($M^+ + H$).

Ejemplo de referencia 16

5-[[[2-[2-[2-(Benciloxi)etil]-1,3-dioxolan-2-il]etil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-

carboxamida



Bajo atmósfera de argón, carbonato de potasio (46.1 mg, 0.334 mmoles) se añadió a 0°C a una solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (94.8 mg, 0.304 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 11 y 2-[2-(benciloxi)etil]-2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano (110 mg, 0.304 mmoles), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, seguida por la adición secuencial de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución salina saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo = 2:3 como el eluyente. Las

fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (134 mg, 0.245 mmoles, 81%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.89-2.04 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.54-2.69 (2H, m), 3.53 (2H, t, J=6.8Hz), 3.86-3.91 (4H, m), 4.47 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.78-6.86 (1H, m), 7.07 (1H, ddd, J=18.1, 9.0, 4.9Hz), 7.25-7.36 (5H, m), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, s), 9.04 (1H, s).

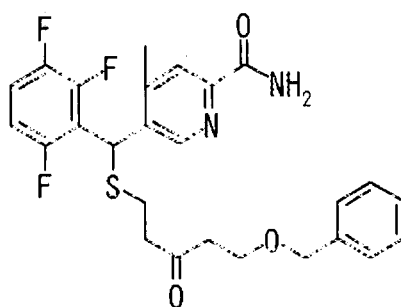
MS (m/z): 547 (M⁺+H).

10

Ejemplo de referencia 17

5-[[[5-(Benciloxi)-3-oxopentil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



Agua (2.0 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2.0 ml) se añadieron a una solución en dioxano (10 ml) de 5-[[[2-[2-(benciloxi)etil]-1,3-dioxolan-2il]etil]to](2,,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (733 mg, 1.34 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió solución salina saturada a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y solución salina

saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 1:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (557 mg, 1.11 mmoles, 83%) como un aceite incoloro.

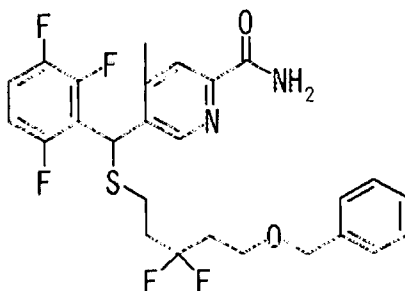
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.66 (2H, td, $J=6.1, 1.5$ Hz), 2.73-2.92 (4H, m), 3.71 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 4.49 (2H, s), 5.53 (1H, br s), 5.61 (1H, s), 6.83 (1H, tdd, $J=9.3, 3.37, 2.2$ Hz), 7.08 (1H, ddd, $J=18.1, 9.3, 5.1$ Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, s), 9.03 (1H, s).

MS (m/z): 503 ($M^+ + H$).

Ejemplo de referencia 18

5-[[[2-(Benciloxi)-3,3-difluoropentil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

20



25

Bajo atmósfera de argón, en un recipiente de

polietileno (FEP), trifluoruro de dietilamino azufre (1.31 ml, 9.94 mmoles) se añadió a 0°C a una solución en diclorometano (6 ml) de 5-[[[5-(benciloxi)-3-oxopentil]tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-

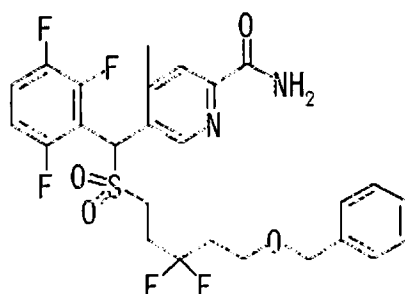
- 5 metilpiridin-2-carboxamida (500 mg, 0.994 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, y luego se vertió en agua helada. La mezcla resultante se hizo alcalina con carbonato
- 10 ácido de sodio acuoso saturado, y luego se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna
- 15 sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 3:2 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (166 mg, 0.316 mmoles, 32%) como un aceite amarillo.

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.09-2.23 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.65-2.77 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 5.49-5.58 (2H, brm), 6.80-6.88 (1H, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.26-7.39 (5H, m), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 9.02 (1H, s).

- 25 MS (m/z): 525 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo de referencia 195-[[[5-(Benciloxi)-3,3-difluoropentil]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

5



31% de Peróxido de hidrógeno acuoso (15.0 ml) y
 10 heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (300 mg, 0.243
 mmoles) se añadieron a una solución en metanol (60 ml) de
 5-[[[5-(benciloxi)-3,3-difluoropentil]tio](2,3,6-
 trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (1.62
 g, 3.09 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura
 15 ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se
 enfrió a 0°C, seguida por la adición de agua, y después la
 mezcla se hizo alcalina con carbonato ácido de sodio
 acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con
 acetato de etilo, y luego los extractos se lavaron
 20 secuencialmente con tiosulfato de sodio acuoso, agua y
 solución salina saturada. La solución se secó sobre
 sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante
 se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice
 usando hexano:acetato de etilo = 1:1 como el eluyente.
 25 Las fracciones resultantes se concentraron para dar el

compuesto del título (1.11 g, 1.99 mmoles, 64%) como un amorfo blanco.

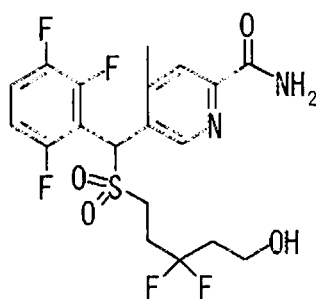
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13-2.26 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.64 (2H, m), 3.19-3.37 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 5.58 (1H, br s), 5.91 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.21-7.37 (6H, m), 7.84 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (m/z): 557 (M^+H).

Ejemplo de referencia 20

10 5-[[(3,3-Difluoro-5-hidroxipentil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



20

25

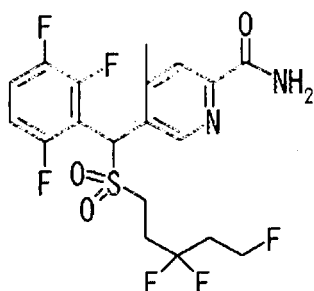
10% De carbón sobre paladio (50% p/p de H_2O , 600 mg) se añadió a una solución en etanol (30 ml) de 5-[[5-(benciloxi)-3,3-difluoropentil]sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (1.11 g, 2.01 mmoles), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. El catalizador se filtró, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se

repitió el mismo procedimiento 4 veces. Después, el residuo resultante se disolvió en etanol (30 ml), seguido por la adición de carbón en paladio al 10% (50% p/p de H₂O, 800 mg), y la mezcla se agitó bajo
5 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se filtró, y luego el solvente se destiló. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró. El residuo resultante
10 se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 1:4 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron para dar el compuesto del título (487 mg, 1.05 mmoles, 52%) como un amorfo
15 blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.09-2.22 (2H, m), 2.36-2.61 (5H, m), 3.22-3.99 (2H, m), 3.85 (2H, q, J=5.6Hz), 5.61 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.95-7.03 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, s),
20 9.34 (1H, s).

IR (ATR) cm⁻¹: 3458, 3356, 1680, 1601, 1572, 1495, 1419, 1315, 1244, 1134, 987, 922, 814, 725, 490.

HRMS (m/z): 467.10219 (valor calculado como
25 C₁₉H₂₀F₅N₂O₄S: 467.10639).

Ejemplo 31**4-Metil-5-[[(3,3,5-trifluoropentil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil) metil] piridin-2-carboxamida**

Trifluoruro de dietilamino azufre (0.0467 ml, 0.354
 10 nmoles) se añadió a 0°C a una solución diclorometano (2 ml)
 de 5-[[(3,3-difluoro-5-hidroxipentil) sulfonil] (2,3,6-
 trifluorofenil) metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (110 mg,
 0.236 nmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua
 15 helada, y luego se extrajo con acetato de etilo. Los
 extractos se lavaron con agua y solución salina saturada, se
 secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El
 residuo resultante se sometió a cromatografía en columna
 sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de
 20 etilo = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se
 concentraron. El sodio resultante se recristalizó a partir
 de isopropanol para dar el compuesto del título (8.0 mg,
 0.0171 nmoles, 7%) como un sólido blanco.

¹H-FMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.22-2.61 (4H, m), 2.57
 25 (3H, s), 3.21-3.38 (2H, m), 4.62 (2H, dt, J=46.9, 5.6Hz),

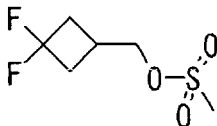
5.61 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.95-7.04 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.34 (1H, s).

HPMS (m/z): 469.09851 (calculado como $C_{19}H_{19}F_6N_2O_3S$: 469.10206).

5

Ejemplo de referencia 21

Metansulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo



Bajo atmósfera de nitrógeno, etanol (0.144 ml) y
 10 trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino acufre (5.61 ml, 30.4
 mmoles) se añadieron a 0°C a una solución en diclorometano
 (60 ml) de 3-oxociclobutancarboxilato de etilo (1.73 g, 12.17
 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 17 horas, se vertió en carbonato ácido de
 15 sodio acuoso saturado enfriado a 0°C, y luego la mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de
 reacción se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se
 lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, y después con
 solución salina saturada. La capa orgánica resultante se
 20 secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego los
 filtrados se concentraron bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de argón, una solución en
 tetrahidrofurano de hidruro de litio aluminio (1.00 M, 26.8
 ml, 26.8 mmoles) se añadió a -50°C a una solución en
 25 tetrahidrofurano (50 ml) del residuo resultante, y la mezcla

de reacción se agitó a -30°C durante 1 hora. Subsecuentemente, la temperatura de la mezcla se elevó a -10°C , y la mezcla se agitó durante 1 hora. Sulfato de sodio acuoso saturado (3 ml), y luego éter dietílico (30 ml), se
5 añadieron a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y luego la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró mediante Celite, y los filtrados se concentraron bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de
10 metansulfonilo (1.41 ml, 18.3 mmoles), y luego trietilamina (5.09 ml, 36.5 mmoles) se añadieron a 0°C a una solución en diclorometano (40 ml) del residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado,
15 carbonato ácido de sodio acuoso saturado y después con solución salina saturada. Subsecuentemente, la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y luego los filtrados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice por
20 vaporización usando hexano:diclorometano = 2:3 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.44 g, 7.19 mmoles, 59%) como un aceite incoloro.

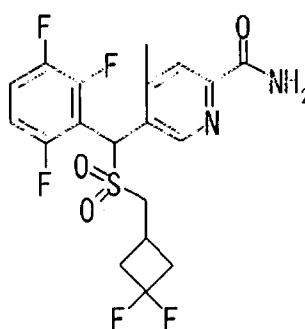
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34-2.50 (2H, m), 2.51-
25 2.65 (1H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.04 (3H, s), 4.27 (2H, d,

J=6.6Hz).

Ejemplo 32

5-[[[(3,3-Difluorociclobutil)metil]sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

5



10

Bajo atmósfera de nitrógeno, metansulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (120 mg, 0.60 mmoles) y carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 5-[mercapto(2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-

15

metilpiridin-2-carboxamida (156 mg, 0.50 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 11, y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica resultante se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después los filtrados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 3:2 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida.

25

Metanol (3 ml), peróxido de hidrógeno acuoso al 31%

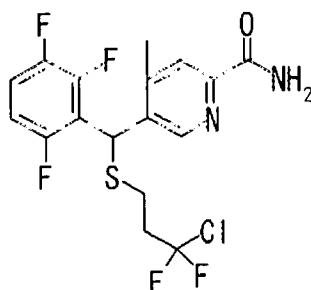
(3 ml) y heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (62 mg, 0.05 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente a una solución en acetato de etilo (3 ml) del residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas.

- 5 Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso al 10%, y luego con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Luego los filtrados se
- 10 concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización usando hexano:acetato de etilo = 1:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con un
- 15 solvente combinado de 2-propanol y hexano, y luego se filtró para dar el compuesto del título (11 mg, 0.025 mmoles, 5%) como un sólido blanco.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35-2.57 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.73-2.99 (3H, m), 3.19 (1H, dd, $J=13.2$, 7.3Hz), 3.30 (1H, dd, $J=13.2$, 7.6Hz), 5.59 (1H, br s), 5.88 (1H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23-7.33 (1H, m), 7.85 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 9.31 (1H, s).

p.f. 205-207°C.

- 25 HPMS (m/z): 449.09860 (calculado como $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 449.09583).

Ejemplo 33**5-[[(3-Cloro, 3,3-difluoropropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida**

5

Bajo atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado, 10
 tioacetato de S-potasio (0.92 g, 8.06 mmoles) se añadió a una
 solución en acetona (8 ml) de 1,3-dicloro-1,1-difluoropropano
 (1.0 g, 6.71 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 20
 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por
 extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se
 15 secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró
 bajo presión reducida.

Bajo atmósfera de nitrógeno, carbonato de potasio
 (649 mg, 4.70 mmoles) y 5-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]-
 4-metilpiridin-2-carboxamida (1.5 g, 4.70 mmoles) obtenidos
 20 en el Ejemplo de referencia 10 se añadieron a una solución en
 metanol (20 ml) del residuo resultante, y la mezcla se agitó
 a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró
 bajo presión reducida, seguida por la adición de agua y la
 extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con
 25 solución salina saturada. La capa orgánica resultante se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el
 5 compuesto el título (1.72 g, 4.05 mmoles, 60%) como un polvo amarillo pálido.

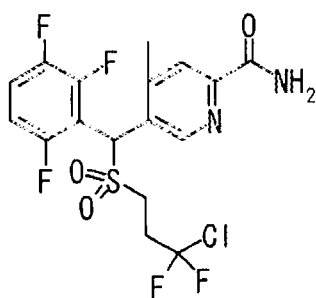
^1H -PMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.50-2.66 (2H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 5.59 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 6.85-6.91 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.84
 10 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 9.01 (1H, s).

MS (m/z): 425 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 34

5-[[3-Cloro-3,3-difluoropropil)sulfonil](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



20

Heptamolihdato de hexaamonio tetrahidratado (50 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5 ml) se añadieron a una solución de 5-[[3-cloro-3,3-difluoropropil)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-
 25 metilpiridin-2-carboxamida (119) (300 mg, 0.706 mmoles)

en un solvente combinado de metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción seguida por extracción con acetato de etilo, y luego la solución se lavó secuencialmente con tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (270 mg, 0.591 mmoles, 84%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.78-2.96 (2H, m), 3.23-3.38 (2H, m), 5.57 (1H, br s), 5.95 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.22-7.34 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 9.31 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3419, 3154, 1697, 1637, 1602, 1548, 1494, 4121, 1373, 1348, 1321, 1247, 1205, 1172, 1133, 1103, 1025.

p.f. 181-183°C.

MS (m/z): 457 (M^+ +M).

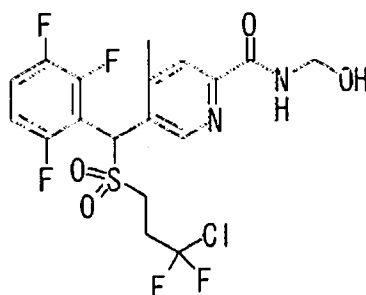
TOF-ESI-MS: 457.0379 (calculado como $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 457.0412). Análisis elemental:

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 44.70; H 3.09; Cl 7.76; F 20.79; N 6.13; S 7.02. Valor observado: C 45.01; H

3.15; Cl 7.79; F 20.59; N 6.21; S 6.79.

Ejemplo 35

5-[[(3-Cloro-3,3-difluoropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-N-(hidroximetil)-4-metilpiridin-2-carboxamida



Formaldehído acuoso al 37% (80 µl) e hidróxido de sodio acuoso 1N (30 µl, 0.030 mmoles) se añadieron a una solución en éter dimetílico de etilenglicol (5 ml) de 5-[[(3-cloro-3,3-difluoropropil) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (150 mg, 0.328 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg, 0.246 mmoles, 75%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.78-2.96 (2H, m), 3.17 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.23-3.40 (2H, m), 4.99-5.03 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.87 (1H, br s), 9.31 (1H, s).

5 IR (ATR) cm^{-1} : 3355, 1671, 1602, 1517, 1496, 1438, 1373, 1336, 1295, 1247, 1199, 1180, 1141, 1103, 1083, 1031.

P.f.: 150-152°C

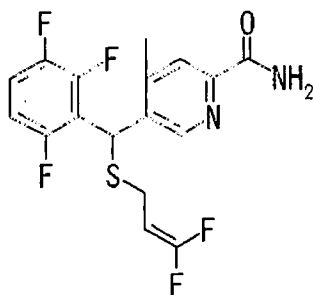
MS (m/z): 487 (M^+H).

Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C 44.41; H 3.31; Cl 7.28; F 19.51; N 5.75; S 6.59. Valor observado: C 44.08; H 3.28; Cl 7.38; F 19.48; N 5.53; S 6.59.

Ejemplo 36

5-[[[(3,3-difluoroprop-2-en-1-il) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

15



20

1,8-Diacabicciclo[5.4.0]-7-undeceno (317 μl , 2.12 mmoles) se añadió a una solución en tolueno (3 ml) de 5-[[[(3,cloro-3,3-difluoropropil) tio] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (100 mg, 0.235 mmoles) obtenida en el Ejemplo 33, y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 7 horas., luego se

25

agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y agua a la solución de reacción, seguidas por extracción con acetato de etilo, y luego la capa orgánica se lavó con solución salina saturada.

- 5 La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (187 mg, 0.482 mmolas, 68%) como
10 un aceite amarillo pálido.

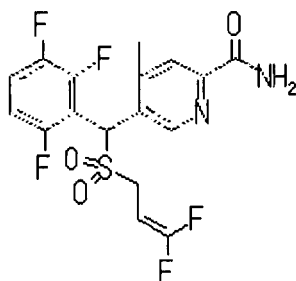
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 3.15-3.18 (2H, m), 4.35 (1H, dtd, $J=23.7, 8.1, 1.5\text{Hz}$), 5.58 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 6.82-6.89 (1H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 9.03 (1H, s).

- 15 MS (m/z): 389 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 37

5-[[(3,3-Difluoroprop-2-en-1-il) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida

20



- Bajo condiciones heladas, peróxido de hidrógeno
25 acuoso al 30% (379 μl) se añadió a una solución en ácido

fórmico (4 ml) de 5-[[[(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)tio](2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (130 mg, 0.335 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (105 mg, 0.250 mmoles, 74%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 3.75 (1H, dt, J=8.1, 1.5Hz), 4.51 (1H, dt, J=22.7, 8.1Hz), 5.59 (1H, br s), 5.98 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 9.37 (1H, s).

IR (ATP) cm⁻¹: 3417, 3154, 1752, 1695, 1637, 1602, 1548, 1494, 1421, 1322, 1247, 160, 1133, 1087, 1016.

P.f.: 171-172°C.

MS (m/z): 421 (M⁺+H).

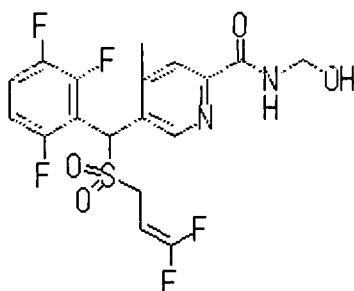
Análisis elemental: C₁₇H₁₃F₅N₂O₃S: Valor teórico:

C 48.57; H 3.12; F 22.60; N 6.66; S 7.63. Valor observado: C 48.45; H 3.01; F 22.37; N 6.51; S 7.61.

Ejemplo 38

5 5-[[(3,3-Difluoroprop-2-en-1-il) sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-N- (hidroximetil)-4-metilpiridin-2-carboxamida

10



15

20

25

Formaldehído acuoso al 37% (116 µl) e hidróxido de sodio acuoso 1N (95 µl, 0.095 mmoles) se añadieron a una solución en éter dimetílico de etilenglicol (4 ml) de 5-[[(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)sulfonil] (2,3,6-trifluorofenil)metil]-4-metilpiridin-2-carboxamida (200 mg, 0.476 mmoles). Se añadió la misma cantidad después de 1.5 horas y después de 3 horas a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora más. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización

(hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (81 mg, 0.180 mmoles, 38%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 3.03 (1H, t, J=7.7Hz), 3.74 (2H, d, J=8.1Hz), 4.50 (1H, dt, J=22.8, 8.1Hz),
5 4.99-5.03 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 9.37 (1H, s).

IR (ATR) cm⁻¹: 3324, 1745, 1658, 1600, 1517, 1496, 1394, 1326, 1245, 1209, 1160, 1135, 1089, 1041, 1016.

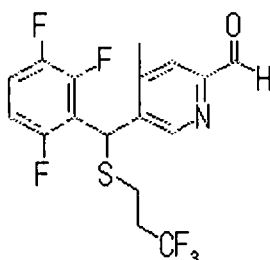
MS (m/z): 451 (m⁺+H).

10 TOF-ESI-MS: 451.0721 (calculado como C₁₈H₁₆F₅N₂O₄S: 451.0751).

Ejemplo 39

4-Metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-carbaldehído

15



Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (solución en
20 hexano 1.59 M, 3.7 ml, 5.94 mmoles) se añadió a -70°C a una
solución en tolueno (50 ml) de 2-bromo-4-metil-5-[(2,3,6-
trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridina
(2.40 g, 5.40 mmoles) obtenida en el Ejemplo 1. La mezcla de
reacción se agitó a -40°C durante 10 minutos, y luego se
25 enfrió de nuevo a -75°C, seguida por la adición de N,N-

dimetilformamida (0.46 ml, 5.94 mmoles). Después de que se completó la adición por goteo, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla a la misma temperatura. La mezcla de reacción se
 5 extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato
 10 de etilo) para dar el compuesto del título (1.27 g, 3.23 mmoles, 60%) como un aceite amarillo pálido.

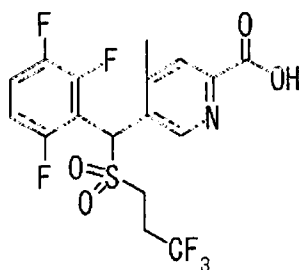
^1H -FMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.31-2.50 (2H, m), 2.68-2.800 (2H, m), 5.59 (1H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.74 (1H, s), 9.22 (1H, s).

15 MS (m/z): 394 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 40

Ácido 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxílico

20



25 [(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-

trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-carbaldehído (1.25 g, 3.18 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua, y después con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto del título (1.20 g, 2.72 mmoles, 86%) como un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 2.61-2.80 (2H, m), 3.19-3.36 (2H, m), 5.94 (1H, s), 7.01-7.07 (1H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 8.11 (1H, s), 9.38 (1H, s).

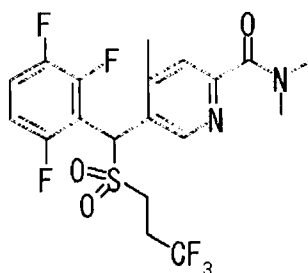
IR (ATR) cm^{-1} : 1697, 1600, 1494, 1446, 1409, 1382, 1336, 1299, 1272, 1249, 1214, 1141, 1091, 1041.

P.f.: 85-87°C.

MS (m/z): 442 (M^+H).

Ejemplo 41

N,N,4-Trimetil-5-[(2,3,6-triflorofenil) [(3,3,3-trifluoropropil) sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida



N-metilmorfolina (120 μl , 1.09 mmoles), 1-

hidroxibenzotriazol (19 mg, 0.544 nmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (104 mg, 0.544 nmoles) y clorhidrato de dimetiletilamina (44 mg, 0.544 nmoles) se añadieron a una solución en diclorometano (5 ml) de ácido 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.453 nmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (114 mg, 0.243 nmoles, 54%) como un polvo blanco.

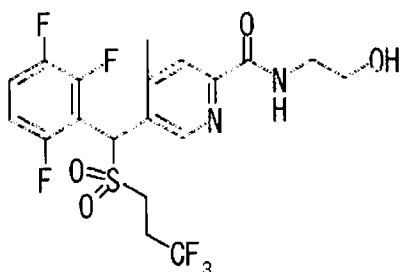
¹H-FMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.58-2.78 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.18-3.38 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.57 (1H, s), 9.26 (1H, s).

IR (ATR) cm⁻¹: 1629, 1598, 1550, 1498, 1446, 1405, 1334, 1297, 1284, 1274, 1259, 1213, 1145, 1137, 1085, 1033.

P.f.: 203-204°C.

MS (m/z): 469 (M⁺+H).

Análisis elemental: C₁₉H₁₈F₆N₂O₃S: Valor teórico: C 48.72; H 3.87; F 24.38; N 5.98; S 6.85. Valor observado: C 48.63; H 3.75; F 24.38; N 5.77; S 6.93.

Ejemplo 42**N-(hidroxietyl)-4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida**

5

N-metilmorfolina (60 μ l, 0.544 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (19 mg, 0.544 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (104 mg, 0.544 mmoles) y etanolamina (33 μ l, 0.544 mmoles) se añadieron a una solución en diclorometano (5 ml) de ácido 4-metil-5-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.453 mmoles) obtenido en el Ejemplo 40, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (81 mg, 0.167 mmoles, 37%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.51 (1H, t, J=5.4Hz), 2.59-2.78 (2H, m), 3.17-3.35 (2H, m), 3.64-3.68

25

(2H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 9.29 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3386, 1666, 1637, 1602, 1531, 1500,
5 1442, 1386, 1305, 1282, 1255, 1209, 1141, 1132, 1103, 1079.

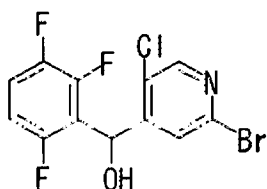
P.f.: 146-147°C.

MS (m/z): 485 (M^+H).

Análisis elemental: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C
47.11; H 3.75; F 23.53; N 5.78; S 6.62. Valor observado: C
10 47.05; H 3.63; F 23.51; N 5.69; S 6.64.

Ejemplo de referencia 22

(2-Bromo-5-cloropiridin-4-il) (2,3,6-trifluorofenil)metanol



15

Bajo atmósfera de argón, solución de n-butil litio (solución en hexano 1.58 M, 23 ml, 36.4 mmoles), se añadió a -75°C a una solución en tetrahydrofurano (50 ml) de diisopropilamina (5.5 ml, 39.0 mmoles), y la mezcla se agitó
20 durante 1 hora. Una solución en tetrahydrofurano (25 ml) de 2-bromo-5-cloropiridina (5.0 g, 26.0 mmoles) se añadió por goteo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió por goteo a la solución de reacción 2,3,6-trifluorobenzaldehído (3.34 ml, 28.6 mmoles), y la mezcla se
25 agitó durante 2.5 horas mientras se elevaba la temperatura a

la temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por concentración bajo presión reducida, y luego la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo), y después se lavó con diclorometano/hexano para dar el compuesto del título (5.08 g, 14.4 nmoles, 55%) como un polvo blanco.

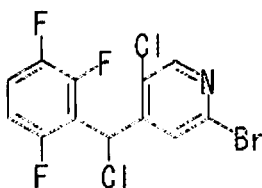
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.82-6.88 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.25 (1H, s).

MS (m/z): 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

15

Ejemplo de referencia 23

2-Bromo-5-cloro-4-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina



20

Bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de tionilo (20.6 ml, 284 nmoles) se añadió a una solución de (2-bromo-5-cloropiridin-4-il) (2,3,6-trifluorofenil)metanol (5.0 g, 14.2 nmoles) en diclorometano (60 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 19 horas. La solución de reacción se concentró bajo

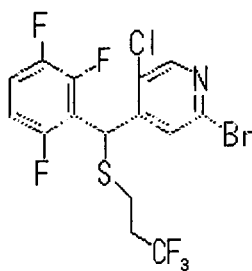
presión reducida, seguida por la adición de acetato de etilo, y luego se lavó secuencialmente con carbonato ácido acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4.56 g, 12.3 nmoles, 87%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.51 (1H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.29 (1H, s).

MS (m/z): 370 (M⁺+H).

Ejemplo 43

2-Bromo-5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil) tio]metil]piridina



Bajo atmósfera de nitrógeno, tioacetato de S-potasio (1.8 g, 15.8 nmoles) se añadió a una solución en acetona (50 ml) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (1.9 ml, 15.8 nmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguida por la adición de metanol (20 ml), carbonato de

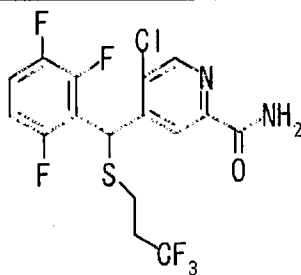
potasio (1.8 g, 13.3 mmoles), y 2-bromo-5-cloro-4-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina (4.5 g, 12.1 mmoles), y luego la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo = 30:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.56 g, 3.38 mmoles, 28%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-FMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.35-2.50 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 5.61 (1H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (m/z): 464 (M⁺+H).

Ejemplo 44

5-Cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-carboxamida



Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (solución 1.59 M en hexano, 0.975 ml, 1.55 mmoles), se añadió a -75°C a una solución en tolueno (12 ml) de 2-bromo-5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridina

- 5 (600 mg, 1.29 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Subsecuentemente, el sistema se reemplazó con gas de dióxido de carbono, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se elevaba la temperatura a la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1N (1.5 ml) a la solución de
- 10 reacción, seguida por concentración bajo presión reducida. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida.

- 15 Bajo atmósfera de nitrógeno, trietilamina (360 µl, 2.58 mmoles) y cloroformiato de isobutilo (251 µl, 1.94 mmoles) se añadieron a -10°C a una solución del residuo resultante en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la solución de reacción una
- 20 solución de metanol en amoníaco 7N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, seguida por la adición de agua, y luego la extracción con acetato de etilo se llevó a cabo. La capa orgánica se lavó
- 25 secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título

5 (240 mg, 0.560 mmoles, 43%) como un polvo blanco.

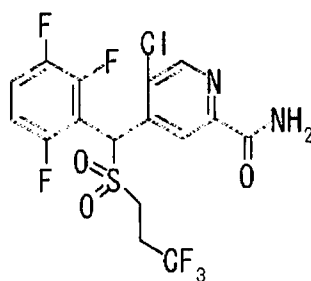
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34-2.49 (2H, m), 2.67-2.80 (2H, m), 5.61 (1H, br s), 5.69 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.71 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, s).

10 MS (m/z): 429 (M^+).

Ejemplo 45

5-Cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida

15



Heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (10 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5 ml) fueron añadidos a una solución de 5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-carboxamida (230 mg, 0.536 mmoles) en un solvente combinado de metanol (5 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó durante

25

15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con carbonato ácido acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso saturado y
5 solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo), y
10 después se lavó con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (180 mg, 0.391 mmoles, 73%) como un polvo blanco.

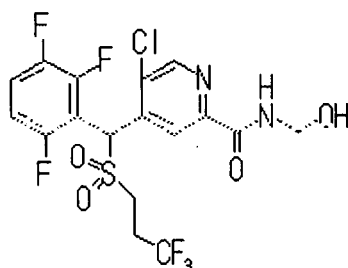
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63-2.77 (2H, m), 3.21-3.54 (2H, m), 5.65 (1H, br s), 6.17 (1H, s), 6.96-
15 7.02 (1H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 7.67 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 9.05 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 3436, 1693, 1637, 1596, 1585, 1536, 1496, 1405, 1330, 1313, 1272, 1257, 1211, 1159, 1132, 1091, 1051, 1020.

20 P.f.: 237-239°C.

MS (m/z): 461 ($\text{M}^+\text{+H}$).

Análisis elemental: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: Valor teórico: C 41.71; H 2.41; Cl 7.69; F 24.74; N 6.08; S 6.96. Valor observado: C 41.89; H 2.27; Cl 7.85; F
25 24.42; N 5.95; S 6.77.

Ejemplo 46**5-Cloro-N-(hidroxmetil)-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida**

5

Formaldehído acuoso al 37% (74 µl) e hidróxido de sodio acuoso 1N (30 µl, 0.0304 mmoles) se añadieron a una solución en éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) de 5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-carboxamida (140 mg, 0.304 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (90 mg, 0.183 mmoles, 60%) como un amorfo blanco.

20

25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62-2.79 (2H, m), 3.12 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.20-3.34 (2H, m), 5.01 (2H, t, $J=7.7.8\text{Hz}$), 6.17 (1H, s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 9.06 (1H, s).

171

IR (ATR) cm^{-1} : 1675, 1637, 1590, 1521, 1496, 1459, 1386, 1338, 1305, 1272, 1247, 1211, 1143, 1093, 1033.

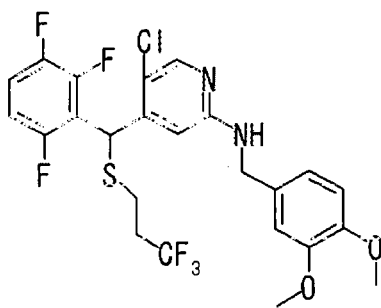
MS (m/z): 491 (M^+H).

Análisis elemental: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: Valor teórico: C 41.60; H 2.67; Cl 7.22; F 23.23; N 5.71; S 6.53. Valor observado: C 41.70; H 2.56; Cl 7.30; F 23.03; N 5.59; S 6.53.

Ejemplo 47

5-Cloro-N-(3,4-dimetioxibencil)-4-[(2,3,6-trifluorofenil) [(3,3,3-trifluoropropil) tio]metil]piridin-2-

amina



Bajo atmósfera de nitrógeno, 3,4-dimetoxibencilamina (903 μl , 5.81 mmoles) se añadieron a una solución en N-metil-2-pirrolidona (20 ml) de 2-bromo-5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil) [(3,3,3-

trifluoropropil) tio]metil]piridina (900 mg, 1.94 mmoles) obtenida en el Ejemplo 43, y la mezcla se calentó a 150°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, seguida por la adición de agua, y después extracción con acetato de etilo se llevó a cabo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título

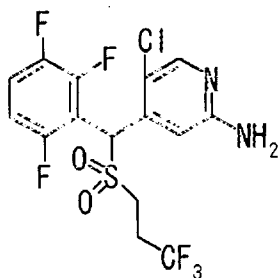
5 (0.18 g, 0.327 nmoles, 17%) como un aceite amarillo pálido.

^1H -FMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28-2.40 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.41-4.56 (2H, m), 4.97 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.57 (1H, s), 6.77-6.93 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.04-7.13 (1H, m), 8.02 (1H, s).

10 MS (m/z): 551 (M^+H).

Ejemplo 48

5-Cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-amina



Heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (10 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (3 ml) fueron añadidos a una solución de 5-cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)tio]metil]piridin-2-amina (180 mg, 0.327 nmoles) en un solvente combinado de metanol (3 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó durante 7 horas. Se añadió agua a la solución de

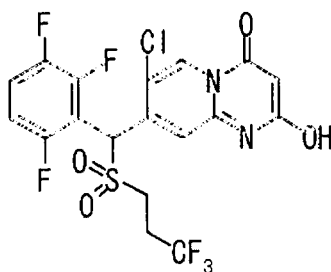
25 reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y

- después la capa orgánica se lavó secuencialmente con carbonato ácido acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego
- 5 se concentró bajo presión reducida. Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, seguida por la adición de acetato de etilo, y la mezcla se
- 10 lavó secuencialmente con carbonato ácido de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por
- 15 vaporización (hexano/acetato de etilo). Se añadió ácido clorhídrico 1N (240 µl) a una solución en etanol (1 ml) del residuo resultante. El sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol para dar el compuesto del título (42 mg, 0.0720 mmoles, 26%) como un polvo blanco.
- 20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.77-2.88 (2H, m), 3.62-3.84 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.66-7.74 (1H, m), 8.06 (1H, s).
- IR (ATR) cm^{-1} : 3139, 1668, 1616, 1498, 1465, 1380, 1336, 1297, 1270, 1251, 1214, 1145, 1091, 1037.
- 25 P.F: 155-159°C.

MS (m/z): 433 ($M^+ + H$).

Ejemplo 49

7-Cloro-2-hidroxi-8-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Bajo atmósfera de nitrógeno, éster bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (1.03 g, 2.22 mmoles) se añadió a una solución en tolueno (15 ml) de 5-cloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridin-2-amina (640 mg, 1.48 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas. El precipitado sólido se filtró, y luego se lavó secuencialmente con tolueno, hexano y diclorometano para dar el compuesto del título (550 mg, 1.10 mmoles, 74%) como un polvo amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.72-2.88 (3H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.12-7.19 (1H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 8.44 (1H, s), 9.07 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 1708, 1621, 1517, 1500, 1477,

1442, 1386, 1361, 1332, 1305, 1276, 1245, 1216, 1141, 1095, 1041, 1027.

P.f.: 264°C (descomp.).

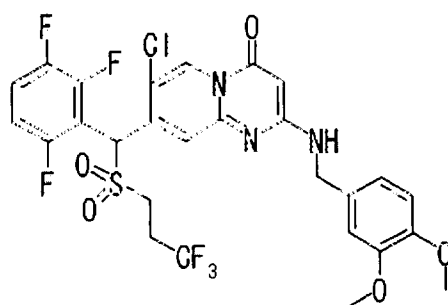
MS (m/z): 501 (M⁺+H).

5 TOF-ESI-MS: 501.0079 (calculado como C₁₈H₁₂ClF₆N₂O₄S: 501.0111).

Análisis elemental: C₁₈H₁₁ClF₆N₂O₄S: Valor teórico: C 43.17; H 2.21; Cl 7.08; F 22.76; N 5.59; S 6.40. Valor observado: C 43.19; H 2.07; Cl 7.25; F 10 22.34; N 5.47; S 6.42.

Ejemplo 50

7-Cloro-2-[(3,4-dimetoxibencil)amino]-8-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonyl]metil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15

20

Bajo atmósfera de nitrógeno, 4-dimetilaminopiridina (117 mg, 0.959 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (183 mg, 0.959 mmoles) se añadieron a una solución en diclorometano (10 ml) de 7-cloro-2-25 hidroxí-8-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-

trifluoropropil)sulfonil]metil]-4H-pirido[1,2-
 alpirimidin-4-ona (400 mg, 0.799 mmol), y la mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 añadió agua a la solución de reacción, seguida por
 5 extracción con diclorometano. La solución se secó sobre
 sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo
 presión reducida. El residuo resultante se sometió a
 cromatografía en columna sobre gel de sílice
 (hexano/acetato de etilo).

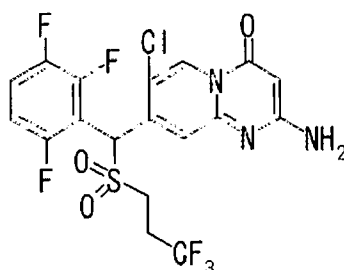
10 Bajo atmósfera de nitrógeno, 3,4-
 dimetoxibencilamina (372 µl, 2.40 mmol) se añadió a
 una solución en 1,4-dioxano (10 ml) del residuo
 resultante, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas.
 La solución de reacción se concentró bajo presión
 15 reducida, y el residuo resultante se sometió a
 cromatografía en columna sobre gel de sílice por
 vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el
 compuesto del título (280 mg, 0.431 mmol, 60%) como un
 aceite amarillo pálido.

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.63-2.81 (2H, m),
 3.23-3.39 (2H, m), 3.88 (6H, s), 4.43 (2H, br s), 5.33
 (1H, br s), 5.47 (1H, s), 6.06 (1H, s), 6.84-6.91 (3H,
 m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.28-7.37 (1H, m), 8.23 (1H, s),
 8.97 (1H, s).

25 MS (m/z): 650 (M^+H).

Ejemplo 51**2-Amino-7-cloro-8-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]-4H-pirido[1,2-a]piridimidin-4-ona**

5



10 Bajo atmósfera de nitrógeno, ácido
trifluoroacético (3 ml) se añadió a 7-cloro-2-[(3,4-
dimetoxibencil)amino]-8-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-
trifluoropropil)sulfonil]metil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-
4-ona (270 mg, 0.415 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C
15 durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró
bajo presión reducida, seguida por adición de acetato de
etilo, y luego la solución se lavó secuencialmente con
carbonato ácido de sodio acuoso saturado y solución salina
saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre
20 sulfato de magnesio, y luego se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se sometió a
cromatografía en columna sobre gel de sílice por
vaporización (hexano/acetato de etilo), y luego
recristalización a partir de hexano/acetato de etilo para
25 dar el compuesto del título (95 mg, 0.190 mmoles, 46%)

como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.62-2.81 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 4.88 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.07 (1H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 8.27 (1H, s), 9.02 (1H, s).

5 IR (ATR) cm^{-1} : 3149, 1679, 1637, 1563, 1531, 1498, 1446, 1386, 1340, 1295, 1280, 1247, 1216, 1141, 1095, 1045.

P.f.: 247°C (descomp.).

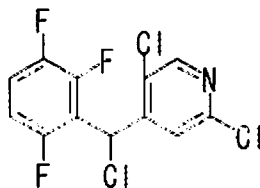
MS (m/z): 500 (M^+H).

TOF-ESI-MS: 500.0260 (valor calculado como
10 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 500.0270).

Ejemplo de referencia 24

2,5-Dicloro-4-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina

15



20

25

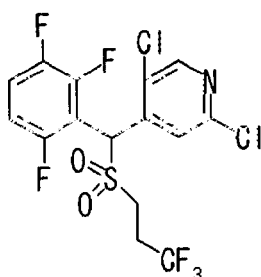
Bajo atmósfera de argón, n-butil litio (solución en hexano 1.54 M, 51 ml, 81.1 mmoles) se añadió a -70°C a una solución en tetrahydrofurano (250 ml) de diisopropilamina (11.4 ml, 67.6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución en tetrahydrofurano (50 ml) de 2,5-dicloropiridina (48) (10.0 g, 67.6 mmoles) se añadió por goteo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió por goteo 2,3,6-trifluorobenzaldehído (10.3 ml,

87.8 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se elevaba la temperatura a 0°C. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida por concentración bajo presión reducida, y
5 después extracción con acetato de etilo se llevó a cabo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con diclorometano/hexano.

10 Bajo atmósfera de nitrógeno, cloruro de tionilo (76 ml, 1.05 moles) se añadió a una solución del residuo resultante en diclorometano (200 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 18 horas. La
15 solución de reacción se concentró bajo presión reducida, seguida por la adición de carbonato ácido acuoso saturado, y extracción con acetato de etilo se llevó a cabo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se
20 concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (16.9 g, 51.8 mmol, 77%) como un polvo blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.52 (1H, s), 6.84-6.90 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.31 (1H, s).

25 MS (m/z): 326 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 52**2,5-Dicloro-4-[(2,3,6-trifluorofenil) [(3,3,3-trifluoropropil) sulfonil]metil]piridina**

5

Bajo atmósfera de nitrógeno, tioacetato de S-potasio (2.3 g, 19.9 mmoles) se añadió a una solución en acetona (50 ml) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (2.4 ml, 19.9 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguida por la adición de metanol (50 ml), carbonato de potasio (2.3 g, 16.8 mmoles), 2,5-dicloro-4-[cloro(2,3,6-trifluorofenil)metil]piridina (5.0 g, 15.3 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, seguida por la adición de agua, y extracción con diclorometano se llevó a cabo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró bajo presión reducida.

Heptamolibdato de hexaamonio tetrahidratado (100 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20 ml) fueron añadidos a una solución del residuo resultante en un solvente combinado de metanol (20 ml) y acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se agitó durante 21 horas. Se añadió agua a la

solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con carbonato ácido acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica
 5 resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo = 9:1 como el eluyente. Las fracciones resultantes se concentraron bajo presión reducida
 10 para dar el compuesto del título (1.36 g, 4.11 mmoles, 27%) como un aceite amarillo pálido.

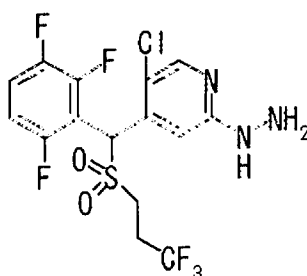
^1H -FMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.59-2.81 (2H, m), 3.19-3.35 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.45 (1H, s).

15 MS (m/z): 452 (M^+H).

Ejemplo 53

5-Cloro-2-hidroazino-4-[(2,3,6-trifluorofenil) [(3,3,3-trifluoropropil) sulfonil]metil]piridina

20



Hidrazina monohidratada (1.0 ml) se añadió a una
 25 solución en etanol (5 ml) de 2,5-dicloro-4-[(2,3,6-

trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil]piridina (190 mg, 0.420 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (130 mg, 0.290 mmoles, 69%) como un amorfo incoloro.

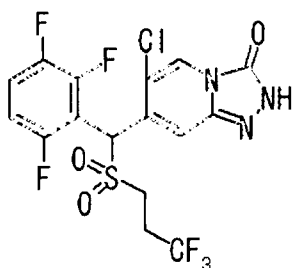
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60-2.79 (2H, m), 3.19-3.34 (2H, m), 3.86 (2H, br s), 6.03 (1H, br s), 6.10 (1H, s), 6.94-7.01 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.14 (1H, s).

MS (m/z): 448 (M^+H).

Ejemplo 54

6-Cloro-7-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-

3 (2H) -ona



Bajo atmósfera de nitrógeno, trifosgeno (129 mg, 0.435 mmoles) se añadió bajo condiciones heladas a una solución en tolueno (5 ml) de 5-cloro-2-hidrazino-4-[(2,3,6-trifluorofenil)[(3,3,3-

trifluoropropil)sulfonil]metil]piridina (130 mg, 0.290 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó secuencialmente con carbonato ácido acuoso saturado y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice por vaporización (hexano/acetato de etilo), se recristalizó a partir de éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título (82 mg, 0.173 mmoles, 59%) como un polvo amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.62-2.81 (2H, m), 3.21-3.38 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.60 (1H, br s).

IR (ATR) cm⁻¹: 1722, 1710, 1637, 1604, 1542, 1496, 1450, 1386, 1336, 1305, 1274, 1247, 1211, 1093.

P.f.: 209-211°C.

MS (m/z): 474 (M⁺+H).

Análisis elemental: C₁₆H₁₀ClF₆N₃O₃S: Valor teórico: C 40.56; H 2.13; Cl 7.48; F 24.06; N 8.87; S 6.77. Valor observado: C 40.59; H 2.17; Cl 7.55; F 23.93; N 8.98; S

6.83.

Ejemplo de prueba 1**Sistema de tamizado usando células para la identificación de sustancias que inhiben la secreción de producción de proteína β -amiloides**

5 La actividad inhibitoria de los compuestos contra la producción de proteína β -amiloides se midió mediante la determinación cuantitativa de la cantidad de proteína β -amiloides ($A\beta$) secretada en el medio de cultivo mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) en sándwich
10 usando células E35 preparadas al transfectar el gen APP751, el cual es un gen de proteína precursora de proteína β -amiloides tipo silvestre humano en células de glioma humano (células H4).

Es decir, células E35 fueron inoculadas en una
15 placa de 96 pocillos seguidas por el cultivo en otra incubadora equilibrada con dióxido de carbono al 5% a 37°C, usando Medio Eagle Modificado por Dulbecco complementado con suero bovino fetal al 10% inactivado como el medio. Los compuestos de prueba se disolvieron en solución de DMSO y se
20 añadieron 24 horas después de la inoculación. Los compuestos de prueba en solución de DMSO fueron preparados para tener una concentración de 2000 veces de la concentración final, de tal manera que la concentración de DMSO del medio se volviera 0.05%. Después del cultivo adicional durante 24 horas, se
25 recogió el sobrenadante, y se añadió una placa de 96 pocillos

para ELISA fijada con anticuerpo monoclonal 25-L contra A β . La incubación se llevó a cabo a 4°C durante 16-20 horas. La placa se lavó con regulador de pH de fosfato (pH 7.4), seguida por la adición de anticuerpo monoclonal biotinilado MA32-40 contra A β , y la placa se dejó reposar a 4°C durante 2 horas. Después de que la placa se lavó con regulador de pH de fosfato de nuevo, se añadió fosfatasa alcalina conjugada a estreptavidina. La biotina se dejó conjuguar con estreptavidina, y después la placa se lavó con regulador de pH de fosfato. Se añadió Blue Phos (KPL Inc.) a la placa, y después de la incubación durante un periodo de tiempo adecuado, se midió la absorbancia para cada uno de los pocillos. La cantidad de A β contenida en el sobrenadante del medio acondicionado se obtuvo a partir de una curva de calibración que se preparó por separado. La concentración a la cual la producción de A β es inhibida en 50% (EC₅₀), cuando se compara con las células de control si la adición del compuesto, fue calculada. Aquí, anticuerpo 25-1 y anticuerpo MA32-40 usados en ELISA son anticuerpos monoclonales de ratón derivados de líneas de células de clon de células de hibridoma, las cuales reconocen específicamente cada antígeno que se preparó y se seleccionó de acuerdo con

un método estándar usando A β 25-35 y A β 1-8 como antígenos, respectivamente.

La concentración de expresión de citotoxicidad se obtuvo mediante la siguiente prueba.

5 Células H4 fueron cultivadas en una placa de 96 pocillos hasta ser semi-confluentes, seguidas por la adición de compuestos de prueba, y después se continuó el cultivo más. Luego de 24 horas, se usó Alamar Blue (BIOSOURCE Inc.) para permitir la formación de color,
10 y la concentración de colorante se midió para obtener conteo de células viables. La concentración a la cual el conteo de células viables se vuelve 80% o menos que la célula de control sin la adición del compuesto, se tomó como la concentración de expresión de
15 citotoxicidad. El compuesto que tenía una concentración de expresión de citotoxicidad desviada con respecto a EC₅₀ se determinó como el compuesto que tenía actividad para inhibir la producción de proteína β -amiloide.

20 Los resultados para la evaluación hecha mediante el ensayo mencionado arriba con respecto al compuesto (I) de la presente invención se muestran en la tabla 1. La anotación de ++++ es proporcionada cuando EC₅₀ es 5 nM o menos, +++ cuando 5-50 nM y ++
25 cuando 50-500 nM.

Tabla 1

5

10

Ejemplo No.	Actividad
3	++
4	+++
10	++
15	++
18	**
19	+++
30	++
34	+++
35	+++
37	++
45	++
48	+++
49	+++
51	++++
54	+++

Aplicabilidad industrial

15

20

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención es útil como un fármaco terapéutico preventivo para enfermedades asociadas con producción y/o secreción anormal de proteína β -amiloide, tales como enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y otras enfermedades asociadas con deposición amiloide.

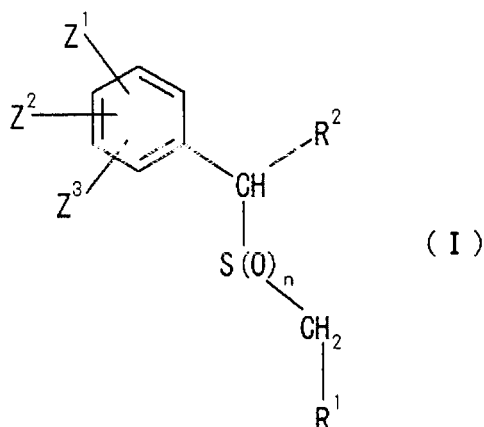
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES**REIVINDICACIONES**

5

1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la fórmula general (I):

10



15 [en donde

R^1 representa un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, un grupo alquenilo de C2-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes, o un grupo
 20 cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes;

R^2 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene nitrógeno de 6 miembros que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes, o un grupo heterocíclico bicíclico
 25 que contiene nitrógeno de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4

grupos sustituyentes;

Z^1 , Z^2 y Z^3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; y

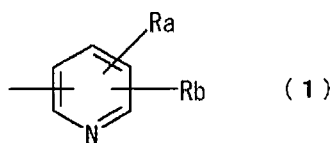
5 n representa 0, 1 ó 2],

sales del mismo, o solvatos del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque R^2 en la fórmula general (I) es
10 cualquiera de un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo triazolopiridilo y un grupo piridopirimidinilo, que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, sales del mismo, o solvatos del mismo,
15 caracterizado porque R^2 en la fórmula general (I) es un grupo piridilo que tiene 1 a 3 grupos sustituyentes.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque R^2 en la fórmula general (I) es un grupo
20 representado por la siguiente fórmula (I):



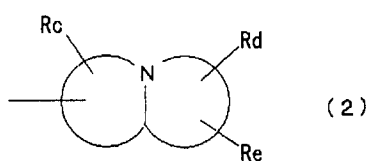
[en donde

25 R_a representa un átomo de halógeno o un grupo

alquilo de C1-C6; y P_b representa un grupo carboxialquilo de C1-C6, un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo de C1-C6, un grupo N,N-di(alquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo, un grupo carboxi, un grupo amino, un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino o un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6].

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque P_a es un grupo alquilo de C1-C6 y P_b es un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)carbamoilo en la fórmula (1).

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque R^2 en la fórmula general (I) es un grupo representado por la siguiente fórmula (2):



[en donde

20 el grupo de la estructura de anillo que contiene nitrógeno representa un grupo triazolopiridilo o un grupo piridopirimidinilo; P_c representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6; P_d representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C1-C6)amino o un grupo N-(hidroxialquilo de C1-C6)amino; y P_e

representa un grupo hidroxilo o un grupo oxo].

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque R^1 en la fórmula general (I) es
5 un grupo alquilo de C1-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como grupos sustituyentes.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque R^1 en la fórmula general (I) es
10 un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloro-2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-difluoropropilo o un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, sales del mismo o solvatos del mismo, caracterizado porque Z^1 y Z^2 son ambos átomos de flúor
15 y Z^3 es un átomo de hidrógeno, o Z^1 , Z^2 y Z^3 son cada uno un átomo de flúor, en la fórmula general (I).

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, sales del mismo o solvatos del mismo,
20 caracterizado porque n en la fórmula general (I) es 2.

11. Un medicamento caracterizado porque contiene el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, sales del mismo o solvatos del mismo.

25 12. El medicamento de conformidad con la

reivindicación 11, caracterizado porque es un fármaco para prevenir o tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide.

5 13. El medicamento farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

10 14. Una composición farmacéutica caracterizada porque contiene el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, sales del mismo o solvatos del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 15. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, sales del mismo o solvatos del mismo, en la elaboración de un medicamento.

16. El uso de conformidad con la reivindicación 15, en donde el medicamento es un fármaco para prevenir o tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide.

20 17. El uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down.

25 18. Un método para tratar una enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide, caracterizado porque comprende la administración de una

cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, sales del mismo o solvatos del mismo.

- 5 19. El método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la enfermedad asociada con generación y/o secreción anormal de proteína β -amiloide es enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down, o similares.

DSPCT-FP0832
PETITORIO DEL PCT

Impreso (Original en Forma Electrónica)

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	PCT/JP2008/066279
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de Presentación Internacional	10 SEP 2008 (10.09.2008)
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	
0-4	Forma – PCT/RO/101 Petitorio del PCT	JPO-PAS
0-4-1	Preparado usando	0352
0-5	Petición El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina Japonesa de Patentes (EPO) (RO/EP)
0-7	Referencia de presentación del solicitante o apoderado	DSPCT-FP0832
I	Título de la invención	DERIVADO DE ALQUILSULFONA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	todos los países designados excepto US
II-4	Nombre	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
II-5	Dirección:	1038426 3-6-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 1038426 Japón
II-6	País de nacionalidad	JP
II-7	País de residencia	JP
II-11	No de registro del solicitante con la oficina	307010166
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante o inventor
III-1-2	Solicitante para	US solamente
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	IIMORI, Hitoshi
III-1-5	Dirección:	
III-1-6	País de nacionalidad	
III-1-7	País de residencia	
III-1-11	No de registro del solicitante con la oficina	

195

DSPCT-FP0832
PETITORIO DEL PCT

Impreso (Original en Forma Electrónica)

III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	Solicitante o inventor
III-2-2	Solicitante para	US solamente
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	KUBOTA, Hideki
III-2-5	Dirección:	
III-2-6	País de nacionalidad	
III-2-7	País de residencia	
III-2-11	No. de registro del solicitante con la oficina	
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	Solicitante o inventor
III-3-2	Solicitante para	US solamente
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MIYAUCHI, Satoru
III-3-5	Dirección:	
III-3-6	País de nacionalidad	
III-3-7	País de residencia	
III-3-7	No. de registro del solicitante con la oficina	
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	Solicitante o inventor
III-4-2	Solicitante para	US solamente
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MOTOKI, Kayoko
III-4-5	Dirección:	
III-4-6	País de nacionalidad	
III-4-7	País de residencia	
III-4-7	No. de registro del solicitante con la oficina	
IV-1	Apoderado o representante común; o dirección para correspondencia La persona identificada abajo es en la presente/ha sido asignado para actuar a nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	apoderado
IV-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ISHIBASHI Koki
IV-1-2	Dirección:	1340081 c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 1-16-13, Kit Akasai, Edogawa-ku, Tokio 1340081 Japón 03-5696-8270
IV-1-3	No. telefónico	03-5696-8773
IV-1-4	No. de facsímil	100146581
IV-1-6	No. de registro del apoderado	
IV-2	Agentes adicionales	(nombres de los agentes adicionales con la misma dirección que el primer agente citado)
IV-2-1		YAGUCHI, Toshiaki (100115750); ECHIGO, Tomoki (100125025)

DSPCT-FP0832
PETITORIO DEL PCT

Impreso (Original en Forma Electrónica)

V	DESIGNACION DE PAISES	
V-1	La presentación de este petitorio constituye conforme la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contratantes cohesionados por el PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de cualquier tipo de protección disponible y, cuando sea aplicable, para la concesión de patentes tanto regionales como nacionales.	
VI-1	Reclamo de prioridad de solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	11 septiembre 2007 (11.09.2007)
VI-1-2	Número	2007-235580
V-1-3	País	JP
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Japonesa de Patentes (ISA/JP)
VIII	DECLARACIONES	Número de declaraciones
VIII-1	Declaración de la identidad del inventor	-
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que le sea concedida una patente	-
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a reclamar la prioridad de la solicitud anterior	-
VIII-4	Declaración de inventoria (sólo para propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones no perjudiciales o excepciones a falta de novedad	-
IX	Lista de verificación	número de hojas archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio	4 ✓
IX-2	Descripción	106 ✓
IX-3	Reivindicaciones	3 ✓
IX-4	Resumen	1 ✓
IX-5	Dibujos	0 -
IX-7	TOTAL	114
	Items acompañantes	Documento(s) archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tarifas	- ✓
IX-15	Indicaciones separadas referentes a microorganismos u otro material biológico	- ✓
IX-17	Diskette PCT-EAS ¹	- -
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar al resumen	
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Japonés
X-1	Firma del solicitante, apoderado o representante común	/100146581/
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	
X-1-2	Nombre del signatario	
X-1-3	Cargo	
X-2	Firma del solicitante, apoderado o representante común	/100115750/
X-2-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	
X-2-2	Nombre del signatario	
X-2-3	Cargo	

DSPCT-FP0832
PETITORIO DEL PCT

Impreso (Original en Forma Electrónica)

X-3	Firma del solicitante, apoderado o roprosentante común	/100125025/
X-3-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	
X-3-2	Nombre del signatario	
X-3-3	Cargo	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Focha do rocopción real do la solicitud Internacional propuesta	10 SEP 2008 (10.09.2008)
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Focha do rocopción real corregida debido a documentos o dibujos recibidos después pero a tiempo que completan la solicitud Internacional propuesta	
10-4	Focha do rocopción a tiempo do las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad do Búsqueda Internacional	ISA/JP
10-6	Transmisión do copia do búsqueda retrasada hasta que se pague la tarifa do búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	Focha do rocopción do la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(10) Número de Publicación Internacional:

(43) Fecha de publicación internacional:

18 diciembre 2008 (18.12.2008)

PCT

WO 2009/034976 A1

(51) Clasificación⁷ de patente internacional:

C07D 213 48 (2006.01) C07D 213 73 (2006.01)
A61K 31 437 (2006.01) C07D 213 74 (2006.01)
A61K 31 44 (2006.01) C07D 213 77 (2006.01)
A61K 31 519 (2006.01), C07D 213 79 (2006.01)
A61P 25 28 (2006.01) C07D 213 81 (2006.01)
A61P 43 00 (2006.01) C07D 471 04 (2006.01)
C07D 213 61 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2008/066279

(22) Fecha de presentación internacional: 10 septiembre 2008
(10.09.2008)

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

(30) Datos de prioridad:
2007-235580 11 Septiembre 2007 (11.09.2007) JP

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US):
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP]; 1038426
Tokyo (JP).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes: (para US únicamente): HIMORI, Hitoshi.
KUBOTA, Hideki. MIYAUCHI, Satoru. MOTOKI, Kayoko

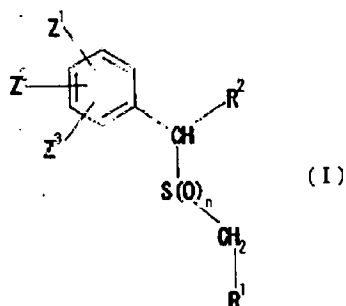
(74) Agente: ISHIBASHI, Koki et al. Tokio (JP)

(81) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CI, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LF, LG, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TP, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY,

[Continúa en el siguiente hoja]

(54) Título: DERIVADO DE ALQUILSULFONA



(57) Resumen: Se describe un compuesto que tiene una actividad de inhibir la producción/secreción de proteína β -amiloides y es efectivo para la prevención/tratamiento de una enfermedad asociada con la producción/secreción anormal de proteína β -amiloides. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal, en donde R^1 representa un grupo alquilo de C1-C6 el cual puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes, un grupo alqueno de C2-C6 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes, o un grupo cicloalquilo de C3-C7 que puede tener 1 a 6 átomos de halógeno como sustituyentes; R^2 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico nitrogenado de 6 miembros que tiene 1 a 3 sustituyentes, o un grupo heterocíclico bicíclico nitrogenado de 9 ó 10 miembros que tiene 1 a 4 sustituyentes; Z^1 , Z^2 y Z^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo ciano; y n representa un número de 0, 1 ó 2.

WO 2009/034976 A1

KG, KZ, MD, PU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FP, GB, OP, EP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, PG, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GH, GG, GW, ML, MP, NE, SI, TD, TG). **Publicada:** — con el reporte de búsqueda.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/JP2008/086279

A. CLASIFICACION DEL TEMA

Véase hoja extra

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

C07D213/48, A61K31/437, A61K31/44, A61K31/519, A61P25/28, A61P43/00, C07D213/61, C07D213/73, C07D213/74, C07D213/77, C07D213/79, C07D213/81, C07D471/04

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kohai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

CAPLUS (STAN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	US 2682544 A (Sterling Drug Inc.), 29 Junio 1954 (29.06.54), Texto completo; particularmente, ejemplos 9, 10 (Familia: ninguna)	1-3, 7, 10, 11, 14, 15
X	US 4148922 A (Warner-Lambert Co.), 10 Abril, 1979 (10.04.79), Texto completo; particularmente, ejemplo 2; columna 3, 4to renglón de abajo hasta columna 4, renglón 4 (Familia: ninguna)	1,7,11,14,15
X	BUSHEY, Dean F. et al., Intramolecular nitrogen-phosphorus interactions of phosphate esters, Journal of Organic Chemistry, 1985, Vol.50, No.12, p.2091-2095, compuesto 15	1,7,11,14,15

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☐ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados
"A" documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera ser de particular relevancia.
"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
"L" documento al cual pueda arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como es específica)
"C" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio
"F" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.
"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
"S" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 16 octubre 2008 (16.10.08)	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 28 octubre 2008 (28.10.2008)
Nombre y dirección de correspondencia de la ISA/ Oficina Japonesa de Patentes	Funcionario Autorizado

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/JP2008/066279

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Relv. No.
X	TABIDZE, D. M. et al., Bisindoles. 15. Acid condensation of 2,2'-ethoxycarbonyl derivatives of bis(5-indolyl) oxide and bis(5-indolyl) methane with aromatic aldehydes, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1983, No.3, p.365-368, compuesto IX	1,7,11,14,15
X	FOGAN, N. A., Reaction of aromatic aldehydes with 1-alkylindole-2-carboxylic acid and its derivatives, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1975, No.4, p.504-508, compuestos XLIII, XLIV, XLV	1,7,11,14,15
A	WO 2006/109729 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 Octubre, 2006 (19.10.06), Texto completo; particularmente, reivindicaciones & CA 2603320 A & EP 1867636 A1 & FR 10-2007-0116865 A & NO 20075080 B	1-17
A	WO 2003/055850 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 Julio, 2003 (10.07.03), Texto completo; particularmente, reivindicaciones & US 2005/0234109 A1 & EP 1466898 A1 & CA 2471943 A & CN 1585746 A	1-17
P,X	WO 2008/085658 A1 (EXXONMOBIL CHEMICAL PATENTS INC.), 17 Julio 2008 (17.07.08), Texto completo; particularmente, compuesto A3 & US 2008/0200626 A1	1-3,7
P,X	HU, Jianglei et al., Temperature-Controlled Synthesis of Substituted Pyridine Derivatives via the [5C + 1N] Annulation of 1,1-Bisalkylthio -1,4-pentanedienes and Ammonium Acetate, Journal of Organic Chemistry, 2008.03.21, Vol.73, No.6, p.2442-2445	1-3,7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/JP2008/066279

Continuación de a. CLASIFICACIÓN DE MATERIA OBJETIVO

C07D213/48(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/61(2006.01)i, C07D213/73(2006.01)i, C07D213/74(2006.01)i, C07D213/77(2006.01)i, C07D213/79(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

(De conformidad con la Clasificación de Patentes Internacionales (IPC) o con ambas clasificación Nacional e IPC)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

PCT/JP2008/066279

Bloque II Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☒ Nos. de reivindicaciones: 18, 19
porque se refieren a materia que no se requirió buscar por esta Autoridad, a saber:
Las reivindicaciones 18 y 19 se refieren a un método para tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
- ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado de que no se pudo llevar a cabo ninguna Búsqueda Internacional significativa, específicamente:
- ☐ Nos. de reivindicaciones:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4(a).

Bloque III Observaciones cuando carece unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varios inventores en esta solicitud internacional, como sigue

- ☐ Ya que se pagaron a tiempo por el solicitante todas las cuotas de búsqueda adicionales requeridas, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones escrutables.
- ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron escrutarse sin esfuerzo que justificara una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de ninguna cuota adicional.
- ☐ Ya que sólo algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas se pagaron a tiempo por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre sólo las reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ No se pagaron a tiempo por el solicitante las cuotas de búsqueda adicionales requeridas. En consecuencia, este Reporte de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada primero en las reivindicaciones; está cubierta por las Reivindicaciones Nos.:

Aclaración acerca de la Protesta

- ☐ Las tarifas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando aplica, el pago de una tarifa de protesta
- ☐ Las tarifas de búsqueda adicionales estaban acompañadas por la protesta del solicitante pero el pago de tarifa de protesta aplicable no fue pagado dentro del tiempo límite especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompañó al pago de las tarifas de Búsqueda adicionales.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference DSPCT-FP0832	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/JP2008/066279	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 September 2008 (10.09.2008)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 11 September 2007 (11.09.2007)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/L37			
Applicant DAIICHI SANKEYO COMPANY, LIMITED			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 62 70	Date of issuance of this report 16 March 2010 (16.03.2010)
	Authorized officer Masashi Honda e-mail: p03.pcu@wipo.int

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人 石橋 公樹 様 あて名 〒134-0081 日本国東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内		PCT 国際調査機関の見解書 (添施行規則第40条の2) 〔PCT規則43の2.1〕	
発送日 (日.月.年)		28.10.2008	
出願人又は代理人 の書類記号 DSPCT-FP0832		今後の手続きについては、下記を参照すること。	
国際出版番号 PCT/JP2008/066279	国際出願日 (日.月.年) 10.09.2008	優先日 (日.月.年) 11.09.2007	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. 補充欄参照			
出願人 (氏名又は名称) 第一三共株式会社			

1. この見解書は次の内容を言明。 ☒ 第I欄 見解の基礎 ☐ 第II欄 優先権 ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如 ☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 ☒ 第VI欄 ある種の引用文献 ☐ 第VII欄 国際出願の下位 ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見
2. 今後の手続き 国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則68.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。 この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を添付した日から8月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。 さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。
3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日 16.10.2008			
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区農が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳子子 電話番号 03-3631-1101 内線 3492	4P	9638

様式PCT/ISA/237 (表紙) (2007年4月)

第 I 欄 見解の基礎

1. 言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。
- ☒ 出願時の言語による国際出願
 - ☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された。この国際出願の翻訳文 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
2. ☐ この見解書は、PCT規則 91 の規定により国際調査機関が認めた又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した (PCT規則 43 の 2.1(b))。
3. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。
- a. タイプ
 - ☐ 配列表
 - ☐ 配列表に関連するテーブル
 - b. フォーマット
 - ☐ 紙形式
 - ☐ 電子形式
 - c. 提出時期
 - ☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの
 - ☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
 - ☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの
4. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を言及しない旨の陳述書の提出があった。
5. 補足意見：

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の下作成

次に關して、当該請求の範圍に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範圍 18, 19

理由：

☒ この国際出願又は請求の範圍 18, 19 は国際調査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範圍 18, 19 は治療による人体の処置方法に関するものである。

☐ 明細書、請求の範圍若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範圍 の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範圍又は請求の範圍 が、明細書による十分な裏付けを欠いたため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☒ 請求の範圍 18, 19 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ 入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。

出願人は所定の期間内に、

☐ 実施細則の附屬書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ 実施細則の附屬書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法で配列表を入手することができなかった。

☐ PCT規則13の3.1(a)又は(b)に基づき命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

☐ 入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附屬書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかったため、国際調査機関は、認められた形式及び方法でテーブルを入手することができなかった。

☐ スクロオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附屬書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (II)	請求の範囲	4-6, 8, 9, 11-17	有
	請求の範囲	1-3, 7, 10	無
進歩性 (I3)	請求の範囲	4-6, 8, 9, 12, 13, 16, 17	有
	請求の範囲	1-3, 7, 10, 11, 14, 15	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-17	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

(文献)

1. US 2682544 A (Sterling Drug Inc.) 1954.06.29,
2. US 4148922 A (Warner-Lambert Company) 1979.04.10
3. Journal of Organic Chemistry, 1935, Vol.50, No.12, p.2091-2095
4. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1933, No.3, p.365-368
5. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1975, No.4, p.504-503
6. WO 2006/109729 A1 (第一製薬株式会社) 2006.10.19,
7. WO 2003/055250 A1 (第一製薬株式会社) 2003.07.10

請求の範囲1～3、7、10について

請求の範囲1、7に係る発明は国際調査報告で引用された文献1～5から、請求の範囲2、3、10に係る発明は国際調査報告で引用された文献1から、それぞれ新規性及び進歩性を有しない。

文献1には、本願の請求項1に記載の一般式 (I) においてR¹がメチルであり、R²が4-メチル-ピリジルであり、nが2である化合物が記載されている (実施例9、10)。

文献2、4、5には、上記一般式 (I) においてR¹がメチルであり、R²が置換基を有するインドリルである化合物が記載されている (文献2：実施例2、第3欄下から4行目～第4欄4行目、文献4：化合物IX、文献5：化合物XLIII、XLIV、XLV)。

文献3には、上記一般式 (I) においてR¹がエチルであり、R²が1-メチル-2-イミダゾリルである化合物が記載されている (化合物15)。

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書(PCT規則43の2.1及び70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 2008/035658 A1 [EX]	17. 07. 2008	13. 12. 2007	09. 01. 2007

2. 書面による開示以外の開示(PCT規則43の2.1及び70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に書かれている 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

C07D213/48(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D213/61(2006.01)i, C07D213/73(2006.01)i, C07D213/74(2006.01)i,
C07D213/77(2006.01)i, C07D213/79(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

請求の範囲 4～6、8、9 について

請求の範囲 4～6、8、9に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1～7 に対して新規性及び進歩性を有する。

文献 1～7 のいずれにも、本願の請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) において、 P^1 、 P^2 、 $Z^1 \sim Z^3$ がそれぞれ請求の範囲 4～6、8、9 に記載の基を表す化合物については記載も示唆もされていない。

請求の範囲 11、14、15 について

請求の範囲 11、14、15に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1～5 より進歩性を有しない。

文献 1～5 には、本願の請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物がそれぞれ記載されている。

そして、医薬の分野において、未知の化合物の中から有用なものを探察することは広く行われていることであるから、文献 1～5 に記載の化合物についても医薬として利用できることを確認することは、当業者であれば容易に想到し得たことである。

請求の範囲 12、13、16、17 について

請求の範囲 12、13、16、17に係る発明は、国際調査報告で引用された文献 1～7 に対して新規性及び進歩性を有する。

文献 6、7 には、 β アミロイド蛋白の産生・分泌阻害作用を有する化合物として、2 つの芳香環基で置換されたメチレン-S の先に環状基が結合した構造を有する化合物がそれぞれ記載されている。

しかしながら、文献 1～7 のいずれにも、2 つの芳香環基で置換されたメチレン-S の先にアルキル、アルケニル又はシクロアルキルで置換されたメチレンが結合した構造を有する、本願の請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物が、 β アミロイド蛋白の産生・分泌阻害作用を有し、アルツハイマー病やデウー症の治療に有用であることは記載も示唆もされていない。

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ISHIBASHI, Koki
c/o DAICHI SANIKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-0081
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 17 November 2008 (17.11.2008)	
Applicant's or agent's file reference DSPCT-FP0832	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2008/066279	International filing date (day/month/year) 10 September 2008 (10.09.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 September 2007 (11.09.2007)
Applicant DAICHI SANIKYO COMPANY, LIMITED et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "TIP", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 September 2007 (11.09.2007)	2007-235580	JP	30 October 2008 (30.10.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Masashi Honda

e-mail PT08.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 332 74 08

Facsimile No. +41 22 332 22 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DUP/PC4W30

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ISHIBASHI, Koki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 134-0081
JAPAN

Date of mailing (day/month/year) 17 November 2008 (17.11.2008)	
Applicant's or agent's file reference DSPCT-FP0832	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2008/066279	International filing date (day/month/year) 10 September 2008 (10.09.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 September 2007 (11.09.2007)
Applicant DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "TIP", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 September 2007 (11.09.2007)	2007-235530	JP	30 October 2008 (30.10.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Masashi Honda

e-mail PT08.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 08

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IE/304 (October 2005)

1/DUXRZ4WZ0



No. 10-036274- -00000-0000

Fecha: 2010-03-26 16:07:05 Dep. 2020 DIP. NULVASCH
Tra. 11 PATENTE IYH Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 214

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

ART 33 DECISION 486/00

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐